

# Diagnostik des Prostatakarzinoms:

## MRT (mit endorektaler Spule)

## + MR– Spektroskopie

Für den Inhalt verantwortlich:

Hauptverband der österreichischen Sozialversicherungsträger  
Evidenzbasierte Wirtschaftliche Gesundheitsversorgung, EBM/ HTA

1031 Wien, Kundmangasse 21

Kontakt: Tel. 01/ 71132-0

[ewg@hvb.sozvers.at](mailto:ewg@hvb.sozvers.at)

# 1 Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Inhaltsverzeichnis.....</b>	<b>2</b>
<b>2</b>	<b>Fragestellung .....</b>	<b>4</b>
<b>3</b>	<b>Kurzbericht .....</b>	<b>5</b>
<b>4</b>	<b>Einleitung.....</b>	<b>6</b>
4.1	Epidemiologie .....	6
4.2	Empfehlungen hinsichtlich Diagnostik.....	8
4.3	MRT und MR-Spektroskopie.....	10
<b>5</b>	<b>Methodik .....</b>	<b>12</b>
5.1	Strukturierte Frage (PICO) .....	12
5.2	Literaturauswahl.....	12
5.2.1	Einschlusskriterien .....	12
5.2.2	Ausschlusskriterien.....	12
5.3	Literatursuche.....	13
5.4	Beurteilung der Qualität der Studien.....	13
<b>6</b>	<b>Ergebnisse.....</b>	<b>14</b>
6.1	Studienpool.....	14
6.2	Qualitätsassessment .....	15
6.3	Studien .....	15
6.3.1	Übersichtsarbeiten .....	16
6.3.2	Primärstudien.....	19
<b>7</b>	<b>Evidenz.....</b>	<b>21</b>
7.1	Evidenzlevel 2: diagnostische Genauigkeit: .....	21
7.2	Evidenzlevel 5: patientenrelevanter Nutzen .....	22
<b>8</b>	<b>Limitationen.....</b>	<b>23</b>
<b>9</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>25</b>

<b>10 Schlussfolgerung.....</b>	<b>27</b>
<b>11 Anhang.....</b>	<b>28</b>
11.1 PRISMA-Checkliste für systematische Übersichtsarbeiten.....	28
11.2 QUADAS-2 Checkliste für diagnostische Primärstudien .....	30
<b>Literatur.....</b>	<b>33</b>

## 2 Fragestellungen

Einsatz von Magnetresonanztomographie (MRT) der Prostata mit endorektaler Spule ergänzt durch MR-Spektroskopie (MRS) nach negativer Biopsie und nach wie vor erhöhten PSA Werten: gibt es mit dieser multimodalen Untersuchung einen Vorteil (diagnostische Güte, Reduktion der Biopsien, Reduktion von Morbidität etc.) in der Diagnostik eines Prostatakarzinoms?

Gibt es Hinweise in der Literatur, dass ein höherer Cut-off Wert für PSA auch Biopsien einsparen kann?

Ist ein nicht genug aussagekräftiger Indikator wie PSA ausreichend für eine Indikation zu MRT? Welche Befunde wurden für die Indikation zur MRT herangezogen?

### 3 Kurzbericht

#### Methodik

Es wurde Februar 2012 eine systematische Literaturrecherche nach kontrollierten, prospektiven Studien, Metaanalysen und systematischen Reviews in den Datenbanken PubMed, Cochrane und CRD (Centre for Review and Dissemination) durchgeführt und durch unsystematische Handsuche ergänzt. Nach Auswahl und Qualitätsbewertung (QUADAS-2) der Primärstudien gemäß den dargestellten Kriterien wurde eine formale und inhaltliche Synopsis erstellt und in weiterer Folge eine Bewertung der Zielgrößen (diagnostische Genauigkeit und patientenrelevanter Nutzen) vorgenommen.

#### Ergebnisse

2 RCTs und 3 systematische Übersichtsarbeiten wurden als relevant identifiziert. Die eingeschlossenen Studien waren sehr heterogen hinsichtlich Studiendesign (prospektiv, retrospektiv), Untersuchungszone (die ganze Prostata/ periphere Zone), Schwellenwerten und Ausgangsbefunden (PSA, Gleason Score, digital-rektaler Befund). Bei allen Männern bestand entweder der Verdacht auf Prostatakarzinom oder war bereits bestätigt und eine Prostatektomie geplant. Als Referenzstandard wurde die Biopsie oder Probenentnahme nach Prostatektomie gewählt. Es gab große Schwankungsbreiten im Bereich Sensitivität nach MR-Untersuchungen mit Spektroskopie (als Referenzstandard diente ein histologischer Befund der Prostata). Es besteht weiterhin Unklarheit hinsichtlich der optimalen PSA-Schwellenwerte und ein PSA-Screening wird nicht empfohlen. Daher ist eine zusätzliche Untersuchung keinesfalls zweckmäßig.

#### Schlussfolgerung

Die derzeitige Evidenz hinsichtlich diagnostischer Genauigkeit ist unzureichend, um eine MRT-Untersuchung mit endorektaler Spule und Spektroskopie zu empfehlen. Für die bessere Detektion der bisher mit Biopsie schwer diagnostizierbaren Tumore (kleinere oder in der zentralen oder Transitionalzone gelegen) gibt es keine Evidenz.

Derzeit ist im Screening-Setting bei unklarer Diagnose mittels PSA-Wert und Biopsie kein patientenrelevanter Nutzen dieser zusätzlichen Untersuchungsmethode zu erkennen (Reduktion von Biopsien, Morbidität, Lebensqualität etc.).

Die Sinnhaftigkeit weiterer Abklärung mittels MRT + Spektroskopie ist eher nach bereits diagnostiziertem Karzinom vorstellbar (Staging, Diagnostik hinsichtlich Samenblaseninfiltration oder extraprostatischer Tumorausdehnung).

**Schlüsselwörter:** Magnetresonanztomografie – MRT – Spektroskopie – Prostata – Diagnostik

**Verfasserin:** Mag. Bettina Maringer

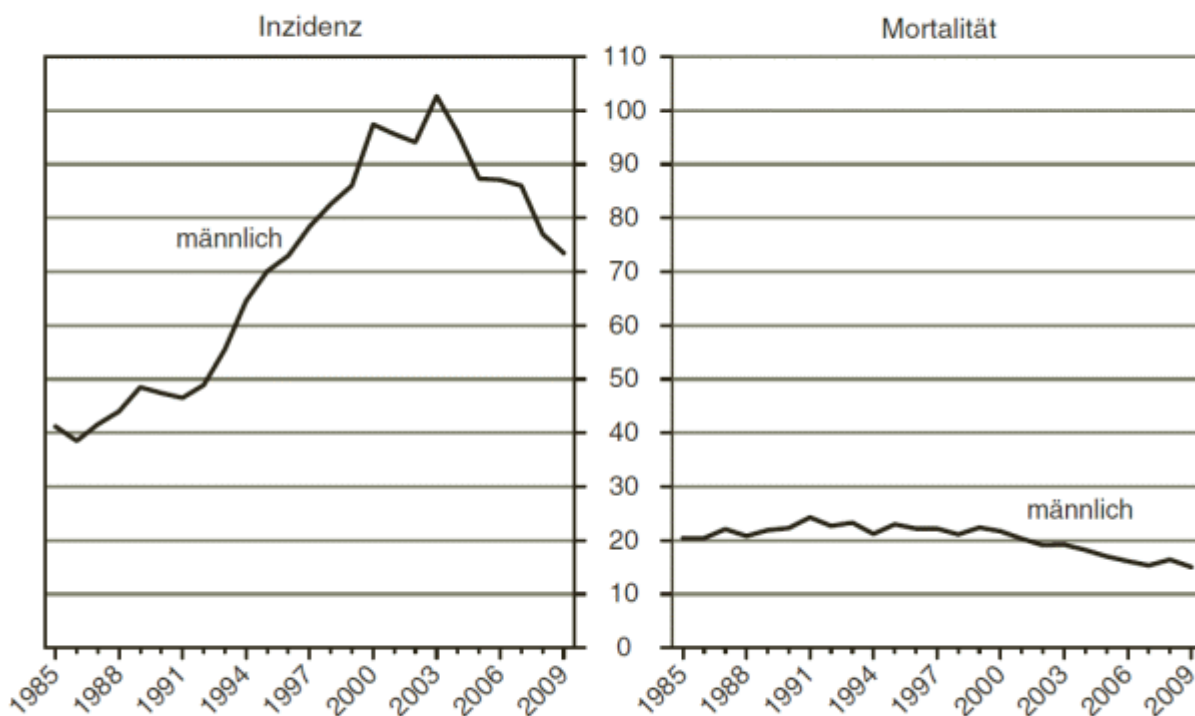
**Internes Review:** Dr. Gottfried Endel

## 4 Einleitung

### 4.1 Epidemiologie

Im Jahr 2009 war Prostatakrebs (ICD-10 Code: C61) die häufigste Krebsneuerkrankung bei Männern (4881 Fälle bzw. 25% aller bösartigen Neubildungen), jeder 10. Krebstodesfall bei den Männern war auf Prostatakrebs zurückzuführen (1125 Fälle). Die altersstandardisierte Neuerkrankungsrate für Prostatakrebs war zwischen 1999 und 2003 angestiegen, seither wieder gesunken und liegt 2009 um 14,5% unter dem Wert von 1999. Die Sterberate ging in diesem Zeitraum ebenfalls um 33% zurück. Bei den für Männer spezifischen Operationen waren die Prostataoperationen 2009 am häufigsten (Medizinische Einzelleistung JG020, 6756 Fälle).

**Bösartige Neubildungen der Prostata im Zeitverlauf**  
altersstandardisierte Raten auf 100.000 Personen  
(WHO-Weltbevölkerung, 2001)

