

Bilddiagnostik vid misstänkt prostatacancer

SBU ALERT-RAPPORT NR 2014-01 • 2014-02-05 • WWW.SBU.SE/ALERT



Sammanfattning och slutsatser

Standardmetoden för att utreda män med misstänkt prostatacancer är att ta systematiska vävnadsprover (biopsier) med vägledning av ultraljud. Metoden kan ge viktig information men har stora begränsningar, eftersom man inte med säkerhet vet om prover tagits i det område i prostatan där en eventuell tumör finns. Dessutom upplever många patienter att provtagningen är obehaglig och ibland smärtsam. En viktig fråga är därför om mer avancerade avbildande metoder kan bidra till mer tillförlitlig diagnostik.

Utvärderingen avser män med misstänkt prostatacancer på grund av förhöjda PSA-värden, symptom eller misstänkt fynd vid klinisk undersökning där biopsier tas för att utesluta eller bekräfta cancer i prostata. De metoder som utvärderats är magnetkameraundersökning, positronemissionstomografi med datortomografi, ultraljud med Doppler samt tillämpningar av ultraljudsteknik som elastografi, där vävnadens elasticitet mäts, och HistoScanning® där ultraljudsinformation behandlas med vävnadskaraktiserande algoritmer.

Slutsatser

- ▶ Dagens kunskapsläge motiverar inte att mer avancerade metoder för bilddiagnostik används rutinmässigt i stället för ultraljudsledda vävnadsprov vid utredning av misstänkt prostatacancer.
- ▶ Det behövs välgjorda studier som undersöker tillförlitligheten hos olika bilddiagnostiska tekniker. Sådan teknisk information krävs för att i fortsatta studier kunna värdera nyttan i ett kliniskt sammanhang. Tänkbar nytta skulle t ex kunna vara att vävnadsprov blir mer välriktade eller kan undvikas.
- ▶ För att kunna bedöma patienternas överlevnad och livskvalitet samt de bilddiagnostiska metodernas kostnadseffektivitet behövs det studier med långa tidsperspektiv som innefattar både diagnostik och behandling.

Fråga

Vilken är den diagnostiska tillförlitligheten hos bilddiagnostiska metoder för patienter med misstänkt prostatacancer?

Evidensgraderade resultat

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma olika bilddiagnostiska metoders diagnostiska tillförlitlighet jämfört med ultraljudsledda biopsier för patienter med misstänkt prostatacancer ⊕○○○.

Etiska aspekter

Den mest använda diagnostiska metoden i Sverige för närvarande är ultraljudsledda biopsier. Metoden är osäker såtillvida att om en cancerdiagnos inte kan ställas efter provsvar kan prostatacancer ändå inte uteslutas, ofta med upprepad biopsitagning som följd. Metoden innebär också risker för patienten samt kan vara obehaglig och smärtsam att genomgå. Om nya bilddiagnostiska metoder visar sig mer tillförlitliga, skulle detta kunna innebära mindre psykiskt och fysiskt lidande. Risken är dock att om dessa nya metoder införs för män med misstänkt prostatacancer skulle undanträngningseffekter kunna uppstå, eftersom patientgruppen är stor, metoderna är relativt kostsamma och tillgången till utrustning och kompetens är begränsad.

Ekonomiska aspekter

För att bedöma om bruket av nya bilddiagnostiska metoder är kostnadseffektivt behöver deras kostnader och effekter jämföras med de kostnader och effekter som uppstår av en ultraljudsledd biopsitagning. Därför behövs kunskap om hur bra de olika metoderna är på att upptäcka fall av prostatacancer i den här patientgruppen, något som det idag saknas vetenskapligt underlag för. Om det skulle visa sig att det finns skillnader i diagnostisk tillförlitlighet mellan metoderna behövs emellertid även kunskap om den kliniska betydelsen av att upptäcka fler fall av cancer.

Faktaruta 1 Studiekvalitet, evidensstyrka och slutsatser.

Studiekvalitet avser den vetenskapliga kvaliteten hos en enskild studie och dess förmåga att besvara en viss fråga på ett tillförlitligt sätt.

Evidensstyrkan är en bedömning av hur starkt det sammanlagda vetenskapliga underlaget är för att besvara en viss fråga på ett tillförlitligt sätt. SBU tillämpar det internationellt utarbetade evidensgraderingssystemet GRADE. För varje effektmått utgår man i den sammanlagda bedömningen från studiernas design. Därefter kan evidensstyrkan påverkas av förekomsten av försvagande eller förstärkande faktorer (påverkans-faktorer), dvs studiekvalitet, samstämmighet, överförbarhet, effektstorlek, precision i data, risk för publikations-bias och andra aspekter, t ex dos-responssamband.

Evidensstyrkan graderas i fyra nivåer:

- **Starkt vetenskapligt underlag** (⊕⊕⊕⊕). Bygger på studier av god kvalitet som vid en samlad bedömning av påverkansfaktorer har starkt vetenskapligt stöd.

- **Måttligt starkt vetenskapligt underlag** (⊕⊕⊕○). Bygger på studier av god kvalitet som vid en samlad bedömning av påverkansfaktorer bedöms ha måttligt starkt vetenskapligt stöd.
- **Begränsat vetenskapligt underlag** (⊕⊕○○). Bygger på studier av god kvalitet som vid en samlad bedömning av påverkansfaktorer har begränsat vetenskapligt stöd.
- **Otillräckligt vetenskapligt underlag** (⊕○○○). När vetenskapligt underlag saknas, tillgängliga studier har låg kvalitet eller när studier av likartad kvalitet visar motsägande resultat, anges det vetenskapliga underlaget som otillräckligt.

Ju starkare evidens, desto mindre sannolikt är det att redovisade resultat kommer att påverkas av nya forskningsrön inom en överblickbar framtid.

Slutsatser innebär att man gör en sammanfattande bedömning av nytta, risker och kostnadseffektivitet.

LÄS HELA RAPPORTEN PÅ WWW.SBU.SE/201401 OCH OM SBU:S METOD PÅ WWW.SBU.SE/METODBOK.
KONTAKTPERSONER: MONICA HULTCRANTZ OCH SOFIA TRANÆUS (REGISTRATOR@SBU.SE)

Projektgrupp

- **Lennart Blomqvist**, adj professor, överläkare, Karolinska universitetssjukhuset (ordförande)
- **Ove Andrén**, docent, överläkare, Universitetssjukhuset Örebro
- **Stefan Carlsson**, med dr, överläkare, Karolinska universitetssjukhuset
- **Peter Gjertsson**, docent, överläkare, Sahlgrenska universitetssjukhuset
- **Monica Hultcrantz**, med dr, projektledare, SBU
- **Ingegerd Mejäre**, professor emerita, projektledare, SBU
- **Sofia Tranæus**, docent, biträdande projektledare, SBU
- **Agneta Brolund**, informationsspecialist, SBU
- **Anna Attergren Granath**, projektadministratör, SBU
- **Emelie Heintz**, med dr, hälsoekonom, SBU

Betalningsviljestudie

- **Martina Lundqvist**, Avdelningen för hälso- och sjukvårdsanalys, Linköpings universitet
- **Therese Eriksson**, Avdelningen för hälso- och sjukvårdsanalys, Linköpings universitet

Granskare

- **Jonas Hugosson**, professor, Sahlgrenska akademien, Göteborgs universitet
- **Anders Magnusson**, professor, Akademiska sjukhuset, Uppsala
- **Sten Nilsson**, professor, Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm
- **Camilla Thellenberg Karlsson**, med dr, Norrlands universitetssjukhus, Umeå

Bilddiagnostik vid misstänkt prostatacancer

Problembeskrivning

Prostatacancer är den vanligaste cancerrelaterade dödsorsaken hos svenska män med cirka 2 400 avlidna 2012 och cirka 9 000 nya fall rapporterade samma år [1]. Detta innebär att en svensk man löper omkring 16 procents risk att någon gång i livet få diagnosen prostatacancer. Livstidsrisken att dö av prostatacancer är ungefär sex procent.

Orsakerna till prostatacancer är till stora delar okända. Sjukdomens prevalens ökar med stigande ålder och både ärftliga faktorer och livsstilsfaktorer har betydelse [2]. Symtomgivande prostatacancer går sällan att bota. För att kunna minska dödligheten i prostatacancer måste i regel sjukdomen diagnostiseras i ett icke symtomatiskt skede. Helst bör diagnosen ställas innan tumören går att känna vid en ändtarmsundersökning. Tidig diagnostik kan minska dödligheten i prostatacancer med upp till hälften [3].

Incidensen av prostatacancer i Sverige har ökat mer än fem gånger under de senaste 40–50 åren [1]. Samtidigt som incidensen femdubblats har mortaliteten inte förändrats signifikant under denna period. En förklaring till den ökade incidensen är att medellivslängden har ökat. En annan är förbättrade diagnostiska möjligheter och ökad medvetenhet om sjukdomen. Blodprovet prostataspecifikt antigen (PSA) introducerades i Sverige i början av 1990-talet. PSA är ett protein som bildas i prostatakörteln och som i högre grad läcker ut i blodbanan från cancervävnad än från normal prostatavävnad. Detta gör att halten av PSA i blod kan vara förhöjd vid prostatacancer. Risken för prostatacancer ökar med PSA-koncentrationen i blodet. Lätt förhöjda PSA-koncentrationer kan dock även bero på godartad prostataförstoring eller infektion i urinvägarna.

