

# Vetenskaplig evidens för bilddiagnostik med magnetresonansteknik och riktade fusionsbiopsier vid misstänkt prostatacancer

METODRÅDET I SYDÖSTRA SJUKVÅRDSREGIONEN, 2020-11-20

### Frågor och avgränsningar

Ger magnetresonansundersökning (MR) i kombination med transrektalt ultraljud och riktade fusionsbiopsier bättre vägledning för fortsatt handläggning än enbart rektalt ultraljud och systematiska biopsier vid misstänkt prostatacancer och måttligt höga PSA-värden (prostata-specifikt antigen)?

### Metodrådets sammanfattande bedömning

Prostatacancer är den vanligaste formen av cancer hos svenska män. En stor utmaning vid diagnostiken är att omkring en tredjedel har kliniskt betydelselös cancer som varken påverkar patientens livslängd eller livskvalitet. Det är angeläget att avstå från biopsier i denna grupp eftersom det finns en risk för både allvarliga infektiösa komplikationer och överbehandling, vilka båda kan medföra störningar i kroppsfunktioner och påverka livskvaliteten.

Sedan 1980-talet har systematiska biopsier med 12 nålar placerade på standardiserade avstånd använts. På senare år har diagnostiken förbättrats med prostata-specifikt antigen (PSA) som gör att även mindre tumörer kan upptäckas och identifieras genom en förbättrad bildiagnostisk teknik med MR. Med riktade fusionsbiopsier av prostata kombineras en tredimensionell MR-bild i en dator med den ultraljudsbild som används vid biopsierna av cancermisstänkta områden.

Jämfört med systematiska biopsier ger riktade biopsier i snitt 15 % fler cancerdiagnoser och har även 11 % bättre förmåga att identifiera prostatacancer som påverkar patientens livslängd och/eller livskvalitet. Systematiska biopsier bör inte göras i tillägg till riktade biopsier eftersom de ökar andelen av oviktiga fynd utan att öka fynden av behandlingskrävande prostatacancer. Det saknas evidens för att komplettera riktade biopsier med systematiska biopsier.

Riktade fusionsbiopsier bedöms vara kostnadseffektiva eftersom de leder till minskad överdiagnostik.

Det finns inga avgörande etiska hinder för att införa riktade fusionsbiopsier vid diagnostik av prostatacancer.

Det finns ett starkt vetenskapligt underlag för nyttan av MR-undersökningar av prostata vid måttligt höga koncentrationer av PSA inför beslut om biopsier. Med MR-teknik kan en tredjedel av männen som undersöks besparas biopsi. Detta minskar risken för överdiagnostik av prostatacancer som påverkar livslängden samtidigt som det positiva prediktiva värdet ökar för diagnostiken av allvarlig cancer. Färre män drabbas därigenom av komplikationer till biopsitagningarna.

Det finns ett starkt vetenskapligt underlag för att ersätta systematiska biopsier med riktade fusionsbiopsier.

Riktade fusionsbiopsier för att bedriva prostatacancerdiagnostik kräver tillgång till hög särskild kompetens och nära samarbete mellan involverade specialiteter samt avancerad utrustning.

## Bakgrund

Prostatacancer är den vanligaste cancerformen hos svenska män med 100 000 pågående fall och ca 10 000 nya fall årligen (1). Sjukdomen är ovanlig före 45-årsåldern men blir sedan med ökande ålder markant mer vanlig. Antalet nya fall av prostatacancer har ökat under senare år beroende på att andelen äldre män i befolkningen har ökat. Prostatacancer är också den vanligaste orsaken till död orsakad av cancer med cirka 2400 dödsfall varje år. Riskfaktorer för prostatacancer är förutom hög ålder även familjär förekomst av prostatacancer. Det finns en betydande risk att prostatacancertumörer som inte påverkar mannens livslängd diagnosticeras och det är därför viktigt att undvika överdiagnosticering och överbehandling (2, 3). Överdiagnostik och överbehandling av prognostiskt betydelslös prostatacancer är därför ett utmanande problem.

### *Stadieindelning enligt Gleason*

Prostatacancer är nästan uteslutande ett adenocarcinom som indelas i stadier enligt Gleasonsystemet (4) beroende på utbredningen av cancer samt differentieringen av cancerceller, Gleason T1-5, enligt ISUP 2014 och stadieindelas enligt TNM-systemet, UICC 2016 (5). Cancervävnadens utseende graderas på en skala från 3 (mycket lik normal prostatakörtel) till 5 (odifferentierad cancer utan körtelstrukturer). I ett tidigt skede är prostatacancer vanligen mycket långsamt växande. Prostatacancer som inte påverkar livslängden är därför vanligt förekommande; en tredjedel av medelålders män och omkring hälften av äldre män har små cancerhärdar i sin prostatakörtel. Så länge cancer är begränsad till prostatakörteln (lokalt stadium T1-2) ger den sällan några symtom. Vid progress av cancer sker infiltration sedan initialt i vävnaderna närmast prostata (lokalt stadium T3-4). Grad 3 kan med åren utvecklas till en cancer med högre Gleasonsumma. Endast prostatacancer grad 4-5 enligt Gleason kan metastasera. Lokalt avancerad cancer och metastaserande cancer är oftast symptomgivande men behöver inte vara det. Gleasonsumma (Gleason score) anger summan av den vanligaste graden och den högsta graden bland övriga cancerområden i prostatakörteln. Gleasonsumman i prostatabiopsier blir 6 till 10 vid prostatacancer. Kliniskt signifikant cancer definierades som Gleason score 3+4, summa 7 eller högre. Definitionen av inte signifikant cancer enligt Gleason var 3+3. Utfallen rapporterades enligt START riktlinjer (5).

## Diagnostik

### *Prostata-specifikt antigen*

Prostata-specifikt antigen (PSA) är ett enzym i sädesvätska som produceras av prostataceller. PSA frisätts vid ejakulation och löser upp den gel som omsluter spermerna, vilket är viktigt för fortplantningen. PSA läcker normalt i små mängder ut i blodplasma där man kan mäta koncentrationerna som ökar vid prostatacancer, men även vid förstoring av prostatakörteln av andra orsaker. Flera olika analysmetoder används för att mäta PSA, och de är inte helt jämförbara då referensintervallerna kan variera med vilken mätmetod som används.