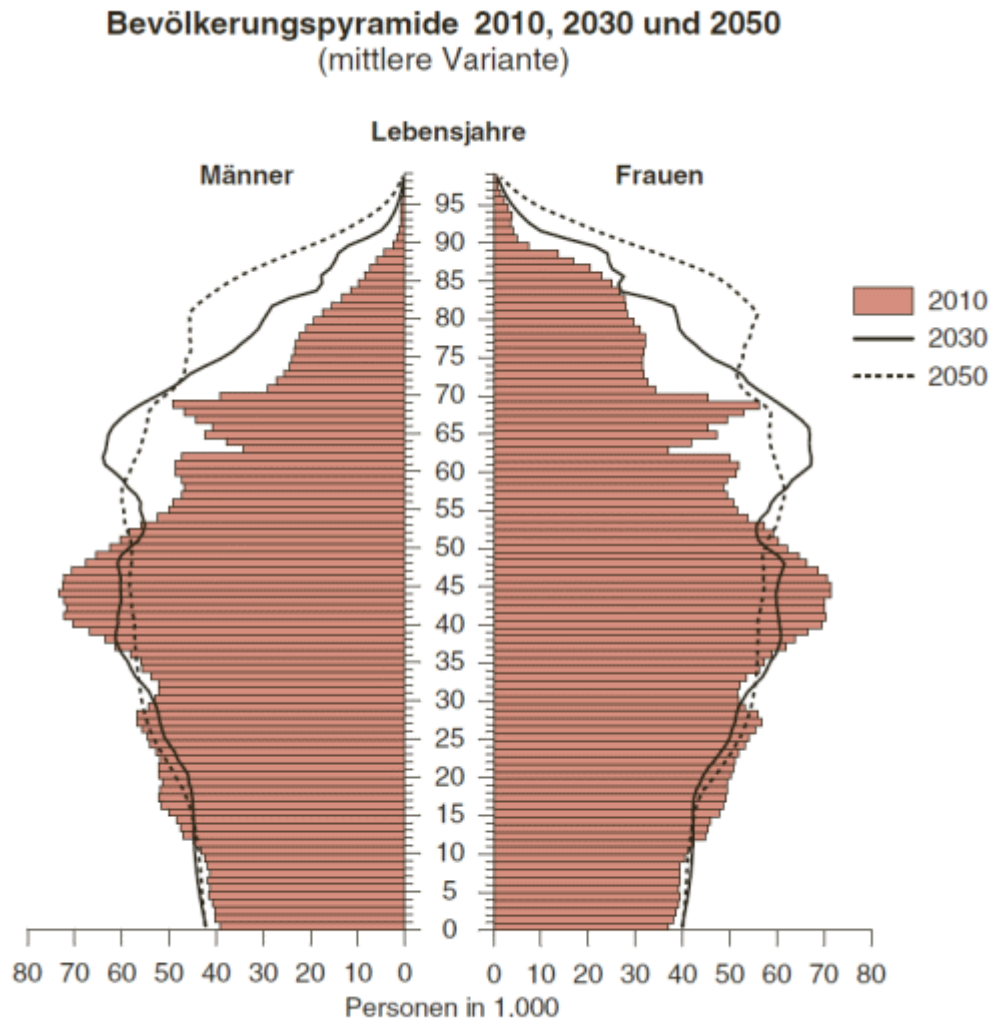


Q: STATISTIK AUSTRIA, Österreichisches Krebsregister (Stand 13.09.2011) und Todesursachenstatistik.  
Erstellt am: 29.09.2011.

**Abbildung 1: bösartige Neubildungen der Prostata 1985-2009, Inzidenz und Mortalität**

Obwohl sich in den letzten 10 Jahren sowohl in den absoluten Zahlen als auch unter Berücksichtigung der Altersstruktur ein Rückgang der Krebsneuerkrankungen abzeichnete, ist dieser Rückgang aufgrund der starken Zunahme der Zahl der bösartigen Neubildungen der Prostata in der Gesamtsumme aller Lokalisationen jedoch nicht sichtbar. Der Anstieg der

Inzidenz des Prostatakrebses wird zum Teil auf das massive Screening in den westlichen Bundesländern zurückgeführt. Nach dem Anstieg zu Beginn des Screenings kam es in den folgenden Jahren (ab 2004) zu einer Reduktion der Diagnosen<sup>1</sup>. Die demografische Entwicklung in Österreich und einem zu erwartenden Anstieg der Bevölkerung >55 Jähriger (siehe Abbildung 2) könnte jedoch neuerlich zu einem Anstieg der Inzidenz von Prostatakrebs führen.



Q: STATISTIK AUSTRIA, Bevölkerungsprognose 2011. Erstellt am: 25.08.2011.

### Abbildung 2: demografische Entwicklung in Österreich

Während das Lebenszeitrisiko für die Diagnose Prostatakarzinom bei 16% liegt, liegt das Risiko im Laufe des Lebens an Prostatakarzinom zu versterben nur bei 3%<sup>2</sup>. Durch eine Früherkennung ist eine kurative Behandlung des Prostatakarzinoms (im organbegrenzten Stadium) möglich. Da das Prostatakarzinom einen langsamen, natürlichen Verlauf aufweist, profitieren von einer kurativen Therapie nur Männer mit einer Lebenserwartung von mehr als 10-15 Jahren. Nicht lebensbedrohliche Karzinome sollen aktiv überwacht werden („active surveillance“, „watchful waiting“), wobei noch Einigkeit fehlt bezüglich der Parameter, die den Zeitpunkt der Therapiebedürftigkeit rechtzeitig erkennen lassen<sup>3</sup>.

## 4.2 Empfehlungen hinsichtlich Diagnostik

Die S3- Leitlinie der deutschen Gesellschaft für Urologie aus dem Jahr 2011<sup>3</sup> enthält folgende Empfehlungen:

- ✓ *Männern mit dem Wunsch nach einer Früherkennungsuntersuchung auf ein Prostatakarzinom soll die Bestimmung des PSA (Prostata-spezifisches Antigen) und eine digitale-rektale Untersuchung empfohlen werden (Empfehlungsgrad A).*
- ✓ *Der Arzt/ die Ärztin soll jedoch den Patienten vor der Entscheidung hinsichtlich der Aussagekraft von positiven und negativen Testergebnisse und gegebenenfalls notwendig werdenden Maßnahmen wie Biopsie der Prostata, die Behandlungsoptionen und deren Risiken aufklären (Empfehlungsgrad A).*
- ✓ *Die PSA- Bestimmung zur Früherkennung sollte nur Männern im Alter ab 40 Jahren (...) angeboten werden (Empfehlungsgrad B).*
- ✓ *Weiters wird festgehalten, dass derzeit verfügbare bildgebende Verfahren für die Früherkennung eines Prostatakarzinoms nicht geeignet sind (Statement).*
- ✓ *Ein PSA –Wert < 2 ng/ ml sollte in einem Intervall von 2 Jahren oder individuell in einem längeren Intervall kontrolliert werden. Bei Werten darüber sollte ein Untersuchungsintervall von 1 Jahr eingehalten werden (Empfehlungsgrad B).*
- ✓ *Im Rahmen der Früherkennung soll eine Prostatabiopsie bei Vorliegen von mindestens einem der folgenden Kriterien empfohlen werden (Empfehlungsgrad A):*
  - kontrollierter PSA-Wert von  $\geq 4$  ng/ml bei der erstmaligen Früherkennungskonsultation
  - karzinomverdächtiges Ergebnis bei der digitalen-rektalen Untersuchung
  - auffälliger PSA-Anstieg (ohne Wechsel des Bestimmungsverfahrens und unter Berücksichtigung der intraindividuellen Variabilität)
- ✓ *Vor der Entscheidung zur Biopsie soll der Patient in ausreichendem zeitlichen Abstand zu dem Eingriff über potenziellen Nutzen, Risiken und Konsequenzen einer Prostatabiopsie ärztlich aufgeklärt werden (Empfehlungsgrad A).*
- ✓ *Die Stanzbiopsie soll unter transrektal-sonographischer Kontrolle erfolgen (Empfehlungsgrad A). Es sollen in der Regel 10-12 Gewebezyylinder entnommen werden (Empfehlungsgrad A).*
- ✓ *Bei folgender Befundkonstellationen soll eine erneute Biopsie innerhalb von 6 Monaten empfohlen werden (Empfehlungsgrad A):*
  - *ausgedehnte High-Grade-Pin (Nachweis in mindestens 4 Gewebeproben)*
  - *atypical small acinar proliferation (ASAP)*
  - *suspekter PSA-Wert bzw. –verlauf*
- ✓ *Die endorektale MRT kann als ergänzende bildgebende Diagnostik nach negativer Biopsie eingesetzt werden (Empfehlungsgrad 0), wobei als Standard eine Untersuchung am Hochfeldgerät mit mindestens 1,5 Tesla mit kombinierter Endorektal-Körper-Phased-Array-Spule definiert wird. Zumindest bei unklaren Befunden im T2-gewichteten*



Bild sollen weiterführende Techniken, wie z.B. (...) die MR- Spektroskopie routinemäßig eingesetzt werden.

- ✓ *In der Nachsorge und Verlaufskontrolle sollen bildgebende Verfahren nur dann eingesetzt werden, wenn therapeutische Maßnahmen möglich sind und/ oder Symptome bestehen* (Empfehlungsgrad A). Die MRT ergänzt mit MR-Spektroskopie scheint die Methode der Wahl in der Diagnostik eines Rezidivs zu sein, da diese die extrakapsuläre Tumorausbreitung und Samenblaseninfiltration exzellent darstellen kann.

Die Datenlage zum Nutzen eines PSA- Tests zur Früherkennung von Prostatakrebs ist widersprüchlich. Insbesondere im Konzentrationsbereich <10 ng/ml ist eine Unterscheidung zwischen Karzinom oder benigner Hyperplasie (mit oder ohne chronischer Prostatitis) schwierig<sup>4</sup>. Die Karzinomentdeckungsrate im PSA-Bereich zwischen 4-10 ng/ml liegt bei 20-30%<sup>5</sup>. Aufgrund der wissenschaftlich unklaren Situation wird PSA- Screening von den meisten internationalen Leitlinien nicht als Routineuntersuchung zur Früherkennung von Prostatakarzinomen empfohlen<sup>6</sup>. Auch die U.S. Preventive Services Task Force kam in einem aktuellen Review (Oktober 2011) zu dem Schluss, dass PSA-basiertes Screening zu wenig bis keiner Reduktion der Mortalität führt und assoziiert ist mit Behandlungsfolgeschäden, von denen einige vermeidbar wären<sup>38</sup>.

Eine Diagnose mit transrektaler Biopsie erwies sich als ungenau, mit dem traditionellen Sextantenbiopsieschema bleiben bis zu 20% der Karzinome unentdeckt. Eine Biopsie mit 10-12 Stanzten kann zu einer 30%igen Verbesserung in der Entdeckung der kanzerogenen Areale führen<sup>32</sup>. Haas et al. kamen nach Biopsien in verschiedenen Arealen der Prostata (nach Autopsie) zu dem Schluss, dass die Entdeckung eines Prostatakarzinoms eher mit der Lage als mit der Anzahl der Stanzten zusammenhänge. Jeweils 6 Stanzten von der mittleren und lateralen peripheren Zone konnten die Mehrheit der klinisch signifikanten Karzinome entdecken, jedoch auch viele nicht signifikante Tumore. Bei Erweiterung der Untersuchung um 6 Stanzten aus der zentralen Zone kam es zu keiner Steigerung in der Sensitivität<sup>7</sup>. Bei PSA-Werten < 10 ng/ ml sind laut Djavan (2006) nach der zweiten Biopsie keine weiteren Biopsien indiziert und sollte der Verlauf des PSA kontrolliert werden (watchful waiting)<sup>8</sup>. Bildgebende Verfahren in der Diagnostik, wie MRI oder MRSI lassen auf Verbesserung in der Erkennung und Charakterisierung eines Karzinoms hoffen. Die Bedeutung im klinischen Bereich wird jedoch kontroversiell diskutiert.

Die Leitlinien der europäischen Gesellschaft für Urologie würdigen den Einsatz von MR + MR - Spektroskopie zur Klassifikation des Tumors (Staging), wobei es zu unterschiedlichen Interpretationen kommen kann einerseits bei Vorliegen von post-biopsischen Hämorrhagien und Entzündungen der Prostata, andererseits durch Inter- und Intra-variabilität der RadiologInnen. Endorektale MR wird von der Europäischen Vereinigung der UrologInnen dringendst empfohlen bei PSA- Anstieg nach Strahlentherapie vor geplanter radikaler Salvage-Prostatektomie, wobei die MR in Kombination mit MR -Spektroskopie eine höhere Sensitivität in der Diagnostik eines „viable prostatacancer“ (Übersetzung der Autorin: Rezidiv) aufweisen soll als transrektaler Ultraschall (TRUS) alleine oder ultraschallgesteuerte Prostatabiopsie<sup>9</sup>.