För att avgöra om en förhöjd PSA-koncentration orsakas av prostatacancer måste patienten genomgå vävnadsprovtagning från prostatakörteln. Både i och utanför Sverige rekommenderas att män med en PSA-koncentration högre än 3 µg/l om yngre än 70 år, högre än 5 µg/l om mellan 70–80 år samt högre än 7 µg/l om äldre än 80 år ska utredas med sådan provtagning. Enligt Socialstyrelsens rekommendationer bör man vid ett vävnadsprov ta 8–12 mellannålsbiopsier från olika delar av prostatakörteln. Provtagningen upplevs ofta som besvärlig och smärtsam, och den kan också leda till komplikationer. De flesta komplikationer är lindriga och ofarliga såsom blödning från urinrör och ändtarm, men för cirka 1–4 procent av männen uppstår blodförgiftning som kräver

omedelbar sjukhusvård [4,5]. Biopsier har dessutom låg sensitivitet för att upptäcka cancer vid måttligt förhöjda PSA-koncentrationer [6].

PSA-prov tillsammans med biopsi har möjliggjort diagnos i ett tidigare skede än det var möjligt innan PSA-testning introducerades. För många kan den tidiga diagnosen betyda bot med kirurgi eller strålbehandling [7,8]. I ett stort antal av dessa fall behandlar man prostatacancer som varken skulle metastasera eller lett till kliniska symptom [8]. Introduktionen av PSA-testet mottogs initialt med mycket stor entusiasm, men debatten om nyttan av införandet av massundersökningar, så kallad allmän screening, pågår fortfarande.

Enligt undersökningar på avlidna har män som avlidit av andra skäl än prostatacancer ofta tumörer i prostatakörteln [9]. Oupptäckt prostatacancer i form av morfologisk förändring i prostatakörteln är vanligt förekommande och vanligen blir sjukdomen upptäckt livet igenom utan att orsaka några bekymmer.

Vid biopsi identifieras relativt ofta prostatacancer som i själva verket inte är kliniskt betydelsefull [8]. För att inte missa en farlig, behandlingskrävande prostatacancer genomgår många friska män provtagning och behandling i onödan. Detta leder till att män som skulle ha levt hela sina liv utan symptom, får ett cancerbesked och behandling med risk för bestående biverkningar som följd, så kallad överdiagnostik och överbehandling.

Om man inte identifierar prostatacancer vid biopsi, måste patienter med förhöjd PSA-koncentration fortsätta att följas för att eventuellt senare genomgå ny biopsitagning. Detta är särskilt viktigt om PSA-koncentrationen fortsätter att stiga. En PSA-stegring medför därför ofta en långvarig uppföljning, oro för patienten och i flera fall upprepade provtagningar. Dessa besök och biopsier är besvärliga för patienten och kostsamma för hälso-och sjukvården.

Prostatacancer är ofta multifokal, det vill säga det finns mer än en härd av cancer [10]. En hypotes är att det är en av dessa förändringar som påverkar sjukdomens utveckling från en lokal tumör till en tumör med spridning utanför prostatakörteln. Eftersom biopsitagning från prostatakörteln i allmänhet sker utan att man ser själva tumörerna, vet man inte om man tagit ett prov från den förändring som kommer vara avgörande för sjukdomens förlopp. Den prognos man kan utläsa utifrån biopsi och övrig klinisk information blir därmed mer osäker och driver också den överbehandling som sker idag.

Mer tillförlitliga metoder (hög sensitivitet) för att se förändringarna i prostatakörteln skulle leda till ett säkrare besked till dem som inte har tumörförändringar och troligen även till en säkrare prognos för män som diagnostiseras med prostatacancer. Sådana metoder skulle kunna leda till att man kan undvika eller mer sällan behöva upprepa biopsitagningarna. Sammantaget skulle detta inte bara minska lidandet för patienterna utan också minska kostnaderna för prostatacancervården.

Flera nya bilddiagnostiska metoder har utvecklats under senare år. De bygger på ultraljud, magnetresonanstomografi (MRT) eller nuklearmedicinska avbildningsmetoder som scintigrafi med gammakamera eller positronemissionstomografi (PET). Det finns flera tänkbara användningssätt för dessa tekniker vid misstänkt prostatacancer. Ett mål är att kunna utföra riktade vävnadsprover med deras stöd och på så sätt potentiellt ge en säkrare diagnos och prognos. En annan strategi skulle kunna vara att med hjälp av bilddiagnostik välja ut de patienter som bör genomgå biopsitagning. Det kanske mest önskvärda skulle vara att helt kunna överge biopsitagningarna.

Fråga och avgränsningar

I denna rapport granskas värdet av att använda bilddiagnostiska metoder vid misstänkt prostatacancer. Detta görs genom att beräkna sensitivitet och specificitet för bilder i relation till biopsitagning.

Granskningen avser diagnostik av primärtumör hos patienter utan tidigare diagnos eller behandling av prostatacancer. Endast studier som utvärderade 10 eller fler biopsier har inkluderats, då detta idag är praxis i svensk sjukvård. När det gäller kvalitetskrav på magnetkameraundersökning har riktlinjer från European Society of Urogenital Radiology (ESUR) och rekommendationer från en separat europeisk consensuspanel beaktats [11,12], se Figur 1.

Inklusionskriterier enligt PICO

P (Population):

Män med misstänkt prostatacancer (t ex förhöjt PSA-värde eller misstänkta fynd vid klinisk undersökning).

I (Indextest):

Bilddiagnostiska metoder: multiparmetrisk MRT, PET/DT, samt transrektala ultraljudstekniker med Doppler, elastografi och HistoScanning®.

C (Referenstest):

Ultraljudsledd prostatabiopsi (minst 10 biopsier) eller histopatologisk undersökning av operationspreparat efter radikal prostatektomi.

O (Outcome; effektmått):

Sensitivitet och specificitet.

Beskrivning av de utvärderade metoderna

Magnetresonanstomografi

Magnetresonanstomografi (MRT), även kallad magnetkameraundersökning, är en undersökningsmetod som använder magnetfält och radiovågor för att generera bilder. Förmågan att avbilda olika mjukvävnader i kroppen med hög upplösning har bidragit till en stor spridning av metoden och ett växande antal tillämpningar i sjukvården.

De radiofrekventa signaler som sänds till och som tas emot från kroppen under en magnetkameraundersökning hanteras av antenner som också kallas för spolrar. Spolarna kan ligga utanför kroppen eller utformas för att kunna föras in i kroppen. Den endorektala spolen som används vid prostataundersökningar utgörs av en antenn

Faktabeskrivning 2 Definitioner och formler för sensitivitet och specificitet.

		Referensmetoden visar att:	
		Sjukdom finns	Sjukdom saknas
Nya testet visar	Positivt testresultat	A Sant positiv (fastställer korrekt sjuka)	B Falskt positiv (falskt alarm)
	Negativt testresultat	C Falskt negativ (fall missas)	D Sant negativ (fastställer korrekt friska)

Fyrfältstabell med kombinationer av testresultat och sjukdomsförekomst.

- **Sensitivitet** = sannolikheten för positivt testresultat när man har sjukdomen
- **Specificitet** = sannolikheten för negativt testresultat när man är frisk
- **Sensitivitet** = sjuka klassificerade som sjuka/alla sjuka = $a/a+c$
- **Specificitet** = friska klassificerade som friska/alla friska = $d/b+d$

formad som en stav som förs in i ändarmen nära prostata-körteln. Hur stark signalen blir påverkas även av magnetkameran's fältstyrka vilken vanligast är 1.5T (Tesla), men under senare år även 3T, se Figur 1.

Vid magnetkameraundersökning kan tiden mellan att sända och ta emot den radiofrekventa strålningen till kroppen varieras, så att man erhåller två huvudtyper av bilder. Den ena är T1-viktade bilder, där den signalintensitet som ses i bild av kroppen domineras av fett. Den andra är T2-viktade bilder där signalintensiteten i bilden beror av vatteninnehållet i vävnaden.

Med MRT kan flera olika tekniker användas för funktionell avbildning. Med diffusionsviktad MRT undersöks vattenmolekyler's slumpmässiga mikroskopiska rörlighet. I vävnader som består av rikligt med celler, cellmembran och litet extracellulärt utrymme, vilket är vanligt i tumörvävnad, kommer diffusionen att vara mer begränsad än i de flesta normala vävnader.

De kontrastmedel som injiceras intravenöst vid MRT är baserade på gadoliniumkelater. Med kontrastförstärkta bilder kan mikrovaskulär perfusion, kapillär permeabilitet och det interstitiella utrymmet i prostata avbildas. Skillnader i dessa parametrar mellan normal- och tumörvävnad är grunden för detektion av prostatacancer.

En funktionell MR-teknik som under många år huvudsakligen använts inom forskning är spektroskopisk avbildning. Med spektroskopi kan små mängder av olika metaboliter i vävnader kvantifieras. Citrat finns i normal perifer zon i prostata. Förhöjd halt av kolin är vanligt vid elakartade tumörer och halten kolin är relaterad till andelen cellmembran. Ofta använder man kvoten mellan kolin och citrat och mellan kreatin och citrat för att avgöra om det finns tumörvävnad i området [13].

Vid MRT av prostata kombineras flera av de ovan beskrivna avbildande teknikerna till det som brukar kallas multiparametrisk MRT. Bedömningen av huruvida det finns tumör i prostatan grundas på sammanställning av fynd med morfologisk och funktionell avbildning.