Vid klinisk misstanke på prostatacancer eller måttligt förhöjda PSA värden i relation till åldern görs rektalpalpation. Åldersspecifika referensintervaller för PSA används för att begränsa överdiagnostiken av prostatacancer som inte påverkar livslängden, < 70 år: PSA  $\geq$  3  $\mu\text{g/l}$ , 70–80 år: PSA  $\geq$  5  $\mu\text{g/l}$  och > 80 år: PSA  $\geq$  7  $\mu\text{g/l}$ .

Vid palpationsfynd som tyder på cancer eller substantiellt förhöjt PSA är nästa steg transrektalt ultraljud, magnetresonansundersökning och prostatabiopsier.

Vid bedömning av PSA koncentrationerna är det väsentligt att ta hänsyn till eventuella osäkerhetskällor. En viktig aspekt är att den intraindividella variationen kan uppgå till ca 15 % och urinvägsinfektion med feber hos män kan ge mycket höga PSA koncentrationer och det kan ta upp till ett år innan värdet normaliseras. Andra tillstånd som kan påverka PSA värdet är akut urinretention, genomförd biopsi och kronisk njursvikt liksom hypogonadism. Rektalpalpation ger inte någon kliniskt signifikant ökning av PSA-värdet.

#### *PSA-densitet*

Hos män utan prostatacancer är korrelation stark mellan prostatavolym och PSA-koncentration. PSA-densiteten är PSA-värdet delat med prostatavolymen i kubikcentimeter. Mätning av PSA-densitet kräver ultraljud, magnetresonansundersökning eller någon annan relevant bilddiagnostisk undersökning. PSA-densitet  $< 0,1 \mu\text{g/L/cm}^3$  talar starkt för att det är en godartad prostataförstoring PSA-densitet  $> 0,2 \mu\text{g/L/cm}^3$  talar däremot för en behandlingskrävande prostatacancer.

#### *Kvoten fritt till totalt PSA (f/tPSA)*

Vid cancer och inflammation i prostatakörteln är en större andel av PSA i serum bundet till makromolekyler än vid en benign prostataförstoring. En låg kvot innebär en högre risk för kliniskt betydelsefull cancer och omvänt.

#### *PSA testning*

En ökad användning av PSA-testning och systematiska biopsier har bidragit till en ökad förekomst av diagnosticerad prostatacancer. Mätningar av PSA ingår som en naturlig del i utredning av symptom förenliga med prostatacancer men organiserad screening för prostatacancer rekommenderas inte i Sverige.

#### *Strategier för fortsatt diagnostik*

Vid måttligt förhöjda koncentrationer av PSA och palpationsfynd av prostata utan misstanke om cancer finns tre olika diagnostiska strategier:

- 10-12 systematiska prostatabiopsier
- MR följd av riktade biopsier enligt operatörens bedömning (kognitiv metod)
- MR och fusionsbiopsier riktade med ledning av samexponerade MR och ultraljudsbilder (fusion).

#### *Prostatabiopsi*

För att få en vävnads- och cellbaserad diagnostisk information om en cancer behöver den bildbaserade diagnostiken av prostata kompletteras med vävnadsprov från prostata för att fastställa tumörens differentieringsgrad som är en viktig prognostisk markör och avgörande för information till patienten och underlag för att, i samråd med patienten, besluta om fortsatt handläggning.

Biopsier från prostata kan tas via ändtarmen (transrektalt) alternativt via instick mot prostata från hudområdet mellan ändtarmsöppningen och pungen (perineum). *Systematiska biopsier*

innebär att biopsier tas med guidning av transrektalt ultraljud och enligt ett bestämt mönster som ger biopsier från alla delar av prostata. Alternativt används *riktade biopsier*. Biopsierna tas då med guidning av bildinformation från MR-undersökningen. MR fusionsteknik innebär att bildinformationen från MR-undersökningen adderas till bildinformationen från ultraljudundersökningen. Därigenom erhåller man ett bättre underlag för att styra tagningen av biopsier = riktade biopsier.

#### *Systematiska prostatabiopsier*

Systematiska prostatabiopsier (TRUS) genom ändtarmsväggen med 6-24 (vanligen 12) nålar som sitter med samma mellanrum är sedan slutet av 1980-talet (6) en etablerad metod för att ta prostatabiopsier. När resultat av systematiska prostatabiopsier har jämförts med motsvarande prostatakörtlar avlägsnade vid operation har risken att missa områden med cancer med denna metod blivit tydlig (7). Ju fler nålar som används, desto större andel av prostatas volym nås men det medför mindre vävnadsbitar för undersökning, och har inte ökat tillförlitligheten vid diagnostik av prostatacancer (8). TRUS biopsier som fungerade väl under 80- och 90-talen när prostatatumörerna vanligen var större när de upptäcktes, fungerar sämre nu när undersökningar med prostataspecifikt antigen (PSA) upptäcker tumörerna i tidigare stadium. Detta ställer ännu större krav på de tekniker som används för att identifiera tumörmisstänkta områden i prostata. Systematiska biopsier utan föregående MR-undersökning bör endast tas vid kontraindikation för MR.

#### *Biverkningar av biopsitagning*

I samband med åtgärden finns komplikationer och biverkningar rapporterade (3). Vanligt förekommande och i ökad omfattning är infektionsrelaterade komplikationer. Oftast ges profylaktiska antibiotika inför biopsitagning. En studie har visat att risken för infektioner minskar om biopsierna tas via perineum i stället för via rektum (35). Infektioner kan vara allvarliga och behöver då snabb och adekvat handläggning som kan kräva sjukhusvård. Övergående symtom som vid urinvägsinfektion är vanligt. Även måttlig hematuri och/eller hematospermi förekommer men upphör vanligen spontant. Uttalad blödning från rektum är ovanlig. Symtom i form av smärta och ångest kan vara påtagliga och erektil dysfunktion kan förekomma och ökar med ökat antal biopsier.

Blod i urinen är den vanligaste komplikationen vid riktade fusionsbiopsier och förekommer hos upp till 60 % av patienterna. Mängden blod i urinen är oftast inte stor och upphör vanligen inom ett par dygn. Blödning från ändtarmen uppträder hos upp till 20 % av patienterna och är vanligen begränsad.