In den NCCN Guidelines (National Comprehensive Cancer Network, U.S.) wird MR-Spektroskopie nach Bestrahlung des Prostatakarzinoms als eine mögliche Option bei klinisch unsicheren Befunde (negativer Biopsie und neuerlichem PSA-Anstieg) genannt<sup>10</sup>.

### 4.3 MRT und MR-Spektroskopie

Mittels Magnetresonanztomografie (MRT, Kernspintomografie) ist es möglich die Lage, die Prostata und die Umgebung mit hoher morphologischer Auflösung ohne Strahlenbelastung in Schnittbildern darzustellen. Es werden Atomkerne mit einem magnetischen Moment einem sehr starken äußeren Magnetfeld mit 1,0 - 3,0 Tesla ausgesetzt. Der Standard der MR-Untersuchung der Prostata ist derzeit die Untersuchung im geschlossenen MRT bei 1,5 Tesla mit der kombinierten Endorektal-Körper-Phased-Array-Spule. In der MRT mit T2-gewichteten Aufnahmen ist das Prostatakarzinom normalerweise signalarm, sodass es sich von der homogen signalreichen peripheren Zone deutlich abhebt. Besonders kleine Herde (<4mm Durchmesser) können allerdings weder durch bildgebende Verfahren noch durch Stanzbiopsie sicher erfasst werden. Da postbiopsische Hämorrhagien in der Prostata den Tumornachweis erschweren, sollte eine MRT-Untersuchung erst nach 3<sup>11</sup> bzw. 6-8 Wochen<sup>12</sup> nach der Stanzbiopsie durchgeführt werden. Laut Akin et al. ist die MRT für die Entdeckung von Karzinomen in der Transitionalzone unzureichend, wenn sie nicht groß sind, da in der normalen Transitionalzone die T2-Signalintensität heterogen ist<sup>13</sup>.

Hochfeldgeräte mit 3 Tesla Feldstärke, von denen ein besseres Signal-zu-Rausch-Verhältnis erwartet wird, sind an einzelnen Zentren verfügbar.

Zur Interpretation der MRT-Bilder sind klinische Informationen wie PSA –Wert, Palpationsbefund und Alter des Patienten sowie gegebenenfalls auch Informationen zu einer erfolgten Hormonbehandlung oder Strahlentherapie hilfreich, wobei die Kenntnis von klinischen Daten jedoch nicht nur zu verbesserter Sensitivität führen kann, sondern auch zur Zunahme der falsch positiven Befunde<sup>14</sup>. Für einen effizienten Einsatz der MRT der Prostata sind eine korrekte Indikationsstellung und eine adäquate technische Durchführung der MRT nach einem standardisierten Protokoll notwendig. Die Bildinterpretation sollte durch erfahrene UntersucherInnen in Kenntnis der klinischen Parameter erfolgen<sup>12 11</sup>.

Die Protonen-Magnetresonanzspektroskopie (H-MRS) der Prostata ist eine nichtinvasive Methode zur semiquantitativen Analyse der Metaboliten Cholin, Kreatin und Citrat in der Prostata, und wird in Verbindung mit hochauflösender MRT + Endorektalspule durchgeführt (= eine Form der multiparametrischen bzw. multimodalen MRT). In gesunden Epithelzellen liegt eine hohe Konzentration von Citrat vor. In Tumoren ist der Gehalt von Citrat verringert, der Gehalt von Cholin dagegen bei proliferativen Vorgängen erhöht<sup>15</sup>. Neuere Studien zeigen, dass der Cholinpiegel auch mit dem Gleason-Score, einem Maß der Aggressivität des Prostatakarzinoms, korreliert<sup>16</sup>. Mit spektroskopischer Bildgebung ist es möglich, mehrere Volumenelemente einer Schicht oder mehrerer Schichten als 3D-Block in einem Untersuchungsgang zu analysieren, was bei auffälligen Befunden (PSA erhöht oder ansteigend, Biopsie negativ) eine Ergänzung zur T2-gewichteten Bildgebung darstellt und dem Patienten weitere Biopsien ersparen soll. Allerdings wird die MR-Spektroskopie durch verschiedene Faktoren, wie z.B. vorangegangene Biopsien, Hormontherapie und Bestrahlungen beeinflusst. Die Zusammenschau der metabolischen Daten mit den anatomischen Daten der MRT soll den Nachweis und Lokalisation eines Tumors in der Prostata verbessern, die Treffsicherheit bei der Volumenbestimmung eines Prostatakarzinoms steigern und beginnend Kapselinfiltration erkennen. Die Genauigkeit lässt jedoch bei den kleinen Tumorumfängen zu wünschen übrig<sup>11 16</sup>. Die MRT-gesteuerte Rebiopsie soll eine Saturationsbiopsie (Sättigungsbiopsie mit mind. 20 Stanzungen) ersetzen, die oftmals Vollnarkose erfordert und mit Anstieg von Kosten und

Morbidität einhergeht<sup>17</sup>.

Bei T2-gewichteten Sequenzen liegt die Sensitivität bei 70-80%, Spezifität bei 60-70%<sup>18</sup>. Bei patientenbasierten Auswertungen, d.h. die Detektion des Prostatakarzinoms in der Bildgebung mit anschließender histologischer Verifizierung durch die Prostatastanzbiopsie, werden Sensitivitäten von 73-95%, Spezifitäten von 74-85% und Genauigkeiten von 84-86% berichtet. Für die Beurteilung von Kapselüberschreitungen werden Sensitivitäten von 80-95%, Spezifitäten 82-93% und Genauigkeiten von 82 und 88% angegeben<sup>15</sup>. Durch ergänzende Untersuchung mittels Spektroskopie soll vor allem die Spezifität verbessern werden. Eine Studie an 53 Männern mit positivem Biopsiebefund verglich die Testgüte von MRT und MRT+ MRS. Die Kombination der beiden Untersuchungsmethoden führte zu einer Spezifität von 91% in der Detektion des Prostatakarzinoms<sup>19</sup>, wobei die Genauigkeit bei kleinen Tumoren (< 0,5cm<sup>3</sup>) limitiert ist<sup>16</sup>.

In einer retrospektiven Untersuchung von Testa et al.<sup>20</sup> wurden 2007 verschiedene bildgebende Verfahren an Männern mit diagnostiziertem Karzinom verglichen (Referenztest= histologischer Befund). 3D-MRS wies eine höhere Sensitivität, aber geringere Spezifität auf als PET/CT. MRS zeigt die höchste Genauigkeit von allen Methoden. Die Kombination von MRI mit Spektroskopie führte zu einem Rückgang in der Sensitivität, aber zu einer Steigerung der Spezifität, bei ähnlicher Genauigkeit.

Tabelle 1: Vergleich verschiedener bildgebender Verfahren (Testa 2007)

Methode	Sensitivität %	Spezifität %	Genauigkeit %
MRI	54	75	61
MRS	81	67	76
PET/CT	55	86	67
MRI+ MRS	48	90	63

## 5 Methodik

Nach der systematischen Literatursuche in elektronischen Datenbanken werden von der Autorin zu Beginn Titel und Abstrakt der Resultate gemäß den vorab definierten Ein- und Einschlusskriterien geprüft, die relevanten Referenzen nochmals nach Vorlage der Volltexte.

### 5.1 Strukturierte Frage (PICO)

**Population:** Männer mit Verdacht auf oder diagnostiziertem Prostatakarzinom

**Index Test:** MRT+ MR –Spektroskopie (mit endorektaler Spule)

**Referenzstandard:** histologischer Befund der Prostata

**Outcome:**

In Anlehnung an das von Fryback und Thornbury entwickelte Modell zur Klassifikation der zur Evaluierung von diagnostischen Verfahren identifizierten Evidenz werden für diesen Review folgende Ebenen betrachtet<sup>21</sup>:

- ✓ Evidenzlevel 2: Kenngrößen der diagnostischen Genauigkeit wie Sensitivität, Spezifität, positiver/ negativer Vorhersagewert, Genauigkeiten oder ROC/ AUC (Fläche unterhalb der ROC-Kurve)
- ✓ Evidenzlevel 5: Patientenrelevanter Nutzen: Lebensqualität, Vermeidung weiterer Untersuchungen, Morbidität, Mortalität, Schmerzen, Nebenwirkungen

### 5.2 Literatúrauswahl

#### 5.2.1 Einschlusskriterien

- Studientypen: Primär wird nach systematischen Reviews und Metaanalysen gesucht. Für das Update (Überschneidungszeitraum 1 Jahr) werden kontrollierten Primärstudien eingeschlossen, welche die (kombinierten) Ergebnisse von MRT +MRS mit einem Referenztest (Goldstandard) verglichen.
- Indextest: MRT (mit endorektaler Spule) + MR-Spektroskopie
- Sprache: Englisch, Deutsch
- Zeitraum: Publikationen ab dem Jahr 2000

#### 5.2.2 Ausschlusskriterien

- Diagnostik im Bereich Staging (Stadieneinteilung)
- Fallstudien, Briefe, narrative Reviews

- Studien, bei denen nicht die Diagnostik im Vordergrund steht, sondern ein Vergleich der Methodik/ Technik.
- MRT + MRS + zusätzlich diffusionsgewichtete oder dynamisch-contrastmittelverstärkte MRT oder ausschließlich MRS

### 5.3 Literatursuche

Es wurde Februar 2012 eine systematische Literaturrecherche in den Datenbanken PubMed, Cochrane und CRD (Centre for Review and Dissemination) durchgeführt und durch unsystematische Handsuche ergänzt. Die Literatursuche erfolgte aufgrund vorher definierter Ein- und Ausschlusskriterien.

*Suchstrategie:* ((magnetic resonance spectroscopy) OR (MRSI)) AND (prostate)

### 5.4 Beurteilung der Qualität der Studien

Die Studienqualität der systematischen Übersichtsarbeiten wird nach PRISMA<sup>22</sup> (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), die Primärstudien des Updates werden mittels QUADAS-2-Checkliste<sup>23</sup> (Quality Assessment Tool for Diagnostic Accuracy Studies) geprüft.

## 6 Ergebnisse

### 6.1 Studienpool

Die Literaturdatenbank PubMed lieferte 118 Treffer, eingeschlossen wurden 2 Übersichtsarbeiten 2008+2009, sowie 5 kontrollierte Studien für Update. Ausgeschlossen wurden 111 Treffer (46 narrative Reviews, 1x andere Kontrollgruppe, 4x anderer Indextest, 60 Publikationen vor 2008) auf Abstractebene, 1 systematische Übersichtsarbeit (anderer Indextest<sup>24</sup>) und 3 Primärstudie nach Vorlage des Volltextes (andere Population<sup>25</sup>, anderer Indextest<sup>26 27</sup>).

Die Cochrane Library lieferte 5 Treffer, die alle ausgeschlossen wurden: doppelt zu PubMed (2), andere Intervention (1), Methodenstudie (2).

Im CRD wurden 7 Publikationen gefunden, 4 eingeschlossen, 3 ausgeschlossen (1 doppelt zu PubMed, 1x Staging, 1x in progress). Nach Vorlage des Volltextes wurden 2 Referenzen ausgeschlossen (nicht systematische Reviews<sup>28 29</sup>).