Två europeiska konsensuspaneler från år 2011 och 2012 rekommenderar att för detektion och stadieindelning av prostatacancer med multiparametrisk MRT bör såväl T2-viktade (minst två plan vid detektion, minst tre plan vid stadieindelning) diffusionsviktade som dynamiskt kontrastförstärkta bildsekvenser vara minimala krav på undersökningen [11,12]. En sammanfattning av europeiska konsensusrapporter gällande MRT ges i Bilaga 5 på www.sbu.se/201401.

Avancerade transrektala ultraljudstekniker

Transrektalt ultraljud är idag den viktigaste metoden för att styra biopsitagning av prostata. Prostata avbildas med hög spatial upplösning med hjälp av en ultraljudsgivare som förs upp via ändtarmen. Gråskalan i ultraljudsbilden är dock så begränsad att metoden ensamt inte är användbar för att upptäcka prostatacancer. Den diagnostiska informationen vid ultraljundsundersökningen kan förbättras genom att lägga till ultraljudsteknik som inte bara bygger på att skapa gråskalebilder. De vanligast förekommande teknikerna är följande:

Ultraljud med Doppler (andra benämningar är färg Doppler, power Doppler eller Duplex) utnyttjar den fas/frekvensskillnad som föreligger mellan stillastående vävnad jämfört med vävnad som rör sig från eller mot en ultraljudsprob. Vid power Doppler är denna detektion inte rikttningsberoende. Fas/frekvensskillnaderna kan antingen färgkodas och överlagras på gråskalebilden eller presenteras som kurvor. Tekniken används för att bedöma blodkärlsförsörjning som normalt är större till tumörer och därför teoretiskt skulle synas på en Dopplerundersökning.

Vid kontrastförstärkt ultraljud används spårämne innehållande mikrobubblor av gas täckta av ett membran, vanligen svavelhexafluorid. Spårämnet injiceras i liten dos i ett blodkärl. Spårämnet hjälper till att förstärka ultraljudssignalen i blodkärlen.

Vid tredimensionellt (3D) ultraljud skannas en undersöksvolym med ultraljud och lagras. Volymen kan sedan i efterhand granskas i valfria bildplan. Metoden används i begränsad omfattning vid prostatadiagnostik.

Elastografi är en teknik som bygger på att vävnadens täthet kan registreras och presenteras grafiskt i diagram med hjälp av speciella ultraljudsprob (Elasto-Scan™). Vid manuell kompression av vävnader kan grafiska skillnader relaterade till olika elasticitet registreras.

HistoScanning® är en teknik där ultraljudsinformation behandlas med vävnadskaraktiserande algoritmer som ett stöd för att identifiera och lokalisera tumörsuspekt vävnad i prostata [14].

PET/DT

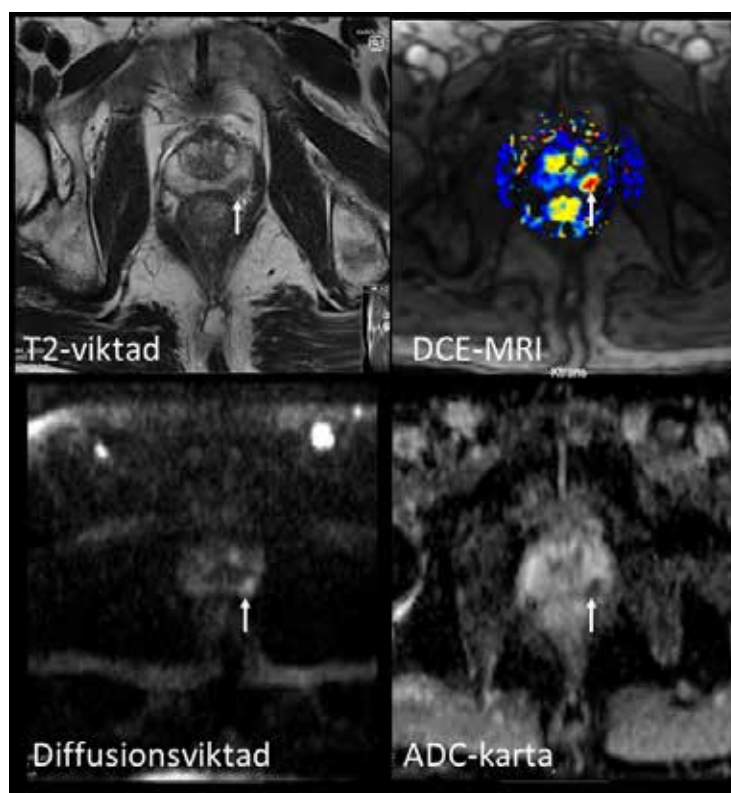
Positronemissionstomografi (PET) är en metod som avbildar olika funktioner i människokroppen med hjälp av injicerade spårämnen medan Datortomografi (DT) ger bildskivor av patientens anatomi. Dessa två metoder kombineras för att få en bild av både funktion och anatomi. PET/DT används idag vid såväl utredning som uppföljning av cancerpatienter. Mycket förenklat går en PET/DT-

undersökning till så att ett radioaktivt märkt ämne (radiofarmaka) injiceras intravenöst varpå kameran avläser hur det tas upp och metaboliseras i vävnaden. Det inom cancerdiagnostik mest använda radiofarmaka 18-FDG (fluordeoxyglukos) är en sockeranalogue som påvisar celler med ökat sockerupptag. 18-FDG har begränsat värde vid prostatacancer. De radiofarmaka som används mest inom prostatacancerdiagnostik med PET/DT är acetat och kolin märkta med 11-C (kol) eller 18-F (fluor). Både acetat och kolin ger ökad aktivitet vid prostatacancer. Acetat är involverad i den cytoplasmatiske lipidsyntesen som kan vara förhöjd i cancerceller. Kolin tas upp i prostatacancer celler via en uppreglering av kolinkinas (jämför avsnitt om MR-spektroskopi). Acetat och kolin märkt med 11-C är mest studerat. Användningen av dessa radiofarmaka kräver tillgång till en cyklotron (partikelaccelerator) på plats där undersökningen ska göras på grund av att 11-C

har en halveringstid på 20 minuter och därför inte kan transporteras. Acetat och kolin har även märkts med 18-F som har en halveringstid på 110 minuter, vilket gör att de kan transporteras till center som saknar cyklotron. Vid prostatacancerdiagnostik är acetat och kolin märkta med 18-F mindre studerat än motsvarande radiofarmaka märkta med 11-C.

Kombinationsmetoder

Det finns studier där man använt magnetkameraundersökning för att kunna göra mer riktade biopsier, speciellt hos män där det finns en klinisk misstanke om prostatacancer, dvs med förhöjt PSA-värde och tidigare negativa biopsiresultat. Man utnyttjar då möjligheten att med magnetkamera avbilda hela prostatan för att få en uppfattning om tumörmisstänkta partier, särskilt i de områden som är svåra att avbilda med andra metoder eller som är svåra



Fredrik Jäderling, Karolinska universitetssjukhuset

Figur 1 Magnetkameraundersökning vid 3T av prostata hos man med tydlig prostatacancer

Det finns en biopsiverifierad tumör som sitter dorsalt till vänster i den perifera zonen (vita pilar). Undersökningen visar de olika typer av bildtagning som ingår enligt Europeiska consensusrekommendationer [11,12].

Överst till vänster: T2-viktad bild. De T2-viktade bilderna ger en anatomisk avbildning som hjälper till att avgränsa olika strukturer från varandra.

Överst till höger: dynamisk kontrastförstärkt undersökning (DCE-MRI – Dynamic Contrast Enhanced Magnetic Resonance Imaging). Färgskalan i den parametriska kartan visar hur snabbt kontrastmedlet passerat från blodet till extracellulärvävnaden vilket ger ett mått på ökningen av blodkärl i området.

Nederst till vänster: diffusionsviktad bild som åskådliggör områden där den slumpmässiga rörelsen av vattenmolekyler är begränsad, såsom i tumörvävnad.

Nederst till höger: bild som åskådliggör den kvantitativt beräknade diffusionen (ADC-apparent diffusion coefficient).

att nå med biopsi. I det här fallet hjälper metoden till att vägleda biopsitagning som då utförs med en annan bild-diagnostisk metod, vanligen endorektalt ultraljud.

Under de senaste åren har även bildfusionstekniker utvecklats som bygger på att man sparar ner bilder från en patient från en bilddiagnostisk modalitet, t ex MRT, i en apparat med en annan bilddiagnostisk modalitet, vanligen ultraljud. Genom att identifiera referenspunkter i MR-bilderna under det att man undersöker samma patient med ultraljud kan man se samma anatomiska områden i bägge bilddiagnostiska modaliteterna (t ex MR och ultraljud) samtidigt. Det här kan underlätta att hitta områden i prostata för provtagning som annars är svåra att upptäcka [15].

Utvecklingen går mot att provtagningen av prostata ska kunna genomföras med andra bilddiagnostiska metoder än bara ultraljud. Tekniska provtagningshjälpmedel för att kunna göra själva provtagningen av prostata inne i magnetkameran är även under utveckling. I det här fallet är det fråga om direkt MR-vägleda biopsier.