Görtz och medarbetare har beskrivit strategier för att undvika onödiga prostatabiopsier (15).

#### *Undersökningar av prostata med MR inför eventuell biopsiering*

*Undersökningar av prostata med MR* gör det möjligt att upptäcka betydligt mindre tumörer än tidigare, och utan den strålbekänslighet som traditionella röntgenundersökningar innebär.

En stor vinst med MR-undersökningar är att cirka var tredje patient inte behöver biopsieras, vilket minskar överdiagnostiken av betydelselös cancer, ökar sensitiviteten för allvarlig cancer och minskar risken för de infektioner som är en risk i samband med biopsier som sker genom rektum.

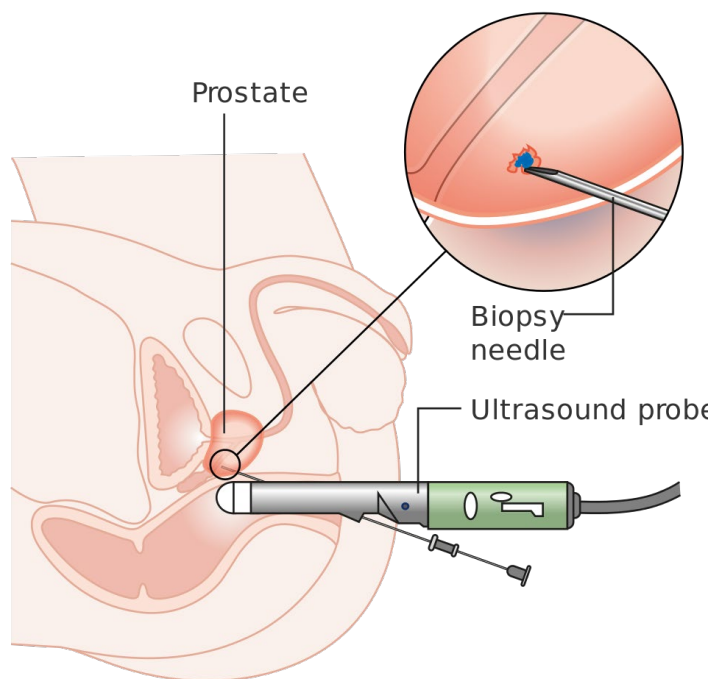
I de fall då MR-undersökningen visar misstänkta förändringar kan det bli aktuellt med biopsering. Vid biopseringen visualiseras prostatan med hjälp av en ultraljudsbild. Biopsinålen kan styras av operatören via kognitiv guidning då operatören med ledning av en separat MR-genererad bild riktar nålen mot det cancersuspekta området. Därmed ökar träffsäkerheten för små misstänkta tumörer vid de nålbiopsier av prostatakörteln som utförs med hjälp av enbart ultraljud.

#### *Riktade fusionsbiopsier*

För att kunna genomföra riktade fusionsbiopsier genomgår patienten först MR-undersökning med för fusionsledda biopsier avsedda sekvenser, förstärkta med intravenös kontrastinjektion, i en magnetkamera med fältstyrka på 3 Tesla (9). Undersökningen ger en tredimensionell bild av prostatakörteln och granskas av en specialist i bildmedicin som identifierar eventuella misstänkta cancertumörer. Efter att ha identifierat misstänkta förändringar ritas densamma in i målområden, där biopsier skall tas, i särskild mjukvara avsedd för detta. Denna mjukvara behandlar därefter bilddatan för att kunna användas i ultraljudsapparaten vid fusionsbiopsin. Den tredimensionella magnetresonansbilden överförs sedan elektroniskt till den ultraljudsutrustning som urologen eller radiologen använder för vägledning vid prostatabiopsier.

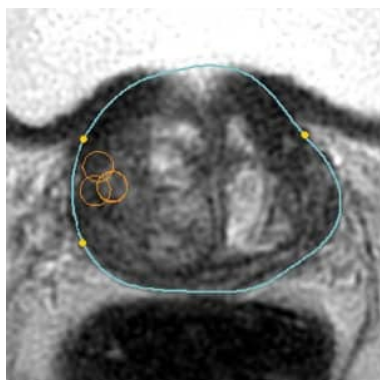
Det är viktigt att beakta att undersökningstid i magnetkamera kan vara en begränsande faktor i synnerhet för de mest moderna magnetkamerorna med fältstyrka på 3 Tesla. Dessutom innebär granskning och inritning av målområde ett utökad utbildningsbehov för bildmedicinare då prostata är en liten anatomisk del och diagnostiken av densamma är krävande. Vidare kan implementering av de tekniska lösningarna i form av såväl speciell ultraljudsutrustning som mjukvaror och licensiering innebära betydande investeringar och ett längre tidsspänn innan hela organisationen fungerar på ett önskvärt sätt.

Bildstödet för den riktade fusionsbiopsin erhålls med hjälp av ultraljudsproben som förs in i patientens ändtarm. I kombination med MR-bilden skapas en bild i ultraljusapparatus display av prostatakörteln vilket ökar möjligheterna att ta vävnadsbitar även av små förändringar i prostata. Biopsinålen förs vanligen genom ändtarmsväggen in i prostata genom styrning med hjälp av den fusionsbild som ultraljudsapparaten skapar. Ibland förs nålen i stället in i prostata genom huden mellan ändtarmsöppningen och penisroten vilket minskar risken för komplikationer pga. infektioner.