Die Handsuche lieferte 1 Übersichtsarbeit, die Publikation war jedoch nicht erhältlich<sup>30</sup>.

Somit ergab die systematische Literatursuche 3 Übersichtsarbeiten und 2 kontrollierte Studien für Update ab der letzten Übersichtsarbeit 2009 (Überschneidung bis 2008) (Studienselektionsprozess dargestellt in Abbildung 3).

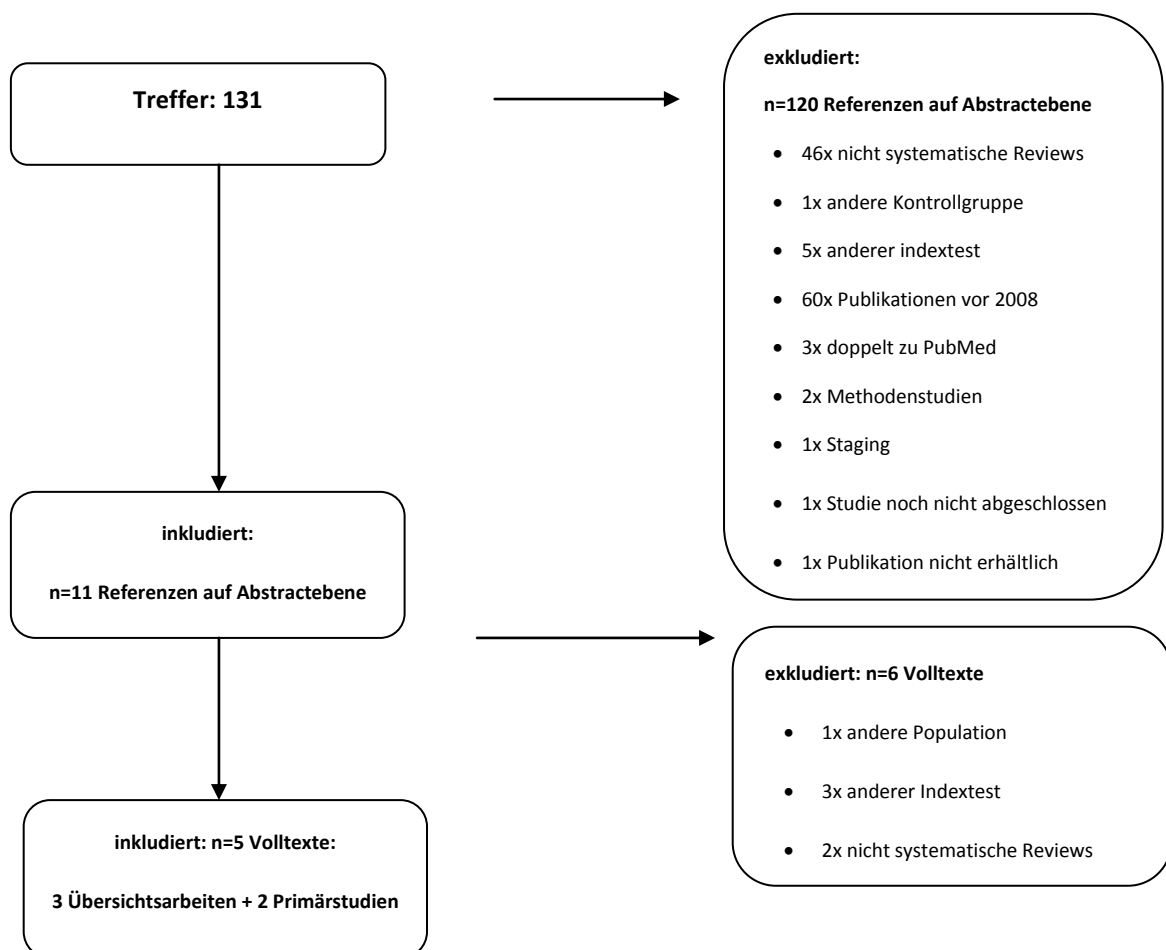


Abbildung 3: Studienselektionsprozess

## 6.2 Qualitätsassessment

Es wurde die Qualität der 3 Übersichtsarbeiten (Smartt 2009<sup>31</sup>, Umbehr 2009<sup>32</sup>, Lawrentschuk 2008<sup>33</sup>) mit der PRISMA- Checkliste überprüft, die eingeschlossenen 2 Primärstudien (Scheenen 2011<sup>34</sup>, Weinreb 2009<sup>35</sup>) mit dem QUADAS-2-Fragebogen (Details siehe Tabelle 2 und Anhang).

Die Publikationen von Smartt und Lawrentschuk wiesen Mängel in der Beschreibung der Methodik und in der Darstellung der Ergebnisse auf. Allen 3 Übersichtsarbeiten fehlen Angaben zu Protokoll und Registratur sowie Überlegungen hinsichtlich Biasrisikos.

Mittels QUADAS-2-Fragebogen wurde eine Einschätzung zu Biasrisiko und Anwendbarkeit des diagnostischen Tests (hinsichtlich Fragestellung dieser Arbeit) vorgenommen, wobei unklares Risiko nur dann besteht, wenn Angaben zu den Punkten fehlen.

In der Studie von Weinreb et al. wurden 24 Patienten nach Auswahl der Studienpopulation aus unterschiedlichen Gründen wieder eliminiert, obwohl sie zu Beginn von einem Urologen ausgewählt wurden. Die Untersucher kannten nicht die klinischen, histopathologischen und Blutbefunde, wussten jedoch von den positiven Biopsiebefunden der Patienten (fehlende Verblindung), was Einfluss auf die MRT- Untersuchung mit Spektroskopie haben könnte. 2 UntersucherInnen wiesen eine zweijährige Erfahrung mit dieser Methode auf, 2 weitere hatten 2-5 Jahre, 3 UntersucherInnen 5-10 Jahre und 1 Untersucher mehr als 10 Jahre Erfahrung. 2 Patienten wurden wegen schlechter Bildqualität der MR-Daten ausgeschlossen, bei 4 Patienten wurde das histologische Präparat nicht zur zentralen Analyse abgeschickt (und dadurch ausgeschlossen).

Scheenen et al. haben 10 gesunde Freiwillige eingeschlossen, die Patientenselektion ist daher hinsichtlich Bias und Anwendbarkeit (die Freiwilligen erhielten keinen Referenztest) unklar. Die UntersucherInnen hatten 4-5 Jahre Erfahrung mit MR Spektroskopie. 2 der genannten Autoren sind Mitarbeiter von Siemens Healthcare.

Tabelle 2: QUADAS-2 Ergebnisse

Studie	Biasrisiko				Frage der Anwendbarkeit		
	PatientInnen-selektion	Indextest	Referenzstandard	Patientenfluss und zeitliche Planung	Patienten-selektion	Indextest	Referenzstandard
Weinreb 2009	☹	☹	☺	☺	☺	☺	☺
Scheenen 2011	?	☺	☺	☹	?	☺	☺

☺= low risk, ☹= high risk, ?= unclear risk

## 6.3 Studien

Nach systematischer Literaturrecherche gemäß vorab definierter Fragestellung, Ein- und Ausschlusskriterien lagen 3 Übersichtsarbeiten und 2 Primärstudien vor, die die Ergebnisse von MRI + Spektroskopie mit dem histologischen Befund (Biopsie mit 4-14 Stenzen oder Probenentnahme nach Prostatektomie) verglichen. Die ausgewählte Population zur

Feststellung der diagnostischen Güte von MRI+ Spektroskopie waren Männer mit Verdacht auf oder bereits diagnostiziertem Prostatakarzinom. Die Frage nach Verblindung der UntersucherInnen wird nicht in allen Arbeiten beantwortet. Bei den untersuchten Männern lagen vor der MRT-Untersuchung der PSA-Wert, bei manchen Arbeiten freies PSA oder PSA-Ratio, Gleason Score, sofern vorhanden Ergebnisse einer digital-rektalen Untersuchung (normal oder auffällig) sowie vorangegangene (positive/ negative) Biopsieergebnisse vor. In keiner einzigen Arbeit war der PSA-Wert eine ausreichende Indikation für die MRT-Untersuchung. Es wurden unterschiedliche Bereiche der Prostata untersucht (peripher/ zentral/ gesamt). Der zeitliche Abstand von Erstbiopsie zu MRT wurde in den Übersichtsarbeiten nicht dargestellt, war bei den Primärstudien einmal mind. 4 Wochen, in der zweiten Arbeit mind. 6 Wochen.

### 6.3.1 Übersichtsarbeiten

Alle 3 Übersichtsarbeiten stammen aus dem Jahr 2009 und analysierten Primärstudien zurück bis ins Jahr 1998, die die diagnostische Güte von MRI alleine oder mit Spektroskopie untersuchten (Details siehe Tabelle 3). Die eingeschlossenen Studien waren sehr heterogen hinsichtlich Studiendesign (prospektiv, retrospektiv), Untersuchungszone (die ganze Prostata/ periphere Zone), Schwellenwerten und Ausgangsbefunden (PSA, Gleason Score, digital-rektaler Befund). Bei allen Männern bestand entweder der Verdacht auf Prostatakarzinom oder war bereits bestätigt und eine Prostatektomie geplant. Als Referenzstandard wurde die Biopsie oder Probenentnahme nach Prostatektomie gewählt.

Es wurden verschiedene Outcomes zur Überprüfung der Testgüte bestimmt: Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer Vorhersagewert, positive und negative Likelihood Ratio, ROC/AUC und Genauigkeit.

Die Sensitivität dieses Verfahrens (MRI mit Spektroskopie) schwankt jedoch stark zwischen 28-100%, die Spezifität zwischen 39-95%. Ein kausaler Zusammenhang von Vorbefunden (Gleason Score, PSA-Wert und normaler oder auffälliger digital-rektaler Befund) mit dem Ergebnis kann nicht abgeleitet werden.

Die Schlussfolgerungen der AutorInnen sind ebenso heterogen. Smartt et al. kamen zu dem Schluss, dass die Kombination von MRI mit Spektroskopie zu einer höheren Genauigkeit und Spezifität auf Kosten der Sensitivität führe, die Anzahl und Größe der Primärstudien jedoch gering sei.

Umbehr et al. wiederum bewerten die Nadelbiopsie als schlechten Referenzstandard und bemerken einen Selektionsbias durch Ausschluss bestimmter Patienten wegen schlechter Bildqualität. Es wird der mangelnde Konsensus hinsichtlich diagnostischer Kriterien und Schwellenwerte diskutiert. Auch hier wird auf die geringe Anzahl kleiner Studien hingewiesen, die den Einsatz von diesem bildgebenden Verfahren eher bei LowRisk- Patienten sehen (Steigerung der Spezifität). Derzeit ist keine bedeutende Rolle in der Diagnostik anhand der vorliegenden Studien bzw. Ergebnisse zu erkennen.

Lawrentschuk et al. hingegen bewerten die MRI mit Spektroskopie für Männer mit erhöhtem PSA-Wert und vorangegangener negativer Biopsie in der peripheren Zone als bedeutungsvoll, obwohl es den Anschein hat, dass MRI mit oder ohne Spektroskopie zu ähnlichen Ergebnissen führt.