Målgrupper för rapporten

Målgrupp är främst urologer men också annan personal och beslutsfattare inom hälso- och sjukvården. Andra målgrupper är allmänheten och patienter med misstänkt prostatacancer, dvs de som har förhöjt PSA-värde, oklart palpationsfynd eller andra symtom som kan tyda på prostatacancer.

Resultat

Samtliga systematiska översikter exkluderades, då de antingen inte besvarade frågeställningen eller hade inkluderat studier som inte uppfyllde väsentliga krav enligt publicerade europeiska rekommendationer för magnetkameraundersökning. Sex originalstudier inkluderades, varav tre gällde magnetkameraundersökning [16–18] och tre transrektala ultraljudstekniker med Doppler [19–21]. Samtliga studier bedömdes ha låg kvalitet. De huvudsakliga orsakerna till detta var bristfälligt beskriven population och oklar metodbeskrivning samt metodologiska brister avseende blindning och bedömning av bilder. Praxis på SBU är att endast tabellera studier av medelhög och hög studiekvalitet. För att inte förlora den information som trots allt fanns, beslutades i detta fall att tabellera de sex inkluderade studierna av låg kvalitet, se Table 1.

Beskrivning av inkluderade studier

Magnetresonanstomografi

Tre studier, publicerade under 2011 och 2012, undersökte den diagnostiska tillförlitligheten hos magnetresonanstomografi. Studierna hade inkluderat patienter mellan åren 2006 och 2011. En studie var prospektiv [16] och de två övriga retrospektiva [17,18]. Cancerprevalensen i studierna varierade mellan 19 och 70 procent. Två studier utfördes med 1.5T och en med 3T magnetkamera. I en av studierna användes endorektal spole, medan de övriga två hade extern spole som enda mottagarantenn.

I två av studierna hade MRT utförts före biopsi, och i en studie var undersökningen utförd efter minst en negativ biopsiomgång utförd inom 2–35 månader. I de studier där MRT var utförd före biopsi uppnåddes en högre specificitet per patient (72–80 %) avseende detektion av cancer jämfört med studien där MRT var utförd efter minst en negativ biopsiomgång (specificitet = 38 %). I studien där MRT var utförd efter minst en negativ biopsiomgång som omfattade 26 patienter var dock det negativa prediktiva värdet 100 procent med konklusionen att MRT potentiellt kunde undvika onödiga biopsier i en tredjedel av oklara fall [16].

Transrektala ultraljudstekniker med Doppler

Tre studier, publicerade mellan 2001 och 2012, undersökte den diagnostiska tillförlitligheten hos transrektala ultraljudstekniker. Två studier hade en prospektiv inklusion av patienter, medan en studie var retrospektiv. Samtliga studier använde Dopplerteknik för att förstärka den diagnostiska informationen. I en av studierna gällde undersökningen patienter med både tidigare negativ biopsiomgång och förstagångsbiopsier [20]. De två andra hade patienter som genomgick sin första biopsi. Resultaten varierade mellan de olika studierna, där den högsta sensitiviteten var 97 procent men på bekostnad av en låg specificitet på 25 procent [19]. Den lägsta sensitiviteten var 30 procent, men med en högre specificitet på 59 procent [21].

PET/DT

Av nio identifierade studier uppfyllde ingen inklusionskriterierna [22–30].

Table 1 Accuracy of magnetic resonance imaging (MRI) or ultrasound compared with biopsy for detecting and localizing prostate cancer in patients with suspected cancer without previous biopsy or with a previous negative biopsy.

Author Year Reference Country	Study design Participants	Index test	Reference test	Results (95% CI, calculated by SBU)	Study quality Comments
MRI					
Girometti 2012 [16] Italy	Prospective Recruitment: consecutive with ≥1 previous negative biopsy, 2010–2011 Participants: n=26 Age: median 64 (51–74) PSA: median 6.0 (2.5–9.7) ng/ml Disease prevalence: 5/26=19%	3T, T2W, DWI, DCE-MRI Observers: n=2 Blinding: yes	≥8 systematic biopsies Observers: not reported Blinding: not reported	T2W, DWI, DCE-MRI, MRSI Se: 5/5=100% (48;100) Sp: 8/21=38% (21;59)	Low Poorly described methodology Small sample
Tamada 2011 [17] Japan	Retrospective Recruitment: 2006–2009 Participants: n=50 Age: mean 70 (40–84) PSA: median 6.7 (4.1–9.9) ng/ml Disease prevalence: 35/50=70%	1.5T, T2W, DWI, DCE-MRI Observers: n=2 Blinding: yes	12 systematic biopsies Observers: not reported Blinding: not reported	T2W, DWI, DWI, DCE-MRI Se: 29/35=83%; (66;93) Sp: 12/15=80%, (52;96)	Low Retrospective Poorly described population Probable selection bias (high cancer prevalence)
Vilanova 2011 [18] Spain	Retrospective Recruitment: no previous biopsy 2008–2009 Participants: n=70 Age: mean 64 (43–87) PSA: median 7.4 (4.0–17.2) ng/ml Disease prevalence: 38/70= 54%	Endorectal 1.5T, T2W, DWI, DCE-MRI, MRSI Observers: n=3 Blinding: yes	10 systematic biopsies (n= 57) or histopathology after prostatectomy (n=13) Observers: not reported Blinding: not reported	T2W, DWI, DCE-MRI Se: 30/38=79% (63;90) Sp: 26/32=81% (64;93) T2W, DWI, DCE-MRI, MRSI: Se: 36/38=95% (83;99) Sp: 26/32=81% (65;91)	Low Retrospective Poorly described population

The table continues on the next page

Table 1 Continued.

Author Year Reference Country	Study design Participants	Index test	Reference test	Results (95% CI, calculated by SBU)	Study quality Comments
Ultrasound					
Ho 2012 [19] Malaysia	Prospective Recruitment: no previous biopsy, time period not stated Participants: n=140 Age: not reported PSA: above 4.0 ng/ml Disease prevalence: 30/140=21%	Transrectal ultrasound with Doppler Observers: n= 1 Blinding: yes	Biopsies according to Vienna nomogram Observers: not reported Blinding: not reported Index- and reference test performed at the same time	Se: 29/30=96.7% (83;99) Sp: 27/110=24.5% (18;33)	Low Poorly described methodology
Kuligowska 2001 [20] USA	Retrospective Recruitment: 1995–1999 Participants: n=544 Age: mean 63 (36–90) PSA: 85% of participants above 4.0 ng/ml Disease prevalence: 190/544=35%	Transrectal ultrasound with Doppler Observers: n=1 Blinding: yes	10–14 systematic biopsies Observers: not reported Blinding: not reported	Se: 82/190=43% (36;51) Sp: 235/354=66% (62;71)	Low Retrospective Poorly described population
Pepe 2010 [21] Italy	Prospective Recruitment: consecutive, 2007–2008 Participants: n=60 Age: median 64 (53–72) PSA: not reported Disease prevalence: 23/60=38%	Contrast enhanced transrectal ultrasound with Doppler Observers: not reported Blinding: yes	18–34 systematic biopsies. (Different for re-biopsy and first time biopsy) Observers: not reported Blinding: not reported Index- and reference test performed at the same time	Se: 7/23=30.4% (13;53) Sp: 22/37=59.4% (42;75)	Low Poorly described methodology and population

T2W = T2-weighted imaging; **DWI** = diffusion-weighted imaging; **DCE-MRI** = Dynamic Contrast Enhanced Magnetic Resonance Imaging; **MRSI** = Magnetic Resonance Spectroscopic Imaging; **PSA** = prostate specific antigen; **Se** = Sensitivity; **Sp** = Specificity

Ekonomiska aspekter

I detta avsnitt presenteras resultatet från en litteratursökning avseende studier om metodernas kostnadseffektivitet. Därefter presenteras svenska kostnader för att använda de olika diagnostiska metoderna och en diskussion om hälsoekonomiska konsekvenser av förändringar i diagnostisk tillförlitlighet. Slutligen presenteras en studie om betalningsviljan för att slippa genomgå en biopsi. För en närmare presentation av de hälsoekonomiska begrepp och metoder som används i detta kapitel hänvisas till SBU:s Utvärdering av metoder i hälso- och sjukvården: En handbok, Kapitel 11, [31].

Litteratursökning

I den hälsoekonomiska litteratursökningen identifierades 403 artiklar. Av dessa ansågs endast en studie, en modellstudie, vara relevant [32]. Studien undersökte kostnadseffektiviteten av att använda MRT initialt och därefter ta biopsier på endast positiva fynd med att ta enbart biopsier. Eftersom inga andra kostnader än de för själva diagnostiken ingick i analysen bedömdes studien ha låg kvalitet. Trots detta innehöll den en del relevant information när det gäller kortsiktiga kostnader och hur många biopsier som skulle kunna undvikas genom att bara ta biopsier på positiva fynd i MRT. Studien utgick ifrån en

sensitivitet och specificitet på 0,84 och 1,0 för strategin med MRT följt av biopsi jämfört med att ta biopsi initialt. Utfallet av studien visade att utredningsvägen som bara tog biopsier på positiva MRT-fynd kunde förväntas minska antalet biopsitagningar med 640 per 1 000 undersökta män jämfört med att ta biopsier på alla.