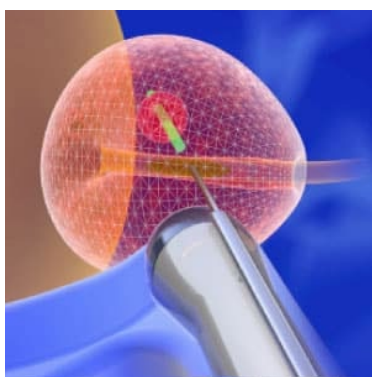


Placering av en ultraljudsprob i rektum för visuell framställning av prostatakörteln inför biopsi. De tidigare tagna magnetresonansbilderna av prostata som har identifierat cancersuspekta områden, projiceras ihop med ultraljudsbilderna för att de cancersuspekta områdena skall komma med i de biopsier som tas (bild från

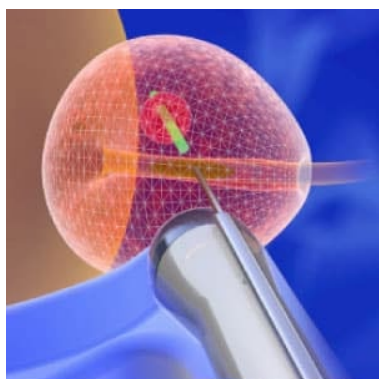
<https://www.royalfreeprivatepatients.com/treatments/mri-trus-fusion-prostate-biopsies-what-to-expect/> (2020-08-02)



Identifiering av cancersuspekta områden i prostata vid magnetresonansundersökning (Bild från <https://koelis.com/en/fusion-biopsy/> kopierad 2020-06-18)



Virtuell riktad biopsi för att träna upp de rörelser som behövs för att ta biopsi av de misstänkta områdena med cancer. Den bild som den som skall ta biopsin ser är en kombination (fusion) av magnetresonans och ultraljud. (Bild från <https://koelis.com/en/fusion-biopsy/> kopierad 2020-06-18)



Faktisk biopsi av en del av prostatakörteln genomförs (Bild från <https://koelis.com/en/fusion-biopsy/> kopierad 2020-06-18)

### *Strategier för prostatacancerdiagnostik*

Det finns starkt vetenskapligt underlag för att använda MR-undersökningar och riktade fusionsbiopsier vid primär diagnostik av prostatacancer (10-13).

Den viktigaste fördelen med MR-undersökningar och fusionsbiopsier jämfört med traditionella systematiska biopsier är att en betydande andel av de män som skulle genomgått systematiska biopsier inte behöver genomgå biopsier. De medför mindre risk för infektioner i samband med biopsierna i och med färre antal stick, slipper obehaget och slipper risken, att få en cancerdiagnos med efterföljande behandling som inte är till gagn för patienten (10, 11). MR-undersökningar och fusionsbiopsier ökar även möjligheterna att upptäcka allvarlig prostatacancer, i synnerhet av Gleason grad 7 eller högre.

Övergången från systematiska biopsier till fusionsbiopsier är krävande avseende kunskaper och färdigheter både för tolkning av magnetresonansbilderna och för genomförandet av biopsierna med stöd av fusionsteknik.

### *Kompletterande systematiska biopsier*

Kompletterande systematiska biopsier rekommenderas om patienterna har höga plasmakoncentrationer av PSA eftersom det då är osannolikt att en liten tumör som syns vid magnetresonansundersökningar orsakar de höga PSA-koncentrationerna. Sannolikheten är i dessa fall betydande att patientens prostata innehåller cancer med Gleasonsumma  $\geq 7$ , dvs. allvarlig cancer någon annanstans. Riktade fusionsbiopsier som inte visar prostatacancer vid måttligt eller högt PSA-värde, medför därför vanligen systematiska biopsier direkt eller en andra biopsiomgång.

Minst tre riktade biopsier bör tas från de cancermisstänkta områden som identifierats med magnetresonansmetodik. Om det cancermisstänkta området är svåråtkomligt eller litet bör minst fyra biopsier tas.

Vid komplettering med systematiska biopsier efter MRI guideade riktade biopsier ökade inte identifiering av kliniskt signifikant prostatacancer (14). Systematiska biopsier som rutinemässigt komplement till riktade biopsier innebär därför mer risk än nytta. Komplettering med systematiska biopsier kan däremot vara av värde när magnetresonansundersökningar inte ger misstanke om prostatacancer men där det finns ärftlighet för prostatacancer, förhöjda och stigande PSA koncentrationer, sjukdomsorsakande mutationer i BRCA2 genen eller



misstänkt palpationsfynd vid undersökning av prostata. Ahdoot (15) rapporterade att med att kombinera riktade och systematiska biopsier identifierades fler cancerförändringar i prostata samt att enbart diagnos med MR guide riktade biopsier resulterade i undervärderade den histologiska graden av vissa cancrar.

Det saknas kontrollerade studier av att rutinmässigt komplettera riktade biopsier med systematiska biopsier.

#### *Multiparametrisk MR*

Den ideala metoden för att diagnosticera prostatacancer bör vara minimalt invasiv, ha få biverkningar, identifiera de elakartade tumörer som bör behandlas och kunna identifiera antalet icke signifikanta elakartade tumörer för att undvika överbehandling

För utredning av misstänkt prostatacancer rekommenderas multiparametrisk MRI som innebär att dynamisk kontrastförstärkning (DCE) läggs till det tidigare använda biparametriska metodiken. Det senare är en kombination av T2-viktade bilder i tre mot varandra rätvinkliga plan för anatomisk bedömning som kombineras med diffusionsviktade (DWI) sekvenser med ADC-karta (apparent diffusion coefficient map).

I en metaanalys av 20 studier med 2142 patienter sågs jämförbar sensitivitet och specificitet för kliniskt signifikant cancer med ett biparametriskt jämfört med ett multiparametriskt protokoll (16). Bedömningen av lokal stadieindelning med konventionell MRT är osäker (17).

MRI riktade biopsier identifierade en större andel signifikant prostatacancer jfr med ultraljudguide biopsier och identifierade en lägre andel insignifikant prostatacancer. Metodologiska skillnader gör dock jämförelsen osäker (10, 11, 17).

#### *Kategorisering av prostatacancer enligt PI-RADS*

Områden i prostata med tecken på cancer enligt en MRI undersökning kategoriseras med PI-RADS v 2 (5) och graderas i en skala 1-5 där de högre siffrorna anger en större sannolikhet för kliniskt relevant form av cancer. Vid gradering 3-5 görs biopsier men inte vid graderingarna 1-2.

#### **Vetenskaplig evidens**

Det finns två välgjorda och nyligen publicerade systematiska översikter som jämför riktade fusionsbiopsier med systematiska biopsier: Drost och medarbetare inom Cochrane-samarbetet från 2019 (11) och Goldberg och medarbetare från 2020 (10). Båda kommer fram till jämförbara slutsatser som har haft betydelse för det Svenska Nationella Vårdprogrammet för Prostatacancer, Version 5.0, publicerat 2020-03-03 (1).