Tabelle 3: inkludierte Übersichtsarbeiten

AutorIn/ Jahr	Studienpool	Indextest	Referenzstandard	Population	Ergebnis	Schlussfolgerung der AutorInnen
<b>Smartt 2009</b> <b>(Systematischer Review)</b>	1 systematischer Review (Umbehr 2009) + 7 Studien (Prostata):  Bhatia 2007 Casciani 2004^ Costouros 2007 Manenti 2006^ Squillaci 2005^ Testa 2007 Wang 2006	MRI und MRI +MRS  Heterogen hinsichtlich Studiendesign, Technologie (3 ohne endorektaler Spule^) und Schwellenwerten	Histologie	Männer mit Verdacht auf PCa, nur in der Studie von Wang Männer mit diagnostiziertem PCa  <b>Gleason Score:</b> in 2 Studien N/A in 2 Studien 5-8  <b>PSA:</b> 2-47  <b>Durchschnittsalter:</b> 58-63 Jahre	<b>MRI+ MRS</b> -nur Studien mit endorektaler Spule: Sensitivität 28-100% (3 Studien) Spezifität 84-90% (3 Studien) PPV 40% (1 Studie) NPV 100% (1 Studie) Genauigkeit 63-86% (2 Studien) ROC/AUC 63-84% (2 Studien)	Bis auf eine Studie berichteten die AutorInnen bei Kombination von MRI mit MRS von einer höheren Genauigkeit und Spezifität, auf Kosten der Sensitivität.
<b>Umbehr 2009</b> <b>(Systematischer Review + Metaanalyse)</b>	31 Studien, davon <b>16 Studien</b> für Metaanalyse: Ansellem-Onazano 2005 Bhatia 2007 Casciani 2004 Casciani 2007 Chrzan 2006 Cirillo 2008 Fütterer 2006 Fütterer 2007 Goeb 2007 Hasumi 2003	MRI + MRSI  (6 Studien verwendeten zusätzlich diffusionsgewichtete oder dynamisch-contrastmittelverstärkte MRT, 2 Studien verwendeten keine endorektale Spule... diese Studien waren jedoch in der Metaanalyse nicht eingeschlossen)	Nadelbiopsie (6-14 Stenzen) oder Gewebeproben nach Prostatektomie	Männer mit Verdacht auf oder diagnostiziertem PCa  <b>Alter</b> (Durchschnitt): 56-72,6 Jahre  <b>PSA</b> (Durchschnitt): 5,9-66,4 ng/ml  <b>Gleason Score</b> 5,3-7 (Durchschnitt):	<b>Patienten mit diagnostiziertem PCa:</b> gepoolt (CI 95%): 9 Studien: Sensitivität 68% (56-78%) Spezifität 85% (78-90%) PLR 4,5 NLR 0,37  <b>Hochrisiko- vs. Niedrigrisikopatienten</b> (Vortestwahrscheinlichkeit): Sensitivität : 74% (58-85%) vs. 58% (46-69%) Spezifität: 78% (70-84%) vs. 91% (86-94%)	Eine begrenzte Menge von kleinen Studien sehen Vorteile von MRI+ MRSI bei Männern mit geringem Risiko für PCa.  Limitationen: Nadelbiopsie schlechter Referenzstandard, Selektionsbias durch tlws. Ausschluss bei schlechter Bildqualität  Mangel an Konsensus hinsichtlich diagnostischen Kriterien und Schwellenwerten.  Geringe Evidenz für eine bedeutende Rolle dieser Technik in Zukunft

	<p>Jung 2004 Kaji 1998 Müller-Lisse 2001 Portalez 2004 Prando 2005 Saito 2008 Scheideler 1999 Shukla-Dave 2007 Swanson 2003 Testa 2007 Wefer 2000 Wetter 2005 Yuen 2004</p>	<p>Heterogene Studiencharakteristika (Zone, Verblindung, Cut off Werte, Ausschluss wegen schlechter Bildqualität)</p>			<p><b>Patienten mit Verdacht auf PCa:</b> 7 Studien: (CI 95%, gepoolt): Sensitivität 82% (59-94%) Spezifität 88 % (80-95%) PLR 6,8 NLR 0,15 (Niedrigrisikogruppe): Sensitivität 75% (39-93%) Spezifität 91% (77-97%)</p>	
<p><b>Lawrentschuk 2009 (Systemat. Review)</b></p>	<p>6 prospektive Studien: Amsellem 2005° Beyersdorff 2002 Cirillo 2005° Perrotti 1999 Prando 2005° Yuen 2004</p>	<p>MRI oder MRI+ MRSI  Untersuchung ausschließlich der peripheren Zone</p>	<p>Biopsie(6-10 Stenzen)</p>	<p>215 Männer (Gruppengröße 24-54)  Karzinom bei 21-44% der Männer  Negativer TRUS-gesteuerter Biopsiebefund und beharrlich erhöhter PSA-Wert  PSA ≥ 4 ng/ml oder verdächtiger (&lt;15%) Befund von freien PSA oder PSA-Ratio  DRE: normal/ auffällig  Gleason Score nur in 2 Studien</p>	<p><b>MRI oder kombinierte MRI/MRS:</b> Sensitivität: 57-100% Spezifität: 44-96% Genauigkeit: 67-85%  <b>MRI+ MRS (°3 Studien):</b> Sensitivität: 73-100% Spezifität:44-96% Genauigkeit:67-88%</p>	<p>endorektale MRI +MRS bei Patienten mit erhöhtem PSA-Wert und vorangegangener negativer Biopsie in der peripheren Zone scheint bedeutungsvoll</p>

AUC area under curve, CC/C (Cholin+ Creatin)/ Citrate, CI Konfidenzintervall, DRE digitale rektale Untersuchung, NLR negative Likelihood Ratio, NPV negativer prädiktiver Wert, PCa Prostatakarzinom, PLR positive Likelihood Ratio, PPV positiv prädiktiver Wert, TRUS transrektaler Ultraschall

### 6.3.2 Primärstudien

2 Primärstudien, die den Ein- und Ausschlusskriterien entsprachen, wurden als Update identifiziert (Details siehe Tabelle 4). Bei Weinreb (2009) und bei Scheenen (2011) wurde an Männern mit positivem Biopsiebefund und geplanter Prostatektomie entweder nur die periphere oder zusätzlich die zentrale Zone der Prostata mit MRT+ MRS untersucht.

Der ROC AUC- Wert lag in der Studie von Weinreb et al. für die MRT-Untersuchung in der peripheren Zone ohne Spektroskopie bei 0,6, mit Spektroskopie bei 0,58 (kein signifikanter Unterschied, bei beiden Methoden ist die Unterscheidung zwischen gesund und krank beinahe Zufall). In der Untersuchung von Scheenen 2011 lag der Wert in der peripheren Zone bei 0,88, in der zentralen Zone mit 0,76 - ein schlechteres Ergebnis als in der Studie von Weinreb 2 Jahre zuvor, wobei die AutorInnen festhalten, dass sie eine höhere Voxelgröße wählten.

Beide Forschergruppen stellten fest, dass MRT+ Spektroskopie für die Diagnostik von Tumoren > 10mm Durchmesser mit einem Volumen > 0,5 cm<sup>3</sup> besser geeignet sei, und bei höherer Voxelgröße die kleinsten Herde unentdeckt bleiben, weil die CC/C-Ratio (Cholin+ Creatin/ Citrat) nicht größer als in nicht-kanzerogenem Gewebe war.

Tabelle 4: inkludierte Primärstudien (Update)

AutorIn/ Jahr	Population	Alter	Indextest	Referenztest	Ergebnisse	Schlussfolgerung der AutorInnen
<b>Weinreb 2009</b> (multicenter, 8 Untersucher)	110 Männer mit positivem Biopsiebefund (vor mind. 6 Wochen) und geplanter Prostatektomie (6 Monate nach MRT)  PSA: 5,9 ng/dl (Durchschnitt)  Gleason Score: Median 7 (3-9)  39 Patienten auffälligen digital-rektalen Befund  Volumen: 0,01- 45,29 cm <sup>3</sup> , (Durchschnitt 2,74 cm <sup>3</sup> . Median 1,14 cm <sup>3</sup> )	Durchschnitt 58 Jahre (39-74 Jahre)	MRT: T1- und T2-gewichtet, 1,5 Tesla, Spektroskopie, Phased array- und endorektale Spule  Voxelgröße: 0,34 cm <sup>3</sup>  untersucht wurde ausschließlich die periphere Zone (keine zentralen Drüsenabschnitte)	Histologische Untersuchung der resektierten Prostata:  20% whole-mount, Rest Standardblock	MRT: AUC 0,60 MRT mit Spektroskopie: AUC 0,58 MR-Spektralqualität: 65x gut/ exzellent, 21x gering, 6x nicht zu diagnostizieren AUC: p>0,05  3 Patienten kein Karzinom	Bei der Lokalisation eines Karzinoms in einem Sextanten haben MRT und MRT mit Spektroskopie eine ähnliche Genauigkeit  Beide Methoden besser in der Diagnostik von Tumoren größer als 10 mm Durchmesser, mit einem Volumen größer als 0,5 cm <sup>3</sup>
<b>Schneenen 2011</b> (multicenter, 2 Untersucher)	99 Männer mit positivem Biopsiebefund vor mind. 4 Wochen) und geplanter Prostatektomie (max. 3 Monate nach MRT):  PSA Wert: 8,6 ng/ml (Durchschnitt) bzw. 6,5 ng/ml (Median)  Gleason Score: 6,5 Durchschnitt 6,5+/-0,8 bzw. Median 6 (4-6)  +10 gesunde Freiwillige: PSA-Wert: Durchschnitt 0,78 ng/ml (0,3-2,3 ng/ml)	45-76 Jahre (Durchschnitt: 61 +/-7 SD Jahre)         54-66 Jahre (Durchschnitt 60 +/-4 Jahre)	Periphere und zentrale (+Transitional-, periurethrale) Zone, und kanzerogenes Gewebe (jeweils max. 4 Voxels pro Patient):  MRT: T2-gewichtet, 1,5 Tesla, 3D-Spektroskopie, endorektale Spule  Voxelgröße: 0,64 cm <sup>3</sup>	Histologische Untersuchung der resektierten Prostata	AUC in der peripheren Zone 0,88 (CI 0,84-0,92)  AUC in der zentralen Zone: 0,76 (CI 0,71-0,81)	Höhere Voxelgröße, die kleinsten Herde blieben unentdeckt, weil die CC/C Ratio nicht größer als in nicht kanzerogenem Gewebe war.  Die Selektion der Voxels war „pathology-based“, möglicherweise erzielte AUC Maximalwerte

AUC area under the (ROC-) curve, CC/C (Cholin+ Creatin)/ Citrate

## 7 Evidenz

### 7.1 Evidenzlevel 2: diagnostische Genauigkeit:

Zur Prüfung der Diskriminationsfähigkeit einer MRT mit Spektroskopie, d.h. dem Vermögen zwischen kranken (im Sinne des Tests) und gesunden Männern unterscheiden zu können, werden Kenngrößen wie Sensitivität und Spezifität am häufigsten angeführt, die von der Prävalenz der Zielerkrankung in der untersuchten Population zwar unabhängig sind, aber in verschiedenen Subgruppen (Verdacht auf Karzinom/ Karzinom aufgrund positivem Biopsiebefund) variieren können. Die gemessenen Outcomes zur Feststellung der diagnostischen Genauigkeit der MRT-Untersuchung mit Spektroskopie sind sehr heterogen (siehe Tabelle 5).