Diagnostikkostnader

Utifrån uppgifter från projektgruppens sakkunniga har kostnaderna för de olika metoderna sammanställts i Tabell 2. Bilddiagnostiska metoder kan användas på olika sätt och med olika syften. Ett sätt att använda dem är för att guida de ultraljudsledda biopsierna så att de tas i det område i prostatan där bilderna visar att det kan finnas cancer. Varje patient genomgår sålunda både en bilddiagnostisk undersökning och en ultraljudsledd biopsitagning.

Ett annat sätt är att använda bilddiagnostiska metoder för att få en uppfattning om vilka patienter som ska genomgå en biopsitagning. Då görs den ultraljudsledda biopsitagningen bara på patienter med ett misstänkt fynd i den bilddiagnostiska undersökningen. Kostnaden varierar då med andelen misstänkta fynd, vilket beror både på prevalensen av cancer och på den bilddiagnostiska undersökningens tillförlitlighet.

Om de bilddiagnostiska undersökningarna används på ett sätt som minskar antalet biopsitagningar behöver även konsekvenserna av färre biopsitagningar analyseras. En biopsitagning uppfattas ofta som smärtsam och obehaglig, och det finns även en risk för komplikationer i samband med ingreppet [33]. Av alla som genomgår en biopsitagning drabbas ungefär sex procent av urinvägsinfektioner [34], en procent av svår sepsis [34] och 30 procent av medelsvåra till svåra blödningar [35]. En svår sepsis, som är den allvarligaste komplikationen, kostar enligt landstingens prislistor för utomlänsvård mellan 40 000 till 90 000 kronor beroende på allvarlighetsgraden [36–38].

Hälsoekonomiska konsekvenser av förändringar i diagnostisk tillförlitlighet

För att bedöma om bruket av bilddiagnostiska metoder är kostnadseffektivt jämfört med ultraljudsledda biopsier behöver deras kostnader och effekter jämföras med de kostnader och effekter som uppstår vid en ultraljudsledd biopsitagning. Därför behövs kunskap om hur bra de olika metoderna är på att upptäcka fall av prostatacancer i den här patientgruppen, något som det idag saknas vetenskapligt underlag för.

Om det skulle visa sig att det finns skillnader i diagnostisk tillförlitlighet mellan metoderna behövs emellertid även kunskap om den kliniska betydelsen av att upptäcka fler

Tabell 2 Kostnad per patient för olika diagnostiska metoder

Metod	Kostnad per patient (i svenska kronor)	Referens
Ultraljudsledd biopsi	4 100	[39]
MRT	6 500	[40]
PET/DT	16 000–18 000	[41]

fall av cancer. Idag är konsekvenserna av att upptäcka fler cancerfall osäkra, men nyare studier indikerar att de fall som MRT missar, mer sällan är kliniskt betydelsefulla än de som upptäcks [42,43].

En annan faktor som påverkas av skillnader i diagnostisk tillförlitlighet är hur ofta biopsitagningarna behöver upprepas. När kostnadseffektiviteten av nya metoder som potentiellt kan minska antalet biopsier ska utvärderas, bör även värdet av att slippa smärta och obehag under och efter biopsin vägas in i analysen.

Betalningsviljan för att slippa genomgå ytterligare en biopsi

Det finns i dagsläget till vår kännedom inga studier som försökt att skatta värdet av att slippa genomgå en biopsitagning i monetära termer utifrån patientens perspektiv. SBU har i samarbete med Centrum för utvärdering av medicinsk teknologi (CMT) därför genomfört en studie för att försöka skatta hur patienter värderar att slippa det obehag, den smärta och de komplikationer som en biopsitagning kan medföra, se Bilaga 6, www.sbu.se/201401.

Patienter som genomgått en biopsi fick frågan hur mycket de skulle vara villiga att betala för att kunna diagnosticeras med en alternativ metod istället för att behöva genomgå ytterligare en biopsitagning. Förutsättningen var att den alternativa metoden var lika träffsäker som biopsitagning men inte innebar någon smärta, obehag eller komplikationer. Deltagarna i studien var 43 män, mellan 50 och 80 år, som nyligen hade genomgått en prostatabiopsi. I genomsnitt skattade patienterna i studien värdet av att slippa den smärta, obehag och de komplikationer som en biopsitagning medför till cirka 3 500 kronor (95 % CI 2 006–4 896 kronor, spännvidd 0–27 500 kronor). Det betyder att om nya metoder baserade på bilddiagnostik kan bidra till färre biopsitagningar, är detta något som uppfattas som värdefullt för patientgruppen. Studien innehöll även frågor kopplade till hur patienten upplevde smärta och obehag i samband med biopsin. Detta gjordes med hjälp av en VAS-skala som sträckte sig från 1 till 10,

där 1 står för "helt utan obehag/smärta" och 10 står för "värsta tänkbara obehag/smärta". I genomsnitt skattade patienterna obehaget i samband med biopsin till 4,01 (spännvidd 1–8) och smärtan till 3,08 (spännvidd 1–7). Vid en fråga om hur de upplevde smärta och obehag på grund av komplikationer efter biopsitagningen blev genomsnittet 3,52 (spännvidd 1–9) på VAS-skalan.

Sjukvårdens struktur och organisation

Socialstyrelsen antog i juni 2013 preliminära riktlinjer som innebär att allmän screening för prostatacancer på män mellan 50–70 år inte införs, men män ska informeras om PSA och erbjudas möjlighet att ta provet. Socialstyrelsen understryker att män, innan PSA-provet tas, ska ta del av den skriftliga information som finns utarbetad som beskriver för- och nackdelar med testet [44]. PSA-testning sker idag inom alla nivåer i sjukvården. Däremot utförs biopsitagning bara av urologer, vilket sker på de flesta öppenvårdsmottagningar i urologi.

Ultraljudsutrustning finns idag på alla öppenvårdsmottagningar i urologi och hanteras av urologspecialister. MRT finns på de flesta sjukhus, även om erfarenheten med att göra prostataundersökningar med multiparametrisk MRT av hög kvalitet oftast finns vid center som också bedriver prostatacancerkirurgi. PET/DT finns för närvarande bara på universitetssjukhusen. Metoden kräver tillgång till ett isotoplaboratorium inklusive cyklotron, antingen på plats eller inom ett rimligt avstånd, så att isotoperna hinner fraktas till undersökningen medan de fortfarande är aktiva.

Etiska aspekter

Denna rapport hanterar inte frågan om allmän screening för prostatacancer, och de stora och viktiga etiska frågor som detta reser. Inte heller frågan om de undanträngningseffekter som blir följden av att så många genomgår PSA-provtagning utan klinisk indikation tas upp. Dessa frågor kommer att hanteras i Socialstyrelsens nationella riktlinjer, slutlig version, som ska antas under våren 2014.

PSA-provtagning på eget initiativ identifierar en stor grupp patienter med ökad sannolikhet för prostatacancer av okänd allvarlighetsgrad. Vårdgivaren måste erbjuda dessa patienter fortsatt utredning. Idag saknas diagnostiska verktyg som enkelt och säkert kan identifiera patienter som inte har allvarlig prostatacancer. Ansvariga kliniker måste därför fatta beslut på osäker grund. Beslutet kan innebära att patienter utsätts för biopsier som inte är till nytta, och som dessutom utsätter dem för potentiella risker. I förlängningen kan det också leda till behandlingar som ger livslånga men. Det alternativa beslutet, att inte ta vävnadsprov, kan leda till att man förlorar möjligheten att i tid erbjuda patienterna en potentiellt livräddande behandling.

Värdet av de nya visualiseringstekniker som finns för prostatacancer är dock fortfarande oklart. För den enskilde patienten kan en enkel och komplikationsfri bildundersökning möjligen innebära en större säkerhet inför beslut om biopsitagning och behandling och sannolikt skulle många patienter därför genomgå dessa undersökningar. Samtidigt är kostnaden för dessa undersökningar inte försumbar och kommer troligen att medföra undanträngningseffekter så att andra patientgrupper missgynnas.

Enligt hälso- och sjukvårdslagen ska vård och behandling så långt det är möjligt utformas och genomföras i samråd med patienten. Dessutom ska patienten ges individuellt anpassad information om de metoder för undersökning, vård och behandling som finns. När det råder stor osäkerhet om metodens ändamålsenlighet, som i detta fall, är det extra angeläget att patienten får en allsidig och korrekt information. Det finns risk att vårdgivaren, i ett osäkert läge, lägger en högre grad av ansvar för avgörande beslut på patienten. Det är av stor vikt att vårdgivaren i denna situation agerar med lyhördhet och empati för att inte belasta patienten med större (eller mindre) ansvar än denne önskar ta.

Användning av metoderna i Sverige

För att få en uppfattning om hur ofta och i vilka sammanhang de bilddiagnostiska metoderna används i Sverige av urologer och onkologer respektive radiologer, skickades enkäter till verksamhetsansvariga vid länssjukhus och universitetssjukhus i Sverige (Bilaga 4 på www.sbu.se/201401). Primärt sändes enkäten också till privata vårdgivare och mindre sjukhus, men av praktiska skäl beslutades att begränsa redovisningen till länssjukhus och universitetssjukhus. En fråga handlade om huruvida det finns riktlinjer på kliniken om vilka prostatacancerfall där MRT anses bidra med information.

Urologi/onkologi

Svarsfrekvensen var 75 procent (24/31). Tre sjukhus angav att man hade skrivna riktlinjer. Tabell 3 visar hur ofta de olika visualiseringsteknikerna användes för patienter där man misstänker prostatacancer.