Riktade biopsier hos män som genomgår prostatabiopsier för första gången ger i snitt 15 % fler cancerdiagnoser jämfört med systematiska biopsier och har också 11 % större förmåga att identifiera kliniskt viktig prostatacancer utan skillnad i förmågan att identifiera kliniskt betydelslös prostatacancer (10, 11). Systematiska biopsier i tillägg till riktade biopsier ökade andelen av kliniskt oviktiga fynd. Det stora antalet studier som visar detta, till exempel Park et al. (18) ger en mer disparat bild, och visar mindre skillnader mellan resultaten av systematiska och riktade biopsier än sammanfattningen ovan.

De tveksamheter till fusionsbiopsier som ett förstahandsalternativ (19, 20) som publicerades före det senaste svenska vårdprogrammet har i huvudsak skingrats vid publikationen av PROMIS (21) och PRECISION (22) studierna.

### *Svenskt nationellt vårdprogram*

I det svenska nationella vårdprogrammet för prostatacancer (1), rekommenderas för diagnostik av misstänkt prostatacancer initialt magnetresonansundersökning som bildiagnostisk metod kompletterad med riktade biopsier vid tecken på cancer.

En central referens för den svenska rekommendationen är studien av Kasivisvanathan et al. (22, 23). Studien är en randomiserad multicenterstudie, (25 center, 11 länder övervägande från Europa) omfattande 500 män med misstänkt prostatacancer baserat på klinisk undersökning med palpation och/eller måttligt förhöjda PSA nivåer och som tidigare inte biopsierats. Studien genomfördes under tiden februari 2016 till augusti 2017. Patienterna randomiserades till diagnostik med multiparametrisk MR med eller utan MR-guidade biopsier eller till sedvanlig diagnostik med transrektalt ultraljud och systematiska systematiska biopsier, 10-12 stycken.

Primärt utfall var andelen män som diagnosticerades med kliniskt signifikant cancer och sekundärt utfall var andelen män som diagnosticerades med kliniskt inte signifikant cancer.

I MR gruppen hade 71/252 (28 %) patienter inga tecken på prostatacancer, PI-RAD v2 score < 2 varför inga riktade biopsier gjordes i den patientgruppen. Patientnyttan var väsentligen beroende av att kliniskt signifikant cancer diagnosticerades mer ofta - 95/252 (38 %) bland patienterna i MR gruppen jämfört med 64/248 (26 %) i patientgruppen som undersöktes med ultraljusledda standardiserad systematiska biopsier (adjusted difference, 12 percentage points, 95 % CI, 4 to 20). Vidare var andelen kliniskt inte signifikant cancer lägre i patientgruppen som undersöktes med MR (adjusted difference, -13 percentage points, 95 % CI, -19 to -7).

Utvärdering av livskvalitetsvariabler visade inga skillnader mellan grupperna baserat på likartade resultat för smärta och obehag. Mer allvarligare biverkningar noterades hos 2 % av patienterna i båda grupperna. Författarnas konklusion var att användning av MR-undersökning före biopsi och MR- guidade riktade biopsier var bättre jämfört med diagnostik med systematiska biopsier guidade med transrektalt ultraljud.

Styrkor med Kasivisvanathan studien (22) förutom randomisering och tillräckligt antal inkluderade patienter är den pragmatiska planeringen dvs. den speglar även en varierande handläggning vid olika kliniker. Bland annat tilläts diagnostik enligt lokala förutsättningar och tillgänglig expertis, inkluderade icke akademiska kliniker/centra, 1,5 alternativt 3,0 T MR utrustning kunde användas och biopsiguidning med eller utan hjälp av MRI-ultrasonografisk fusion liksom tillämpning av olika biopsi tekniker.

Diagnostik med MR har lika stor sannolikhet att påvisa en potentiellt allvarlig cancer som systematiska biopsier. Normal MR resulterar i cirka 25 % minskning av antalet patienter att undersöka med biopsier och mindre risk för överdiagnostik av kliniskt betydelselös cancer (22).

Tidigare single center studier och med mindre antal patienter hade inte entydigt visat ett bättre resultat med MR-ledda biopsier jämfört med ett standardförfarande med ultraljusledda systematiska biopsier. En systematisk översikt med metaanalys av Schoots et al. (17)

publicerad år 2015 visade dock resultat i överensstämmelse med multicenterstudien av Kasivisvanathan (22).

En systematisk översikt från 2019 med en metaanalys från Storbritannien (14) omfattade 7 randomiserade studier, med totalt 2582 patienter där förutom studien av Kasivisvanathan (22) ytterligare fyra artiklar ingick. Elwenspoek och medförfattare konkluderade att initial MRI samt MRI-ledda biopsier visade på en bättre upptäckt av kliniskt signifikant cancer jämfört med ultraljudsledda systematiska biopsier. Initial MRI och MRI-ledda biopsier resulterade också i att färre patienter behövde biopsieras och att antalet biopsier blev lägre.

Den systematiska översikten med metaanalys av Goldberg et al. publicerad år 2020 (10) drog slutsatsen att strategin med MR-undersökning och MRI-ledda biopsier jämfört med systematiska biopsier resulterade i signifikant bättre diagnostik av kliniskt signifikant prostatacancer samt minskad andel patienter med diagnosen inte signifikant prostatacancer. Översikten inkluderade 29 publikationer av vilka dock endast 5 var randomiserade. Resterande 24 inkluderade artiklar var observations/kohortstudier. Totala antalet patienter var 13 845.

Under 2019 publicerades också en Cochraneöversikt av Drost et al. (11). Denna publikation baserades på en litteratursökning till juli 2018 som identifierade 43 studier att inkludera. Författarna sammanfattar att MRI har den bästa diagnostiska förmågan. I jämförelse med resultatet av systematiska biopsier ökar MRI antalet diagnosticerade signifikanta prostatacancer och reducerar antalet diagnosticerade kliniskt ofarliga prostatacancer. MRI missar däremot att diagnosticera några patienter med kliniskt signifikant prostatacancer. Evidensnivån bedömdes som låg eftersom det fanns begränsningar i studierna.