Die gepoolte Sensitivität lag bei unterschiedlichen Populationen (Verdacht auf oder bereits mittels Biopsie diagnostiziertes Karzinom) zwischen 28-100%, die gepoolte Spezifität zwischen 44-96%, die gepoolte Genauigkeit zwischen 63-88%. Die potentielle Anzahl von falsch positiven oder falsch negativen Ergebnissen ist unterschiedlich hoch, die Ursachen dafür können in der Erfahrung der RadiologInnen sowie an Unterschieden in Verblindung und Vorbefunde liegen.

Die Vorhersagewerte wurden lediglich in einer (retrospektiven) Studie der Übersichtsarbeit von Smartt et al. berechnet (Population: Verdacht auf Karzinom). 40% der Männer mit einem positiven Testergebnis nach der MRT-Untersuchung mit Spektroskopie waren auch tatsächlich krank (PPV, positiver Vorhersagewert), während 100% aller testnegativen Männer tatsächlich gesund waren (NPV, negativer Vorhersagewert). Diese Parameter unterstützen bei Aussagen hinsichtlich Erkrankungswahrscheinlichkeit und einer richtigen Diagnose, sind aber von der Prävalenz der Erkrankung in der Studienpopulation abhängig. Wenn die Ausgangswahrscheinlichkeit für die Erkrankung höher ist, sind auch die PPV-Werte höher. Das bedeutet dass sich unterschiedliche Ausgangswahrscheinlichkeiten für verdächtige und bestätigte Karzinompatienten ergeben würden, die Studienergebnisse somit nicht generalisiert werden können.

Die Likelihood- Ratios (positive und negative, PLR/ NLR) wurden ausschließlich von Umbehrr et al. berechnet und weisen auf die Testeffizienz hin, d.h. wie weit der Test eine zusätzliche Information bringt. Für Männer mit diagnostiziertem Karzinom war die Testeffizienz von MRT+ MRS mäßig, für Männer mit Verdacht auf Karzinom war die Testeffizienz gut.

Eine Übersichtsarbeit (Smartt 2009) und 2 Primärstudien stellten in der ROC-Kurve Kombinationen richtig positiver (Sensitivität) und falsch positiver (1-Spezifität) Ergebnisse in Abhängigkeit von unterschiedlichen Grenzwerten dar (zusammengesetzte Kenngröße). Eine AUC (Area under the curve = Fläche unter der ROC-Kurve) nahe bei 0,5 (am niedrigsten bei Weinreb 2009 mit 0,58 für MRT mit MRS) zeigt, dass der Test nicht besser als eine rein zufällige Zuordnung zu gesund oder krank ist. Der größte AUC-Wert wurde bei Scheenen 2011 bei Untersuchung der peripheren Zone gemessen (0,88), was auf eine bessere diagnostische Genauigkeit bei Untersuchung der peripheren Zone hinweisen würde im Vergleich zur

zentralen Zone (0,76). Obwohl Weinreb et al. ausschließlich die periphere Zone untersuchten, wurden schlechtere AUC-Werte erreicht.

Likelihood Ratio und ROC/AUC sind ebenfalls unabhängig von der Prävalenz. Die Darstellung der Gesamtgenauigkeit des Tests mittels AUC setzt allerdings voraus, dass der Test unabhängig vom Grenzwert eine Sensitivität und Spezifität von 100% haben würde.

Tabelle 5: Evidenz diagnostische Gütekriterien MRT mit Spektroskopie

Studie	Sens %	Spez %	PPV %	NPV %	Genauigkeit %	AUC	PLR	NLR
Smartt 2009	28-100	84-90	40	100	63-86	0,63-0,84		
Umbehr 2009								
mit Ca	68 (56-78)	85 (78-90)					4,5	0,37
suspekt	82 (59-94)	88 (80-95)					6,8	0,15
Lawrentschuk 2009	73-100	44-96			67-88			
Weinreb 2009						0,6 (MRT) 0,58 (+ MRS)		
Scheenen 2011						0,88 peripher 0,76 zentral		

## 7.2 Evidenzlevel 5: patientenrelevanter Nutzen

In den eingeschlossenen Übersichtsarbeiten und Primärstudien wurden keine patientenrelevanten Outcome erhoben. Eine Aussage hinsichtlich Vermeidung weiterer Biopsien, Nebenwirkungen und Auswirkung auf Lebensqualität, Morbidität, Mortalität kann nicht getroffen werden.

## 8 Limitationen

Die Auswahl der Literatur nach Ein- und Ausschlusskriterien (Abstractebene oder nach Vorlage von Volltext) und die Datenextraktion wurden ausschließlich von einer Autorin durchgeführt.

Es wurden die weiteren Evidenzlevel des Modells von Fryback und Thornbury (technische Qualität, diagnostischer und therapeutischer Impact sowie Nutzen aus gesellschaftlicher Sicht) in diesem Review keiner Betrachtung unterzogen.

Die Überprüfung mittels QUADAS-2-Fragebogen wies bei den Primärstudien auf ein unklares bzw. hohes Biasrisiko aufgrund der Patientenselektion hin. Die Verblindung der RadiologInnen war in manchen Studien gegeben, in vielen Studien waren die UntersucherInnen über Vorbefunde und Diagnosen informiert. Bei Scheenen et al. waren 2 der genannten Autoren Siemens-Mitarbeiter.

In den ausgewählten Studien (aus Übersichtsarbeiten oder Primärstudien) wurden Untersuchungen nacheinander durchgeführt (serielles Testen). Zuerst wurden Vorbefunde in Form von diversen PSA-Parametern, Gleason Score, digital-rektaler Untersuchung und/oder (ultraschallgesteuerte?) Biopsie erhoben, anschließend die MRT mit Spektroskopie durchgeführt und die Ergebnisse verglichen mit dem histologischen Befund aus Biopsie oder nach Prostatektomie. Weinstein et al. berechneten Sensitivität und Spezifität bei parallelem und seriellem Testen<sup>36</sup>. Wird die UND-Regel bei seriellem Testen angewandt, sind die einzelnen Sensitivitäten (Wahrscheinlichkeiten) zu multiplizieren, was zu einer Reduktion der (kombinierten) Sensitivität führt. Die Spezifität steigt [Spezifität von Test A + (1-Spezifität von Test A) x Spezifität von Test B]. Hier wurde der Test als Add-on Test durchgeführt im Anschluss an eine bereits bestehende diagnostische Strategie, sodass eine ausgewählte Patientengruppe für diese teure Untersuchung herangezogen wurde, um die Erkrankung zu bestätigen oder falsch positive Befunde auszuschließen (Verification Bias).

Die Ergebnisse von Referenz- und Indextest wurden nicht zum gleichen Zeitpunkt erhoben, nach der Biopsie ist wegen der Gefahr von Hämorrhagien einige Wochen abzuwarten bzw. lagen einige Wochen zwischen der MRT-Untersuchung und der Prostatektomie. Die Veränderung eines Krankheitszustandes kann nicht ausgeschlossen werden, wenn die zu vergleichenden Tests nicht zum gleichen Zeitpunkt erhoben wurden (Disease progression bias).

Eine Verzerrung der Interpretation der MRT+ MRS bei bekanntem Ergebnis der Erstbiopsie/ klinischen Daten oder die Verzerrung der Interpretation der Biopsie bei Bekanntem Ergebnis der MRT+ MRS-Untersuchung kann ebenfalls nicht ausgeschlossen werden (Test Review Bias/ klinischer Review Bias oder diagnostischer Review Bias).

Uneindeutige Testergebnisse, die von der Analyse der Testgenauigkeit ausgeschlossen wurden, führen ebenfalls zur Verzerrung der Ergebnisse (siehe Umbehr 2009).

Wenn in Übersichtsarbeiten Kenngrößen gepoolt werden bei unterschiedlichem Patientenspektrum (unterschiedlichen Pretestwahrscheinlichkeiten), kann es zu abweichenden Ergebnissen in der Testgenauigkeit führen, denn die Testgenauigkeit kann in

verschiedenen Patientengruppen variieren (siehe Umbehr 2009).

Sensitivität und Spezifität verändern sich auch in Abhängigkeit von Grenzwerten, anhand derer zwischen „gesund“ und „krank“ unterschieden wird. Es sind in den vorliegenden Studien explizite (unterschiedliche Definition von „gesund“ und „krank“) und implizite Grenzwerte (Testergebnis abhängig von der individuellen, beobachterabhängigen Einschätzung unterscheidet sich von den festgelegten Grenzwerten einzelner UntersucherInnen) zu erkennen.

Aufgrund der heterogenen Studienlage ist eine externe Validität der Studienergebnisse fraglich. Die genannten Variationen und Bias können zu heterogenen Ergebnissen einzelner Studien führen. Um die Generalisierbarkeit von Testergebnissen zu gewährleisten, sollte die Studienpopulation jene Männer umfassen, die mit dem fraglichen Test auch im klinischen Alltag untersucht werden und die Grenzwerte im Vorfeld einheitlich definiert werden.



## 9 Diskussion

Der PSA-Wert gilt als unspezifischer Parameter, dessen Sensitivität und Spezifität vom definierten Schwellenwert abhängig ist. In den vorliegenden Untersuchungen war der PSA-Wert nicht der einzige Vorbefund, sondern es wurden zusätzlich noch digital-rektal und mit transrektalem Ultraschall untersucht sowie bei Erstbiopsie der Gleason Score ermittelt.

Röhl et al. gingen der Frage bezüglich Cut-off Wert von PSA und unnötigen Biopsien nach. Das freie PSA (%) ist etwas eindeutiger in der Unterscheidung zwischen Karzinom und benignen Hyperplasien, kann aber unnötige Prostatabiopsie nicht gänzlich ersparen, dennoch bleibt die hohe Sensitivität (viele falsch positive Befunde) vor allem bei einem Gesamt-PSA zwischen 2,6-4,0 ng/ml<sup>37</sup>. Laut einer aktuellen systematischen Übersichtsarbeit für die U.S. Preventive Task Force über Prostata-Screening besteht weiterhin Unklarheit hinsichtlich der optimalen Intervalle und PSA-Schwellenwerte<sup>38</sup>.

Die AutorInnen der Primärstudien, die die Testgenauigkeit von MRT mit Spektroskopie bei Männern mit positivem Biopsiefund überprüften, sehen Probleme bei der Lokalisation von Tumoren mit kleinem Durchmesser oder Volumen. MRT mit oder ohne Spektroskopie hatten eine ähnliche Genauigkeit.

Generell waren die Studien, die einen klinischen Nutzen von zusätzlicher Spektroskopie berichten, wenn MRT damit ergänzt, gering und klein. MRS als Zusatz zu MRI führt vor allem zu einer Steigerung der Spezifität (die Fähigkeit des Tests, tatsächlich Gesunde als gesund zu identifizieren) meist auf Kosten der Sensitivität. Der Einsatz wird eher bei Low risk-Patienten gewürdigt, ein Konsensus von diagnostischen Kriterien und einheitlichen Schwellenwerten wird gefordert. Eine korrekte Indikationsstellung und eine adäquate technische Durchführung der MRT + Spektroskopie nach einem standardisierten Protokoll sind erforderlich. Die Bildinterpretation sollte durch erfahrene UntersucherInnen in Kenntnis der klinischen Parameter erfolgen.