Radiologi

Svarsfrekvensen var 52 procent (16/31). Fördelningen av teknikernas användning framgår av Tabell 4. Till radiologienheterna ställdes också frågan hur många undersökningar man gjorde per år vid kliniskt misstänkt men inte biopsiverifierad prostatacancer. Svaren varierade från inga (n=4) till högst 15 (n=2) undersökningar. Samtliga som använde MRT hade T2-viktad och diffusionsviktad teknik. Tre av dem använde också dynamisk kontrastmedelsteknik.

Sammanfattningsvis varierar användningen av bilddiagnostiska metoder mellan olika sjukhus och riktlinjer saknas i allmänhet. Antalet undersökningar per enhet är få. Enkätvarsfrekvensen för radiologer var låg.

Identifierade kunskapsluckor

Rapporten visar att det saknas kunskap om den diagnostiska tillförlitligheten hos samtliga undersökta metoder. Huvudorsaken till detta är att det saknas väl designade, väl beskrivna och genomförda studier som använder dagens teknologi enligt gällande rekommendationer.

Pågående studier

Det pågår ett stort antal studier, speciellt avseende MRT. Vid en sökning på www.clinicaltrials.gov på National Institutes of Health (NIH) den 15 augusti 2013 med "magnetic resonance imaging" och "prostate" som söktermer, identifierades 195 registrerade studier varav 107 med känt status från inte påbörjad till att resultat redan finns. Studierna varierar i omfattning och tidpunkt för studiestart, där flera studier pågått i många år. Arton studier handlar om detektion och stadiindelning av prostatacancer med MRT.

Metodik för den systematiska litteraturgenomgången

Litteratursökning

Litteratursökning genomfördes i databaserna Medline, EMBASE och Cochrane Library t o m den 30 maj 2012. En uppdatering gjordes t o m 28 september 2012 och ytterligare en sökning gjordes 12 juni 2013. För en detaljerad beskrivning av söktermer och begränsningar i sökstrategin, se Bilaga 1. Förutom sökning i databaser granskades referenslistor i relevanta artiklar.

Kvalitetsgranskning

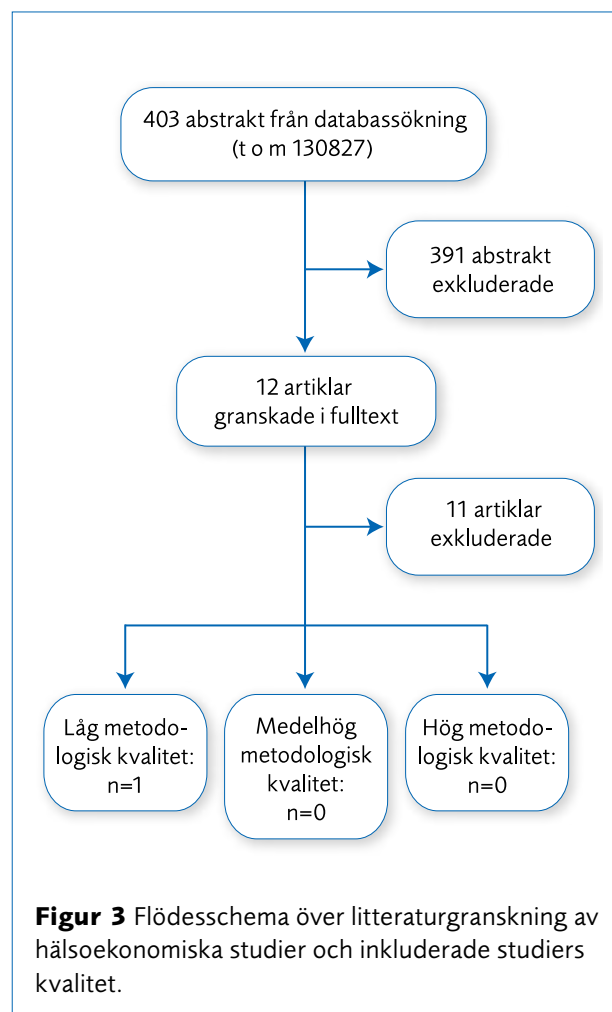
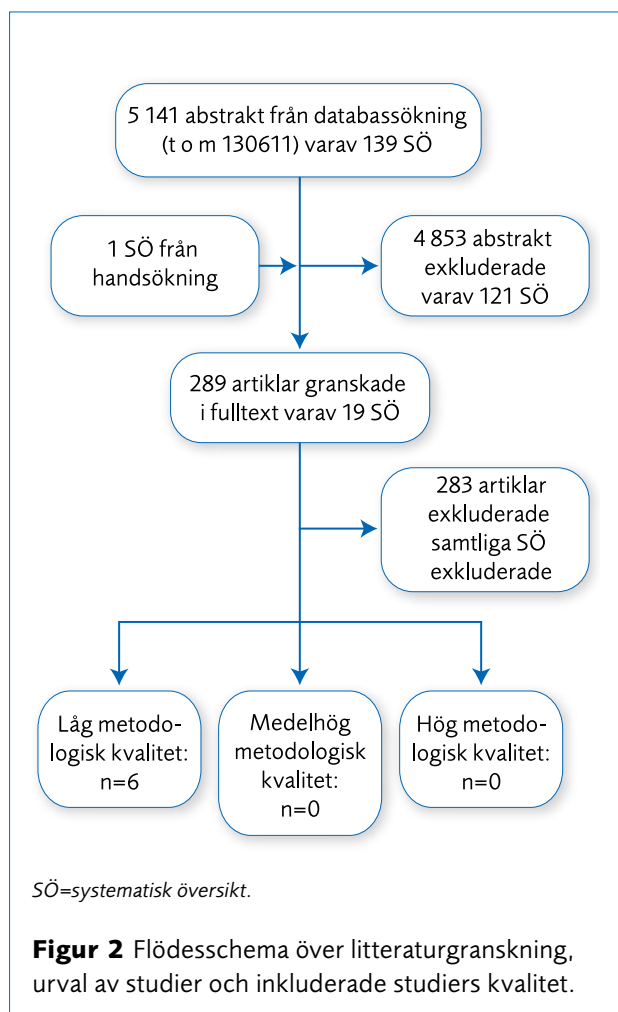
Abstraktlistor som genererades vid litteratursökningen granskades av två sakkunniga oberoende av varandra. Studier som bedömdes relevanta för projektets frågeställning av minst en av de sakkunniga granskades i fulltext med hänsyn till inklusionskriterierna. Studier som vid granskning i fulltext inte uppfyllde inklusionskriterierna exkluderades med angivande av huvudsakligt skäl till exklusion, se Bilaga 3. Övriga inkluderade studier kvalitetsgranskades och bedömdes ha hög, medelhög eller låg studiekvalitet. Som stöd för denna bedömning användes

Tabell 3 Urologi/onkologi. Fördelning av svaren på frågan "Används några av följande bilddiagnostiska metoder vid utredning av misstänkt prostatacancer på din vårdinrättning?"

Metod	Nej aldrig	<10% av fallen	10–49% av fallen	50–89% av fallen	Nästan alltid (>90%)
MRT	2	17	4	1	0
DT buk	12	7	4	1	0
PET/DT	13	10	1	0	0
Transrektalt ultraljud	2	1	3	0	18
HistoScanning®	24	0	0	0	0
Elastografi	24	0	0	0	0

Tabell 4 Radiologi. Fördelning av svaren på frågan "Används några av följande bilddiagnostiska metoder vid utredning av misstänkt prostatacancer på din vårdinrättning?"

Metod	Nej aldrig	<10% av fallen	10–49% av fallen	50–89% av fallen	Nästan alltid (>90%)
MRT	5	8	2	1	0
DT buk	8	2	3	0	0
PET/DT	13	2	1	0	0
Transrektalt ultraljud	11	1	0	0	1



kriterier enligt QUADAS och AMSTAR, se Bilaga 2. Flödesschema över litteraturgranskning, urval av studier och de inkluderade studiernas kvalitet visas i Figur 2. Hälsoekonomiska studier kvalitetsgranskades och bedömdes på motsvarande sätt med en mall för hälsoekonomiska modeller, se Bilaga 2. Flödesschema för litteraturgranskningen av hälsoekonomiska studier ges i Figur 3. Studier som exkluderades då de inte uppfyllde inklusionskriterierna redovisas i Bilaga 3. Samtliga bilagor återfinns på www.sbu.se/201401.

Diskussion

Det finns idag inte tillräckligt stöd i litteraturen för att kunna bedöma om olika typer av visualiseringstekniker kan förbättra diagnostiken vid misstänkt prostatacancer. Samtliga inkluderade studier bedömdes vara av låg kvalitet, och det vetenskapliga underlaget är därmed otillräckligt. Den främsta orsaken till detta var bristfälligt beskrivna och karakteriserade patientpopulationer, samt metodologiska brister, bland annat avseende bedömning av bilder och avsaknad av blindning av annan information. Patientantalet var dessutom ofta litet. Den vanligaste

orsaken till att artiklar som undersökte tillförlitligheten hos magnetresonanstomografi exkluderades var att metoden inte utförts enligt den standard och de minimikrav som rekommenderas i nyligen publicerade europeiska consensusrapporter [11,12]. Man kan diskutera om väsentlig kunskap förlorats genom att exkludera artiklar som inte fullföljer dessa krav på multiparametrisk MRT men med tanke på den omfattande expertis och arbete utan annan motsvarighet som dessa rekommendationer är baserat på är det naturligt att kunskapsläget i vår granskning relateras till dessa riktlinjer.