I en översiktspublikation publicerad mars 2020 redovisade Ahdoot et al. (15) en studie gällande diagnostik av prostatacancer med jämförande av systematisk prostatabiopsi och MRI-guidad biopsi. Studien omfattade 2103 patienter som biopsierades med båda metoderna. Prostatacancer diagnosticerades hos 1312 (62,4 %) patienter varav 404 (19,2 %) senare opererades med radikal prostatektomi. Andelen signifikant prostatacancer, grad 3 – 5, diagnosticerades oftare med MR-ledd biopsi jämfört med systematisk biopsi. Diagnos av prostatacancer med grad 1 var vanligare med systematisk biopsi jämfört med MR-ledd biopsi. Kombinerades resultaten från de två biopsimetoderna ökade antalet patienter med cancer med 208 (9,9 %). Den histopatologiska graderingen underskattades i några fall efter diagnos med MR-ledd biopsi enbart. Författarna konkluderade att när de två teknikerna kombineras ökar antalet diagnosticerade fall av prostatacancer.

*Sammanfattningsvis* är slutsatserna att riktade biopsier hos män som genomgår prostatabiopsier för första gången ger i snitt 15 % fler cancerdiagnoser jämfört med systematiska biopsier och har också 11 % större förmåga att identifiera kliniskt viktig prostatacancer utan skillnad i förmågan att identifiera kliniskt betydelslös prostatacancer (10, 11). Systematiska biopsier i tillägg till riktade biopsier ökade andelen av kliniskt oviktiga fynd (10, 11).

### Kostnadseffektivitet

Kostnaden för riktade fusionsbiopsier jämfört med systematiska biopsier vid diagnostik av prostatacancer påverkas av de olika metodernas direkta kostnader, deras förmåga att korrekt

diagnosticera allvarliga tumörer, samt efterföljande behandling. För att bedöma kostnadseffektiviteten ska kostnaden dessutom relateras till effekten. Kostnadseffektiviteten beror därmed till stor del på de kliniska konsekvenserna, men den varierar också beroende på vilka patienter som genomgår den (ålder, risk etc.).

Den direkta kostnaden för fusionsbiopsier är högre än för systematiska biopsier, men då fusionsbiopsier leder till minskad överdiagnostik och färre kirurgiska ingrepp leder det i sin tur till besparingar. Därutöver finns det positiva livskvalitetsaspekter som behöver beaktas. Sammantaget gör detta att den eventuella kostnadsökning som uppstår genom fusionsbiopsier bedöms motiverad och att metoden därmed anses kostnadseffektiv.

En studie (24) som har beräknat kostnadseffektiviteten av olika strategier av magnetresonansundersökningar för att upptäcka prostatacancer hos män har identifierats. De utvecklade en simuleringsmodell som testade tre strategier för män som hade blivit rekommenderade prostatabiopsi: a) standardbehandling, b) MR följt av MR-riktad biopsi men ingen biopsi om MR var negativt, och c) MR följt av MR-riktad biopsi med standardbiopsi om MR var negativt. Strategi b visade sig ge både lägre kostnad och bättre livskvalitet än strategi a, vilket innebär att strategi b är dominant. Strategi c genererade något bättre effekt än strategi b men också högre kostnad, så dess kostnadseffektivitetskvot översteg \$50 000 per vunnet QALY. Studiens slutsats är att strategier som inleds med MR är kostnadseffektiva.

En annan studie har räknat på kostnadseffektiviteten utifrån nederländska förhållanden (25). Även denna studie använde en simuleringsmodell. Kostnadseffektiviteten för riktade fusionsbiopsier jämfört med systematiska biopsier beräknades till €1386 per vunnet QALY, en nivå som brukar anses innebära en låg kostnad per vunnet QALY i Sverige.

## Etiska överväganden

### 1. Hälsa

*Hur påverkar åtgärden patienters hälsa i termer av livskvalitet och livslängd (inklusive biverkningar och andra negativa sidoeffekter)?*

Det är av stor betydelse att upptäcka och behandla prostatacancer som kan minska livslängden och / eller livskvaliteten. Diagnostik, behandling och uppföljning av prostatacancer är en grannliga uppgift eftersom många män, särskilt hos män med hög ålder, har cancer i prostatakörteln utan påverkan på deras livslängd. Behandling av prostatacancer kan innebära försämrad livskvalitet och bli leda till urininkontinens och störningar i reproduktions- och sexuella funktioner. Det är därför av lika stor betydelse att kunna undvika överdiagnostik och därav behandling av patienter vars livslängd inte kommer att påverkas av att ha en obehandlad tumör.

En grundläggande princip inom den medicinska etiken är principen om att inte skada patienten (26). Tanken som kommer till uttryck i principen kan förefalla självklar men utgör en viktig påminnelse om att inte bortse från de risker, obehag och biverkningar som en vårdåtgärd kan innebära. Detta aktualiseras ofta i relation till den etiska diskussionen om screening (26) men är också av tydlig relevans för åtgärder som syftar till att diagnosticera patienter eftersom de kan vara förenade med risker och obehag. Eftersom diagnostiken vid prostatacancer är förenad med just sådana biverkningar så är det viktigt att förfina

diagnostiken så långt som möjligt för att på så vis förbättra vården som helhet (dvs från diagnos till behandling och uppföljning).

Att använda sig av MR i kombination med transrektalt ultraljud och riktade fusionsbiopsier snarare än enbart rektalt ultraljud och systematiska biopsier förfinar diagnostiken på flera sätt. För det första minskar ett sådant tillvägagångssätt risken för överdiagnostik med en tredjedel. Detta rimmar således väl med principen att inte skada patienterna. I detta fall i form av att inte biopsiera patienter i onödan.

För det andra utgör utsträckningen i vilken diagnostiken genererar falskt positiva och falskt negativa svar en mindre lidande för patientgruppen. Falska negativa innebär att en patients prostatacancertumör inte upptäcks. Detta är olyckligt av uppenbara skäl. Men falska positiva är också problematiskt ur ett etiskt perspektiv i den utsträckning som det leder till att individer blir oroad på onödan och utsträckningen i vilken falska positiva leder till överbehandling. Överbehandling är således ett problem i den utsträckning som individer behandlas för förändringar som de inte hade behövt behandlas för om det inte vore för diagnostiken.

För det tredje har detta alternativ bättre diagnostiska egenskaper vilket innebär att det bättre hittar kliniskt relevant prostatacancer och låter bli att hitta de som har prostatacancer som inte påverkar livslängden. Fusionsbiopsier har visat sig ha bättre diagnostiska egenskaper än systematiska biopsier i båda perspektiven. Dessutom är det så att det förra alternativet har mindre risk för biverkningar – främst infektioner.