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die klinische Praxis ist fraglich, da in den Übersichtsarbeiten gemischte Populationen (mit Verdacht oder bereits diagnostiziertem Karzinom) vorlagen, in den Primärstudien ausschließlich Patienten mit Prostatakarzinom untersucht wurden und generell unterschiedliche Vorbefunde vorlagen (PSA, digital-rektale Untersuchung, Erstbiopsie mit 6-14 Stanzten, einmalige oder multiple ultraschallgesteuerte Biopsien). Davon kann keine Empfehlung abgeleitet werden, welche Vorbefunde eine Indikation für eine MRT mit Spektroskopie darstellen bzw. die Testgenauigkeit verbessern.

Der reine Nachweis der diagnostischen Genauigkeit sollte nicht ausreichen, um ein diagnostisches Untersuchungsverfahren in die klinische Praxis zu übernehmen, zumindest der Nutzen für PatientInnen sollte etabliert sein. Die Frage ist, ob das Testergebnis mit MRT + MRS das therapeutische oder diagnostische Prozedere verändert, oder dadurch eine invasive Untersuchungsmethode (neuerliche Biopsie) vermieden werden kann.

Das NHS (National Health Service, Großbritannien) plant 2013 die Veröffentlichung eines

systematischen Reviews zur Messung der diagnostischen Genauigkeit und Kosteneffektivität von multimodalen Untersuchungstechniken bei Männern mit Verdacht auf Prostatakarzinom, erhöhten PSA-Werten und vorangegangener negativer Biopsie. Diese Übersichtsarbeit wird hoffentlich bezüglich des Einsatzes von MRT+ MRS bei dieser Population mehr Klarheit schaffen und Fragen hinsichtlich Patientenrelevanz und diagnostischem/ therapeutischem Impact beantworten<sup>39</sup>.

## 10 Schlussfolgerung

Die derzeitige Evidenz hinsichtlich diagnostischer Genauigkeit ist unzureichend, um eine MRT-Untersuchung mit endorektaler Spule und Spektroskopie zu empfehlen. Für die bessere Detektion der bisher mit Biopsie schwer diagnostizierbaren Tumore (kleinere oder in der zentralen oder Transitionalzone gelegen) gibt es keine Evidenz.

Derzeit ist im Screening-Setting bei unklarer Diagnose mittels PSA-Wert und Biopsie kein patientenrelevanter Nutzen dieser zusätzlichen Untersuchungsmethode zu erkennen (Reduktion von Biopsien, Morbidität, Lebensqualität etc.).

Die Sinnhaftigkeit weiterer Abklärung mittels MRT + Spektroskopie ist eher nach bereits diagnostiziertem Karzinom vorstellbar (Staging, Diagnostik hinsichtlich Samenblaseninfiltration oder extraprostatischer Tumorausdehnung), die Überprüfung der Testgenauigkeit in diesem Bereich war jedoch nicht Thema der vorliegenden Arbeit.

# 11 Anhang

## 11.1 PRISMA-Checkliste für systematische Übersichtsarbeiten

Section/topic	#	Checklist item			
<b>TITLE</b>			Umbeh 2009	Lawrentschuk 2009	Smartt 2009
Title	1	Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both.	yes	no	no
<b>ABSTRACT</b>					
Structured summary	2	Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria, participants, and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number.	yes	no	yes
<b>INTRODUCTION</b>					
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known.	yes	yes	yes
Objectives	4	Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS).	yes	yes	yes
<b>METHODS</b>					
Protocol and registration	5	Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number.	no	no	no
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale.	yes	yes	yes
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched.	yes	yes	yes
Search	8	Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated.	yes	no	yes
Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis).	yes	no	yes
Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	yes	no	no
Data items	11	List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.	no	no	no
Risk of bias in individual studies	12	Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis.	yes	no	no
Summary measures	13	State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means).	yes	no	no
Synthesis of results	14	Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency (e.g., $I^2$ ) for each meta-analysis.	yes	no	no
Risk of bias across studies	15	Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative evidence (e.g., publication bias, selective reporting within studies).	no	no	no
Additional analyses	16	Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified.	yes	no	no

<b>RESULTS</b>					
Study selection	17	Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram.	yes	yes	yes
Study characteristics	18	For each study, present characteristics for which data were extracted (e.g., study size, PICOS, follow-up period) and provide the citations.	yes	yes	yes
Risk of bias within studies	19	Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome level assessment (see item 12).	no	no	no
Results of individual studies	20	For all outcomes considered (benefits or harms), present, for each study: (a) simple summary data for each intervention group (b) effect estimates and confidence intervals, ideally with a forest plot.	yes	yes	yes
Synthesis of results	21	Present results of each meta-analysis done, including confidence intervals and measures of consistency.	no	no	no
Risk of bias across studies	22	Present results of any assessment of risk of bias across studies (see Item 15).	no	no	no
Additional analysis	23	Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression [see Item 16]).	yes	yes	no
<b>DISCUSSION</b>					
Summary of evidence	24	Summarize the main findings including the strength of evidence for each main outcome; consider their relevance to key groups (e.g., healthcare providers, users, and policy makers).	yes	no	yes
Limitations	25	Discuss limitations at study and outcome level (e.g., risk of bias), and at review-level (e.g., incomplete retrieval of identified research, reporting bias).	yes	yes	yes
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research.	yes	yes	yes
<b>FUNDING</b>					
Funding	27	Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data); role of funders for the systematic review.	yes	yes	no

## 11.2 QUADAS-2 Checkliste für diagnostische Primärstudien

QUADAS-2: Scheenen 2011
-------------------------

**Phase 1: State the review question:**
**Patients** (setting, intended use of index test, presentation, prior testing):

Patients with biopsy-proven cancer (scheduled for radical prostatectomy after MRI) and age-matched volunteers, multicenter study

**Index test(s):**

MRI + MR- spectroscopy with endorectal coil

**Reference standard and target condition:**

Histopathology of the resected prostate (carcinom)

**Study design:**

Prospective validation study (cohort study)

**Outcome:**

Signal ratios of cholin +creatine t citrate (CC/C). ROC curves (accuracy)

**Phase 2: Draw a flow diagram for the primary study**

(See original article)

**Phase 3: Risk of bias and applicability judgments**

QUADAS-2 is structured so that 4 key domains are each rated in terms of the risk of bias and the concern regarding applicability to the research question (as defined above). Each key domain has a set of signalling questions to help reach the judgments regarding bias and applicability.

**DOMAIN 1: PATIENT SELECTION**
**A. Risk of Bias**

Describe methods of patient selection:

Patients with biopsy-proven cancer: consecutive

Volunteers: not applicable

❖ Was a consecutive or random sample of patients enrolled? Yes

❖ Was a case-control design avoided? Unclear

❖ Did the study avoid inappropriate exclusions? Unclear

**Could the selection of patients have introduced bias? RISK: UNCLEAR**

**B. Concerns regarding applicability**

Describe included patients (prior testing, presentation, intended use of index test and setting):

Patients with biopsy-proven cancer (PSA, Gleason score based on biopsy, scheduled for radical prostatectomy after MRI,) and age-matched volunteers (PSA. No history of prostate disease)

**Is there concern that the included patients do not match the review question? CONCERN: UNCLEAR**

**DOMAIN 2: INDEX TEST(S)**

If more than one index test was used, please complete for each test.

**A. Risk of Bias**

Describe the index test and how it was conducted and interpreted:

1,5 Tesla MRI+MR-spectroscopy with endorectal coil, T2-weighted images (axial, sagittal, coronal). The nominal voxel size was 6x6x6 mm<sup>3</sup>. Time between transrectal-guided biopsy and MR examination was at least 4 weeks, interval between MR and surgery was a maximum of 3 months.

❖ Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard? Low

❖ If a threshold was used, was it pre-specified? No

**Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias? RISK: LOW**

**B. Concerns regarding applicability**

Is there concern that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question? **CONCERN: LOW**

### DOMAIN 3: REFERENCE STANDARD

#### A. Risk of Bias

Describe the reference standard and how it was conducted and interpreted:

Histopathology: fixation and staining of axial tissue sections throughout the prostate, either whole-mount or in quadrants per section. Indication of the Gleason score.

- ❖ Is the reference standard likely to correctly classify the target condition? Yes
- ❖ Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test? Yes

Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias? **RISK: LOW**

#### B. Concerns regarding applicability

Is there concern that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question? **CONCERN: LOW**

### DOMAIN 4: FLOW AND TIMING A. Risk of Bias

Describe any patients who did not receive the index test(s) and/or reference standard or who were excluded from the 2x2 table (refer to flow diagram):

191/38 voxels (patients/ volunteers) did not pass the quality check

Describe the time interval and any interventions between index test(s) and reference standard:

Time between transrectal-guided biopsy and MR examination was at least 4 weeks

- ❖ Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard? Yes
- ❖ Did all patients receive a reference standard? No (volunteers)
- ❖ Did patients receive the same reference standard? Yes
- ❖ Were all patients included in the analysis? Yes

Could the patient flow have introduced bias? **RISK: HIGH**

## QUADAS-2: Weinreb 2009

#### Phase 1: State the review question:

Patients (setting, intended use of index test, presentation, prior testing):

Patients with biopsy-proved prostate adenocarcinoma and scheduled for radical prostatectomy, multicenter study.

#### Index test(s):

MRI + MR- spectroscopy with pelvic phased-array and endorectal coil (MRI alone and in combination with MR spectroscopy)

**Reference standard and target condition:** Histopathology of prostate specimens

**Study design:** prospective multi-centre study

**Outcome:** AUC (area under the receiver operating characteristic curve)

#### Phase 2: Draw a flow diagram for the primary study

Target population: 134 patients. 24 patients subsequently deemed ineligible (details see original article)

110 patients: 22 patients analyzed by whole-mount step sections, 88 by standard blocks.

#### histopathologic analysis:

No cancer was detected in 3 patients  
one patient had cancer confined to the central part of the gland  
2 patients no detectable cancer in the prostate.

#### Phase 3: Risk of bias and applicability judgments

QUADAS-2 is structured so that 4 key domains are each rated in terms of the risk of bias and the concern regarding applicability to the research question (as defined above). Each key domain has a set of signalling questions to help reach the judgments regarding bias and applicability.

**DOMAIN 1: PATIENT SELECTION**
**A. Risk of Bias**

Describe methods of patient selection:

Patients with biopsy-proven carcinoma and -anticipated within 6 months after MR examination- radical prostatectomy, interval at least 6 weeks between diagnostic biopsy and MR. Recruitment from the urology clinics, assessed by the participating urologists.

- ❖ Was a consecutive or random sample of patients enrolled? No
- ❖ Was a case-control design avoided? Yes
- ❖ Did the study avoid inappropriate exclusions? No

**Could the selection of patients have introduced bias? RISK: HIGH**
**B. Concerns regarding applicability**

Describe included patients (prior testing, presentation, intended use of index test and setting):

Patients with biopsy-proven carcinoma (+PSA), scheduled for radical prostatectomy after MRI)

**Is there concern that the included patients do not match the review question? CONCERN: LOW**
**DOMAIN 2: INDEX TEST(S)**

If more than one index test was used, please complete for each test.