För att inte förlora den information som ändå kommit fram, och för att få en uppfattning om vilken tillförlitlighet bildiagnostiska metoder kan tänkas ha för diagnostik av prostatacancer, valde vi att tabellera relevanta studier trots att de var av låg studiekvalitet. Heterogeniteten mellan studierna är påtaglig. Det finns flera förklaringar till det: cancerprevalensen varierar mellan studierna och antalet deltagare är ofta lågt. Teknikerna kräver bildtolkning, och undersökarnas erfarenhet kan ha påverkat resultaten. På grund av studiernas låga kvalitet och de

vida konfidensintervallen är det inte möjligt att dra några slutsatser.

En svårighet i denna rapport är att referenstestet, dvs ultraljudsledda systematiska biopsier, har låg sensitivitet [6]. I nuläget och för den aktuella patientpopulationen är det dock det enda möjliga referenstestet. För att ta reda på om man kan minska antal biopsitagningar genom att rikta biopsierna efter bilder, kan man använda andelen upptäckt cancer som utfallsmått istället för diagnostisk tillförlitlighet. Då kringgår man svårigheterna med ett otillförlitligt referenstest och får istället ett mått på hur många biopsier som behövs för att upptäcka en cancer. Denna typ av studier är särskilt angelägna när nya bildstöd i form av bildfusionstekniker eller robotassisterade hjälpmedel för riktad biopsi av prostata börjar tas i bruk [45].

Enligt den praxisundersökning som gjorts, finns en betydande användning av olika bilddiagnostiska metoder inom svensk sjukvård och användningen är spridd över hela landet. Det saknas ofta riktlinjer för när och hur de olika metoderna bör användas. Svarsfrekvensen från radiologer var dock låg i vår enkät, och här är det därför inte möjligt att dra några säkra slutsatser om metodernas användning.

Dagens kunskapsläge motiverar inte att de utvärderade metoderna för bilddiagnostik används rutinmässigt i stället för ultraljudsledda vävnadsprov vid utredning av misstänkt prostatacancer. Det är viktigt med välgjorda studier som undersöker tillförlitligheten hos olika bilddiagnostiska tekniker för att i fortsatta studier kunna värdera nyttan i ett kliniskt sammanhang. För att kunna bedöma patienternas överlevnad och livskvalitet samt de bilddiagnostiska metodernas kostnadseffektivitet behövs det studier med långa tidsperspektiv som innefattar både diagnostik och behandling.

Utfasning

Några metoder som bör fasas ut, har inte identifierats.

Bindningar och jäv

Sakkunniga och granskare har i enlighet med SBU:s krav inlämnat deklARATION rörande bindningar och jäv. Dessa dokument finns tillgängliga på SBU:s kansli. SBU har bedömt att de förhållanden som redovisas där är förenliga med kraven på saklighet och opartiskhet.

Ordlista

Acetat – Markör för att mäta fettomsättning i vävnad

ADC – Kvantitativt diffusionsmått (Apparent diffusion coefficient)

Biopsi – Vävnadsprov

DCEMRI – Dynamisk kontrastmedelsförstärkt magnetresonanstomografi (Dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging)

DWI – Diffusionsviktad avbildning (Diffusion-weighted imaging)

Doppler – Ultraljudsteknik som mäter blodflöde i vävnad

Elastografi – Ultraljudsteknik som mäter elasticitet i vävnad

FDG – Markör för att mäta sockeromsättning i vävnad

HistoScanning® – Ultraljudsteknik för datorbearbetad vävnadskaraktärisering

Kolin – Markör för att mäta celldelning

MRSI – MR-spektroskopi (Magnetic resonance spectroscopic imaging)

MRT – Magnetresonanstomografi

PET – Positronemissionstomografi

PET/DT – Positronemissionstomografi med dator-tomografi

PSA – Prostataspecifikt antigen

QALY – Kvalitetsjusterade levnadsår (quality adjusted life-year)

T – Tesla (fältstyrka på magnetkamera)

Inkluderade studier av låg kvalitet

Girometti 2012 [16]

Tamada 2011 [17]

Vilanova 2011 [18]

Ho 2012 [19]

Kuligowska 2001 [20]

Pepe 2010 [21]

Stadlbauer 2011 [32] (hälsoekonomi)

Referenser

- Nationella prostatacancerregistret. Prostatacancer, Nationell kvalitetsrapport för diagnosår 2012. Hämtat från: <http://www.cancercentrum.se/Global/RCCUppsalaOrebro/V%c3%a5rdprocesser/urologi/prostatacancer/rapporter/20131121-NPCR-Rapport-2012.pdf>. 2012.
- Damber JE, Aus G. Prostate cancer. *Lancet*. 2008;371(9625):1710–21.
- Hugosson J, Carlsson S, Aus G, Bergdahl S, Khatami A, Lodding P, et al. Mortality results from the Göteborg randomised population-based prostate-cancer screening trial. *The lancet oncology*. 2010;11(8):725–32.
- Marberger M, Barentsz J, Emberton M, Hugosson J, Loeb S, Klotz L, et al. Novel approaches to improve prostate cancer diagnosis and management in early-stage disease. *BJU international*. 2012;109 Suppl 2:1–7.
- Raaijmakers R, Kirkels WJ, Roobol MJ, Wildhagen MF, Schrder FH. Complication rates and risk factors of 5802 transrectal ultrasound-guided sextant biopsies of the prostate within a population-based screening program. *Urology*. 2002;60(5):826–30.
- Djavan B, Ravery V, Zlotta A, Dobronski P, Dobrovits M, Fakhari M, et al. Prospective evaluation of prostate cancer detected on biopsies 1, 2, 3 and 4: when should we stop? *The Journal of urology*. 2001;166(5):1679–83.
- Grimm P, Billiet I, Bostwick D, Dicker AP, Frank S, Immerzeel J, et al. Comparative analysis of prostate-specific antigen free survival outcomes for patients with low, intermediate and high risk prostate cancer treatment by radical therapy. Results from the Prostate Cancer Results Study Group. *BJU international*. 2012;109 Suppl 1:22–9.
- Holmberg L, Bill-Axelsson A, Steineck G, Garmo H, Palmgren J, Johansson E, et al. Results from the Scandinavian Prostate Cancer Group Trial Number 4: a randomized controlled trial of radical prostatectomy versus watchful waiting. *Journal of the National Cancer Institute Monographs*. 2012;2012(45):230–3.
- Sakr WA, Grignon DJ, Crissman JD, Heilbrun LK, Cassin BJ, Pontes JJ, et al. High grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPIN) and prostatic adenocarcinoma between the ages of 20—69: an autopsy study of 249 cases. *In Vivo*. 1994;8(3):439–43.
- Greene DR, Wheeler TM, Egawa S, Dunn JK, Scardino PT. A comparison of the morphological features of cancer arising in the transition zone and in the peripheral zone of the prostate. *The Journal of urology*. 1991;146(4):1069–76.
- Barentsz JO, Richenberg J, Clements R, Choyke P, Verma S, Villeirs G, et al. ESUR prostate MR guidelines 2012. *European radiology*. 2012;22(4):746–57.
- Dickinson L, Ahmed HU, Allen C, Barentsz JO, Carey B, Futterer JJ, et al. Magnetic resonance imaging for the detection, localisation, and characterisation of prostate cancer: recommendations from a European consensus meeting. *European urology*. 2011;59(4):477–94.
- Verma S, Rajesh A, Futterer JJ, Turkbey B, Scheenen TW, Pang Y, et al. Prostate MRI and 3D MR spectroscopy: how we do it. *AJR American journal of roentgenology*. 2010;194(6):1414–26.
- Braeckman J, Autier P, Garbar C, Marichal MP, Soviany C, Nir R, et al. Computer-aided ultrasonography (HistoScanning): a novel technology for locating and characterizing prostate cancer. *BJU international*. 2008;101(3):293–8.
- Marks L, Young S, Natarajan S. MRI-ultrasound fusion for guidance of targeted prostate biopsy. *Current opinion in urology*. 2013;23(1):43–50.
- Girometti R, Bazzocchi M, Como G, Brondani G, Del Pin M, Frea B, et al. Negative predictive value for cancer in patients with "Gray-Zone" PSA level and prior negative biopsy: Preliminary results with multiparametric 3.0 tesla MR. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 2012;36(4):943–50.
- Tamada T, Sone T, Higashi H, Jo Y, Yamamoto A, Kanki A, et al. Prostate cancer detection in patients with total serum prostate-specific antigen levels of 4–10 ng/mL: diagnostic efficacy of diffusion-weighted imaging, dynamic contrast-enhanced MRI, and T2-weighted imaging. *AJR American journal of roentgenology*. 2011;197(3):664–70.
- Vilanova JC, Barcelo-Vidal C, Comet J, Boada M, Barcelo J, Ferrer J, et al. Usefulness of prebiopsy multifunctional and morphologic MRI combined with free-to-total prostate-specific antigen ratio in the detection of prostate cancer. *AJR American journal of roentgenology*. 2011;196(6):W715–22.
- Ho CC, Khor TW, Singam P, Goh EH, Tan GH, Bahadzor B, et al. Evaluation of Power Doppler Ultrasonography for prostate biopsy in men with elevated serum prostate specific antigen levels. *Clin Ter*. 2012;163(3):211–4.
- Kuligowska E, Barish MA, Fenlon HM, Blake M. Predictors of prostate carcinoma: accuracy of gray-scale and color Doppler US and serum markers. *Radiology*. 2001;220(3):757–64.
- Pepe P, Candiano G, Pennisi M, Aragona F. Can Sonovue targeted biopsy replace extended or saturation biopsy in prostate cancer diagnosis? Our experience at primary and repeat biopsy. *Archivio italiano di urologia, andrologia : organo ufficiale [di] Societa italiana di ecografia urologica e nefrologica / Associazione ricerche in urologia*. 2010;82(3):155–9.
- Dimitrakopoulou-Strauss A, Strauss LG. PET imaging of prostate cancer with (11)C-acetate. *Journal of Nuclear Medicine*. 2003;44(4):556–8.
- Farsad M, Schiavina R, Castellucci P, Nanni C, Corti B, Martorana G, et al. Detection and localization of prostate cancer: Correlation of (11)C-choline PET/CT with histopathologic step-section analysis. *Journal of Nuclear Medicine*. 2005;46(10):1642–9.
- Fueger BJ, Pinker K, Margreiter M, Magnaldi S, Doan A, Kommata S, et al. Molecular imaging of the prostate for improved diagnosis using multiparametric functional [11C]-acetate PET/MRI: Proof of concept. *Molecular Imaging and Biology*. 2012;14:S447.
- Igerc I, Kohlfurst S, Gallowitsch HJ, Matschnig S, Kresnik E, Gomez-Segovia I, et al. The value of 18F-choline PET/CT in patients with elevated PSA-level and negative prostate needle biopsy for localisation of prostate cancer. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2008;35(5):976–83.
- Kwee SA, Wei H, Sesterhenn I, Yun D, Coel MN. Localization of primary prostate cancer with dual-phase 18F-fluorocholine PET. *J Nucl Med [Internet]*. 2006; (2):[262–9 pp.]. Available from: <http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clcentral/articles/184/CN-00570184/frame.html>.
- Martorana G, Schiavina R, Corti B, Farsad M, Salizzoni E, Brunocilla E, et al. 11C-choline positron emission tomography/computerized tomography for tumor localization of primary prostate cancer in comparison with 12-core biopsy. *The Journal of urology*. 2006;176(3):954–60; discussion 60.
- Minamimoto R, Uemura H, Sano F, Terao H, Nagashima Y, Yamanaka S, et al. The potential of FDG-PET/CT for detecting prostate cancer in patients with an elevated serum PSA level. *Annals of nuclear medicine*. 2011;25(1):21–7.
- Scher B, Seitz M, Albinger W, Tiling R, Scherr M, Becker HC, et al. Value of 11C-choline PET and PET/CT in patients with suspected prostate cancer. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2007;34(1):45–53.
- Toth G, Lengyel Z, Balkay L, Salah MA, Tron L, Toth C. Detection of prostate cancer with 11C-methionine positron emission tomography. *The Journal of urology*. 2005;173(1):66–9; discussion 9.
- SBU. Utvärdering av metoder i hälso- och sjukvården: En handbok. Version 2013-05-16. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU). Hämtad från www.sbu.se/metodbok den 2013-06-11.
- Stadlbauer A, Bernt R, Salomonowitz E, Plas E, Strunk G, Eberhardt K. [Health-economic evaluation of magnetic resonance imaging before biopsy for diagnosis of prostate cancer]. *RoFo: Fortschritte auf dem Gebiete der Rontgenstrahlen und der Nuklearmedizin*. 2011;183(10):925–32.
- Loeb S, Vellekoop A, Ahmed HU, Catto J, Emberton M, Nam R, et al. Systematic review of complications of prostate biopsy. *European urology*. 2013;64(6):876–92.