## 2. Kunskapsluckor

*Om det saknas vetenskapligt underlag om åtgärdens effekt, finns det etiska och/eller metodologiska problem med att bedriva fortsatt forskning för att förbättra det vetenskapliga underlaget?*

Det vetenskapliga underlaget för att besvara frågeställningen är gott. Möjligen kan det föreligga etiska skäl att iakttäta försiktighet med att vidare studera systematiska i tillägg till riktade biopsier. I forskningsetiska sammanhang skiljer man normalt sett mellan forskningsintresse och skyddsintresse (27). Forskningsintresset innebär att det är viktigt att angelägen forskning bedrivs och skyddsintresset innebär att forskningspersoner inte ska komma till skada. Om man ska utsätta forskningspersoner för stora risker så måste också vinsterna vara stora. I ljuset av de biverkningar som kommer till följd av systematiska biopsier skulle man alltså behöva kunna visa på en stor potentiell förbättring med kombinationen. Utifrån det vetenskapliga underlaget så finns det inga direkta skäl att tro att så är fallet.

## 3. Svårighetsgrad

*Vilken svårighetsgrad har det tillstånd som åtgärden syftar till att åtgärda?*

Prostatacancer kan ha en stor svårighetsgrad, och det är därför avgörande att diagnosticera och att behandla cancertumörer som kan utgöra en risk för patienterna att få livet förkortat p.g.a. prostatacancer. Men – det är även av stor betydelse att låta bli att bedriva invasiv diagnostik (till exempel genom biopsier) som riskerar att leda till onödigt behandling med risk för biverkningar.

#### 4. Tredje parts hälsa

*Hur påverkar åtgärden tredje parts hälsa?*

Införande av åtgärder som innebär ökade kostnader innebär alltid en risk att minska resurser som finns tillgängliga för övriga delar av sjukvården.

I syfte att minska risken för infektionsrelaterade infektioner vid biopsitagning ges ofta profylaktisk antibiotika inför biopsitagning. Den globala problematiken med utvecklandet av antibiotikaresistens utgör ett skäl att minska antibiotikaanvändningen. Att gå från MR med riktade biopsier är ett (om än marginellt) steg mot en minskad användning.

#### 5. Jämlikhet och rättvisa

*Finns det risk att tillgången till åtgärden strider mot människovärdesprincipen eller gällande diskrimineringslagstiftning?*

Nej, men det finns påtaglig risk för ojämlikhet i landet beroende på olika tillgång till 3 Tesla MR-utrustningar.

#### 6. Autonomi

*Har patienterna möjlighet att fatta, eller vara delaktiga i, informerade och relevanta beslut när åtgärden ska användas?*

Det finns inga direkta skäl att tro att patientgruppen skulle ha särskilda svårigheter att informera sig om de risker som överdiagnostik och överbehandling vid misstanke om prostatacancer innebär.

#### 7. Integritet

*Hur inverkar åtgärden på patienters och närståendes fysiska och personliga integritet?*

Överbehandling av prostatacancer kan leda till urininkontinens och störningar i reproduktions- och sexuella funktioner med viktig innebörd både för patienten och hans närstående. Att använda sig av MR i kombination med transrektalt ultraljud och riktade fusionsbiopsier snarare än enbart rektalt ultraljud och systematiska biopsier minskar dessutom biopsitagning med en tredjedel vilket innebär att man från vårdens sida kan bespara en tredjedel av gruppen ett ingrepp på deras fysiska integritet.

#### 8. Kostnadseffektivitet

*Är balansen mellan åtgärdens kostnader och effekter rimlig?*

Balansen mellan kostnader och effekter bedöms som rimlig.

#### 9. Resurser och organisation

*Finns det resursmässiga och/eller organisatoriska begränsningar som kan påverka vilka som får tillgång till åtgärden eller som kan leda till att annan vård ges mindre utrymme om åtgärden används?*

Införandet av riktade fusionsbiopsier av prostata ställer krav på investeringar i utrustning för magnetresonansundersökning av prostata, specialkunskaper hos de bildmedicinare som skall tolka resultaten av magnetresonansundersökningarna, specialkunskaper hos de som skall ta fusionsbiopsierna och specialkunskaper hos de patologer som skall tolka resultaten av biopsipreparaten. Sammantaget kräver detta investeringar i utrustning såväl som väsentliga

investeringar i kunskaper och kompetens hos sjukvårdspersonalen. Kostnadsökningen kan leda till att annan vård ges mindre utrymme om åtgärden används. Men om införandet kräver ökade investeringar etc. så finns det alltid en risk att undanträngning sker. Inte för just gruppen med förhöjda PSA värden men för en annan oidentifierad grupp.

#### 10. Professionella värderingar

*Kan värderingar inom berörda vårdprofessioner påverka användningen av åtgärden och därmed leda till en ojämlik tillgång till den?*

Både urologer och bildmedicinare skall vara engagerade i diagnostik med riktade fusionsbiopsier. Vilken kategori av specialister som är engagerade kan vara olika beroende på lokala traditioner och av specialisternas kompetenser.

#### 11. Särintressen

*Finns det särintressen som kan påverka användningen av åtgärden och därmed leda till en ojämlik tillgång till den?*

Nej.

#### 12. Långsiktiga konsekvenser

*Kan användningen av åtgärden få mer långsiktiga etiska konsekvenser?*

Ja – i fall beslutet blir att avstå från att införa riktade fusionsbiopsier och att behålla systematiska biopsier.