**A. Risk of Bias**

Describe the index test and how it was conducted and interpreted:

1,5 Tesla MRI with phased-array and endorectal coil (axial, coronal)+ MR spectroscopy. The readers were aware that the patient had biopsy-proved prostate cancer but unaware of all other clinical, laboratory and histopathologic data.

- ❖ Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard? Yes
- ❖ If a threshold was used, was it pre-specified? No

**Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias? RISK: HIGH**
**B. Concerns regarding applicability**
**Is there concern that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question? CONCERN: LOW**
**DOMAIN 3: REFERENCE STANDARD**
**A. Risk of Bias**

Describe the reference standard and how it was conducted and interpreted:

Radical prostatectoma tissue specimens, 2 sets of slides were prepared in whole-mount step sections or standard block. Location, grade and size of the tumour were recorded.

- ❖ Is the reference standard likely to correctly classify the target condition? Yes
- ❖ Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test? Yes

**Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias? RISK: LOW**
**B. Concerns regarding applicability**
**Is there concern that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question? CONCERN: LOW**
**DOMAIN 4: FLOW AND TIMING A. Risk of Bias**

Describe any patients who did not receive the index test(s) and/or reference standard or who were excluded from the 2x2 table (refer to flow diagram): None.

Describe the time interval and any interventions between index test(s) and reference standard:

The mean interval between MRI and surgery was 12 days (0-158 days)

- ❖ Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard? Yes
- ❖ Did all patients receive a reference standard? Yes
- ❖ Did patients receive the same reference standard? Yes
- ❖ Were all patients included in the analysis? Yes

**Could the patient flow have introduced bias? RISK: LOW**



## Literatur

- <sup>1</sup> Statistik Austria: Jahrbuch der Gesundheitsstatistik 2010, Erscheinungsdatum 11/2011.
- <sup>2</sup> Weinreb J, Blume J, Coakley F et al. Prostate Cancer: Sextant Localization at MR Imaging and MR Spectroscopic Imaging before Prostatectomy- Results of ACRIN Prospective Multi-institutional Clinicopathologic Study. *Radiology* 2009, Vol.251: 122-133
- <sup>3</sup> Deutsche Gesellschaft für Urologie: Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, 2011
- <sup>4</sup> Mueller-Lisse U. G., Scherr M: H-MR-Spektroskopie der Prostata: Ein Überblick. *Radiologe* 2003, 43: 481-488
- <sup>5</sup> Hörtl W, Loidl W, Rauchenwald M et al. Prostatabiopsie. Leitlinien des Arbeitskreises für Urologische Onkologie AUO der österreichischen Gesellschaft für Urologie und Andrologie. *J Urol Urogynäkol* 2008, 15 (4): 7-13
- <sup>6</sup> Strobelberger M, Kaminski A, Gartlehner G: Österreichische Patienteninformationsmaterialien zu PSA-Screening entsprechen nicht internationalen evidenzbasierten Standards. *Wiener Medizinische Wochenschrift* 2011: 161/3-4: 89-98.
- <sup>7</sup> Haas G, Delongchamps N, Jones R et al. Needle Biopsies on Autopsy Prostates: Sensitivity of Cancer Detection Based on True Prevalence. *J Natl. Cancer Inst* 2007; 99: 1484-1489
- <sup>8</sup> Djavan B. Prostate Biopsies and the Vienna Nomograms. *Europ Urol Suppl* 5, 2006: 500-510
- <sup>9</sup> European Association of Urology: Guidelines on Prostate Cancer, 2010
- <sup>10</sup> National Comprehensive Cancer Network (NCCN): Guidelines Prostate Cancer, 2011
- <sup>11</sup> Heuck A, Scheidler J, Sommer B et al. MR-Tomographie des Prostatakarzinoms: *Radiologe* 2003, 43: 464-473.
- <sup>12</sup> Reiner C, Weishaupt. D Stellenwert der Magnetresonanztomographie in Diagnose und Therapie des Prostatakarzinoms. *Schweiz Med Forum* 2008; 8(47): 919-921
- <sup>13</sup> Akin O, Sala E, Moskowitz CS, Kuroiwa K, Ishill NM, Pucar D, Scardino PT, Hricak H. Transition zone prostate cancers: features, detection, localization, and staging at endorectal MR imaging. *Radiology*. 2006 Jun;239(3):784-92. Epub 2006 Mar 28.
- <sup>14</sup> Dhingsa R, Qayyum A, Coakley FV, Lu Y, Jones KD, Swanson MG, Carroll PR, Hricak H, Kurhanewicz J. Prostate cancer localization with endorectal MR imaging and MR spectroscopic imaging: effect of clinical data on reader accuracy. *Radiology*. 2004 Jan;230(1):215-20
- <sup>15</sup> Seitz M, Scher B, Scherr M et al. Bildgebende Verfahren bei der Diagnose des Prostatakarzinoms. *Urologe* 2007, 46: 1435-1448.
- <sup>16</sup> Kurhanewicz J, Vigneron D, Carroll P et al. Multiparametric magnetic resonance imaging in prostate cancer: present and future. *Curr Opin Urol* 2008, 18 (1): 71-77
- <sup>17</sup> Ashley RA, Inman BA, Routh JC, Mynderse LA, Gettman MT, Blute ML. Reassessing the diagnostic yield of saturation biopsy of the prostate. *Eur Urol*. 2008 May;53(5):976-81
- <sup>18</sup> Mueller-Lisse UG, Miller K. Bildgebende Verfahren bei Primärdiagnose und Staging des Prostatakarzinoms. *Urologe* 2010, 49: 190-198
- <sup>19</sup> Scheidler J, Hricak H, Vigneron DB, Yu KK, Sokolov DL, Huang LR, Zaloudek CJ, Nelson SJ, Carroll PR, Kurhanewicz J. Prostate cancer: localization with three-dimensional proton MR spectroscopic imaging--clinicopathologic study. *Radiology*. 1999 Nov; 213(2):473-80

- <sup>20</sup> Testa C, Schiavina R, Lodi R. et al. Prostate Cancer: sextant localization with MR imaging, MR spectroscopy and 11C-choline PET/CT. *Radiology* 2007, 244 (3), 797-806
- <sup>21</sup> Fryback, D.G. A conceptual model for output measures in cost effectiveness evaluation of diagnostic imaging. *J Neuroradiol*, 1983. 10(2): 94-6
- <sup>22</sup> Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009) Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med* 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed.1000097
- <sup>23</sup> University of Bristol: QUADAS-2, <http://www.bris.ac.uk/quadas/resources/>, abgerufen am 22.02.2012
- <sup>24</sup> Wang P, Guo YM, Liu M, Qiang YQ, Guo XJ, Zhang YL, Duan XY, Zhang QJ, Liang W. A meta-analysis of the accuracy of prostate cancer studies which use magnetic resonance spectroscopy as a diagnostic tool. *Korean J Radiol*. 2008 Sep-Oct;9(5):432-438
- <sup>25</sup> Schmuecking M, Boltze C, Geyer H, Salz H, Schilling B, Wendt TG, Kloetzer KH, Marx C. Dynamic MRI and CAD vs. choline MRS: where is the detection level for a lesion characterisation in prostate cancer? *Int J Radiat Biol*. 2009 Sep;85(9):814-24
- <sup>26</sup> Sciarra A, Panebianco V, Ciccariello M, Salciccia S, Cattarino S, Lisi D, Gentilucci A, Alfarone A, Bernardo S, Passariello R, Gentile V. Value of magnetic resonance spectroscopy imaging and dynamic contrast-enhanced imaging for detecting prostate cancer foci in men with prior negative biopsy. *Clin Cancer Res*. 2010 Mar 15;16(6):1875-83. Epub 2010 Mar 2.
- <sup>27</sup> Panebianco V, Sciarra A, Ciccariello M, Lisi D, Bernardo S, Cattarino S, Gentile V, Passariello R. Role of magnetic resonance spectroscopic imaging (<sup>1</sup>H]MRSI) and dynamic contrast-enhanced MRI (DCE-MRI) in identifying prostate cancer foci in patients with negative biopsy and high levels of prostate-specific antigen (PSA). *Radiol Med*. 2010 Dec;115(8):1314-29
- <sup>28</sup> CCOHTA (Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment): Magnetic Resonance Spectroscopy in the Management of Localized Prostate Cancer/ Summary, 2003
- <sup>29</sup> NHSC (National Horizon Scanning Centre, University of Birmingham): Magnetic Resonance spectroscopy for prostate cancer, 2006
- <sup>30</sup> Qiang Y, Guo Y, Wang P et al. A meta-analysis for assessing the value of MR spectroscopy in the diagnosis of prostate cancer. *J Med Colleges PLA* 2006; 21: 401-7
- <sup>31</sup> Smartt P: Magnetic Resonance Spectroscopy for the initial diagnosis and staging of prostate, brain, breast and other cancers: horizon scanning report. HSAC Report (Health Services Assessment Collaboration), 2009; 2(8)
- <sup>32</sup> Umbehr M, Bachmann LM, Held U, Kessler TM, Sulser T, Weishaupt D, Kurhanewicz J, Steurer J. Combined magnetic resonance imaging and magnetic resonance spectroscopy imaging in the diagnosis of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol*. 2009 Mar;55(3):575-90. Epub 2008 Oct 18.
- <sup>33</sup> Lawrentschuk N, Fleshner N. The role of magnetic resonance imaging in targeting prostate cancer in patients with previous negative biopsies and elevated prostate-specific antigen levels. *BJU International* 2009. 103 (6): 730-733
- <sup>34</sup> Scheenen TW, Fütterer J, Weiland E, van Hecke P, Lemort M, Zechmann C, Schlemmer HP, Broome D, Villeirs G, Lu J, Barentsz J, Roell S, Heerschap A. Discriminating cancer from noncancer tissue in the prostate by 3-dimensional proton magnetic resonance spectroscopic imaging: a prospective multicenter validation study. *Invest Radiol*. 2011 Jan;46(1):25-33.
- <sup>35</sup> Weinreb JC, Blume JD, Coakley FV, Wheeler TM, Cormack JB, Sotito CK, Cho H, Kawashima A, Tempany-Afdhal

---

CM, Macura KJ, Rosen M, Gerst SR, Kurhanewicz J. Prostate cancer: sextant localization at MR imaging and MR spectroscopic imaging before prostatectomy--results of ACRIN prospective multi-institutional clinicopathologic study. *Radiology*. 2009 Apr;251(1):122-33.

<sup>36</sup> Weinstein S, Obuchowski N, Lieber M Clinical Evaluation of Diagnostic Tests. *Am J Roentgenol*, 2005. 184: p. 14-19.

<sup>37</sup> Roehl K, Antenor J, Catalona W. Robustness of Free Prostate Specific Antigen Measurements to Reduce Unnecessary Biopsies in the 2.6 to 4.0 ng/ml Range. *J Urol* 2002, 168 (3): 922-925.

<sup>38</sup> Chou R, Crosswell J, Dana T et al: Screening for prostate Cancer: A Review of the Evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Annals of Internal Medicine*, 2011, <http://www.annals.org/content/early/2011/10/07/0003-4819-155-11-201112060-00375.full>, abgerufen am 21.3.2012

<sup>39</sup> Systematic review of the diagnostic accuracy and cost-effectiveness of magnetic resonance spectroscopy and enhanced magnetic resonance imaging techniques in aiding the localization of prostate abnormalities for biopsy. <http://www.hta.ac.uk/2355>, abgerufen am 09.03.2012