34. Lundström K-J, Drewin L, Carlsson S, Garmo H, Loeb S, Statti P, et al. Risk factors for infections after transrectal ultrasound guided prostate biopsy-a population based study. Submitted. 2013.
35. Rosario DJ, Lane JA, Metcalfe C, Donovan JL, Doble A, Goodwin L, et al. Short term outcomes of prostate biopsy in men tested for cancer by prostate specific antigen: prospective evaluation within ProtecT study. *BMJ*. 2012;344:d7894.
36. Norra Sjukvårdsregionen. Prislister för slutna vård vid läns- och länsdelssjukhus i Norrbotten, Västerbotten, Jämtland och Västernorrland, 2013. URL: <http://www.norrandstingen.se/halso-och-sjukvard/avtal-och-priser/prislistor-norra-sjukvardsregionen/>.
37. Sydöstra Regionsjukvårdsnämnden. Priser och ersättningar för Sydöstra sjukvårdsregionen. 2013. Hämtat från: http://www.lj.se/info_files/infosida41089/Prislister_2013.pdf (2013-11-14).
38. Södra Regionvårdsnämnden. Regionala priser och ersättningar för södra sjukvårdsregionen. 2012. Hämtat från: <http://www.skane.se/sv/Webbplatser/Sodra-regionvardsnamnden/PriserAvtal/Regionala-priser-och-ersattningar-for-Sodra-sjukvardsregionen-2013/>.
39. Personlig kommunikation: Stefan Carlsson KS. Kostnad ultraljudsledd biopsi. 2013.
40. Personlig kommunikation: Lennart Blomqvist KS. Kostnad MRT prostata urologiprotokoll. 2012.
41. Personlig kommunikation: Peter Gjertsson SU. Kostnad PET/DT. 2013.
42. Abd-Alazeez M, Kirkham A, Ahmed HU, Arya M, Anastasiadis E, Charman SC, et al. Performance of multiparametric MRI in men at risk of prostate cancer before the first biopsy: a paired validating cohort study using template prostate mapping biopsies as the reference standard. *Prostate cancer and prostatic diseases*. 2013.
43. Rosenkrantz AB, Mendrinis S, Babb JS, Taneja SS. Prostate cancer foci detected on multiparametric magnetic resonance imaging are histologically distinct from those not detected. *The Journal of urology*. 2012;187(6):2032–8.
44. Socialstyrelsen. Preliminära rekommendationer om screeningprogram för bröst-, prostata-, tjocktarms- och ändtarmscancer under sommaren 2013. Hämtat från: <http://www.socialstyrelsen.se/riktlinjer/nationellascreeningprogram>. 2013.
45. Wysock JS, Rosenkrantz AB, Huang WC, Stifelman MD, Lepor H, Deng FM, et al. A Prospective, Blinded Comparison of Magnetic Resonance (MR) Imaging-Ultrasound Fusion and Visual Estimation in the Performance of MR-targeted Prostate Biopsy: The PROFUS Trial. *European urology*. 2013.

Bilagor

Bilagor på www.sbu.se/201401

1. Sökstrategier
2. Granskningsmallar och kriterier för bedömning av studiekvalitet
3. Exkluderade studier
4. Praxisenkät
5. Sammanfattning av europeiska konsensusrapporter avseende MRT
6. Studie om betalningsvilja

SBU utvärderar sjukvårdens metoder

SBU, Statens beredning för medicinsk utvärdering, är en statlig myndighet som utvärderar hälso- och sjukvårdens metoder. SBU analyserar metodernas nytta, risker och kostnader och jämför vetenskapliga fakta med svensk vårdpraxis. Målet är att ge ett bättre beslutsunderlag för alla som avgör hur vården ska utformas.

SBU Alert-rapporterna tas fram i samarbete med sakkunniga inom respektive ämnesområde, Socialstyrelsen, Läkemedelsverket och Sveriges Kommuner och Landsting samt med en särskild rådsgrupp (Alerträdet).

Denna utvärdering publicerades år 2014. Resultat som bygger på ett starkt vetenskapligt underlag fortsätter vanligen att gälla under en lång tid framåt. Andra resultat kan ha hunnit bli inaktuella. Det gäller främst områden där det vetenskapliga underlaget är otillräckligt, begränsat eller motstridigt.

SBU Alert-rapport 2014-01 • ISSN 1652-7151 (webb)
SBU:s rapporter finns i pdf på www.sbu.se. Kontakta 08-779 96 85 eller sbu@strd.se för beställning.

Alerträdet

Jan-Erik Johansson, Ordförande, Professor, Urologi
Christel Bahtsevani, Dr Med Vet, Omvårdnad
Lars Borgquist, Professor, Allmänmed, Hälsoekonomi
Per Carlsson, Professor, Hälsoekonomi
Björn-Erik Erlandsson, Professor, Medicinsk teknik
Mårten Fernö, Professor, Experimentell onkologi
Lennart Iselius, Docent, Allmänkirurgi, Klinisk genetik (repr SKL)
Eva Lindström, Docent, Psykiatri
Ylva Nilsagård, Med dr, Sjukgymnastik
Viveca Odling, Professor, Gynekologi (repr LV)
Jenny Rehnman, Fil dr (repr SoS)
Anders Rydh, Docent, Med radiologi, Nuklearmedicin
Lars Sandman, Professor, Etik
Svante Twetman, Professor, Pedodonti, Kariologi

SBU:s nämnds arbetsutskott

Kjell Asplund, Susanna Axelsson, Jan Liliemark,
Sven Ohlman, Nina Rehnqvist, Måns Rosén och
Sofia Tranæus.

Ansvarig utgivare: Måns Rosén, Direktör SBU
Programchef: Sofia Tranæus, SBU
Grafisk produktion: Anna Edling, SBU