Om utökad användning av PSA-analyser + MR + riktade biopsier införs, vet vi att fler kommer biopsieras med de biverkningar det innebär. Även om Socialstyrelsen hittills har sagt nej till att införa ett nationellt screeningprogram för prostatacancer så utför en del regioner något som i allra högsta grad liknar screening (tror VGR kallar det ”organiserad testning”). Denna typ av testning ökar antalet med förhöjt PSA och det är således (i ljuset av den utvecklingen) än mer angeläget att sträva efter diagnostik som minskar falska positiva och biverkningar



## PICO

**Population:** Patienter med misstanke om prostatacancer

**Intervention:** Diagnostik genom prostatabiopsier

**Comparison:** Patienter med misstanke om prostatacancer som diagnosticeras med systematisk prostatabiopsi (TRUS) jämfört med patienter som diagnosticeras med magnetresonansundersökning och riktade fusionsbiopsier

**Outcome:** Överlevnad och patienttillfredsställelse

## Sökning i PubMed 2020-05-25

```
("prostate"[MeSH Terms] OR "prostate"[All Fields]) AND (("magnetic resonance"[All Fields] OR "mr"[All Fields]) AND ("fusion biopsy"[All Fields] OR "fusion prostate biopsy"[All Fields]) AND "ultrasound"[All Fields] AND (("systematic review"[All Fields] OR "systematic reviews as topic"[MeSH Terms] OR "systematic review"[All Fields]) OR ("meta-analysis"[All Fields] OR "meta-analysis as topic"[MeSH Terms] OR "meta-analysis"[All Fields])))
```

5 träffar

Titel och abstrakt lästes för samtliga och 34 av dessa referenser lästes i fulltext. Ytterligare 7 referenser identifierades och lästes i fulltext under arbetets gång.



## Rapportförfattare

Elvar Theodorsson, Rune Sjödahl och Claes Lennmarken

## Sakkunniga

Jon Forsberg Överläkare och Aus Saudi Specialistläkare, Urologiska kliniken, Centrum för kirurgi, ortopedi och cancervård, Region Östergötland.

## Metodrådet i Sydöstra sjukvårdsregionen i juni 2019

Ordförande: Professor Elvar Theodorsson, Linköping,  
[elvar.theodorsson@regionostergotland.se](mailto:elvar.theodorsson@regionostergotland.se), 073 6209471

Sekreterare: Catrine Wallheim, Linköping. [catrine.wallheim@regionostergotland.se](mailto:catrine.wallheim@regionostergotland.se) Telefon:  
010-1037384

### *Region Jönköping*

Ann-Sofi Kammerlind, sjukgymnast/universitetslektor

Raymond Lenrick, utvecklingsledare/överläkare

Marcus Ståhlbrandt, medicinteknisk chef

### *Landstinget i Kalmar län*

Åke Aldman, f. d. överläkare

Björn Löfqvist, medicinteknisk chef

### *Region Östergötland*

Tomas Davidson, universitetslektor

Jan Fahlgren, medicinteknisk chef

Erik Gustavsson, universitetslektor

Claes Lennmarken, Docent

Rune Sjödahl, seniorprofessor.

## Uppgifter för Metodrådet i Sydöstra sjukvårdsregionen

Metodrådet i Sydöstra sjukvårdsregionen har till uppgift att identifiera och granska nya metoder (exklusive läkemedel) som står inför ett eventuellt införande i vården. Även metoder inom omvårdnad, rehabilitering och prevention är aktuella. Metodrådet ska också granska existerande metoder som eventuellt bör avvecklas. Utvärdering av vetenskaplig evidens ska ske ur ett medicinskt-, hälsoekonomiskt-, etiskt-, samhälleligt- och patientperspektiv. Med vetenskaplig evidens menas det sammanvägda resultatet av systematiskt insamlade och kvalitetsgranskade forskningsresultat, som uppfyller bestämda krav på tillförlitlighet.

Metodrådets uppdrag:

1. Utvärdera vetenskaplig evidens för tillämpande av nya medicinska metoder inom Sydöstra sjukvårdsregionen på förslag av verksamma inom sjukvården samt av landstingets administrativa och politiska ledningar enligt de överenskomna rutiner som gäller i respektive landsting.
2. Granska existerande metoder som eventuellt bör avvecklas.
3. Stimulera till lokal uppbyggnad av kunskap om och tillämpning av vetenskaplig evidens i praktiskt sjukvårdsarbete i Sydöstra sjukvårdsregionen.
4. Samverka med SBU och andra motsvarande organisationer i Sverige till exempel genom att förmedla kunskaper om utvärderingar som dessa gjort och bidra till att resurserna för medicinsk utvärdering i landet används kostnadseffektivt.
5. Författa sina utvärderingar på ett enkelt och lättfattligt sätt och sprida dem så att vårdgivare och allmänhet kan tillägna sig kunskapen
6. Bedriva sin verksamhet med största möjliga kostnadseffektivitet.

Avgränsning:

7. Metodrådet ska enbart uttala sig om frågeställningar som kan bearbetas med vetenskapliga metoder och inte ägna sig åt sjukvårdsstrategiska eller strukturella frågor.

Bedömning av vetenskapliga kvaliteten i enskilda publikationer sker i skalan låg, måttlig och hög.

Metodrådet har handboken "Utvärdering av metoder i hälso- och sjukvården" från SBU – Statens beredning för medicinsk utvärdering som ledstjärna i arbetet ([www.sbu.se/upload/ebm/metodbok/sbushandbok.pdf](http://www.sbu.se/upload/ebm/metodbok/sbushandbok.pdf)) och graderar vetenskaplig evidens i fyra kategorier:

1. Starkt vetenskapligt underlag
2. Måttligt starkt vetenskapligt underlag
3. Begränsat vetenskapligt underlag
4. Otillräckligt vetenskapligt underlag

## Appendix 1

Referens	Studiedesign	Population	Resultat	Kommentar	Studie-kvalitet
Drost et al. 2019 (11)	Cochrane systematisk översikt av fyra olika metoder för att genomföra prostatabiopsier: 1. Enbart magnetresonans, 2. Magnetresonans-dirigerad prostatabiopsi, 3. Fusionsbiopsi, 4. Systematisk TRUS biopsi.	43 studier av män med misstanke om prostatacancer som inkommer för prostatabiopsi initialt eller vid ytterligare tillfällen.	Fusionsbiopsin upptäckte 12 % fler kliniskt signifikanta cancerfall i en blandad population av patienter med symptom på prostatacancer jämfört med konventionell systematisk TRUS biopsi.	Fusionsbiopsier reducerar överdiagnostik av lågradig cancer och ökar upptäckten av allvarliga cancerformer.	Hög
Wu et al. 2015 (28)	Systematisk översikt av studier som jämför traditionella systematiska biopsier med fusionsbiopsier.	14 studier inkluderades med totalt 3105 patienter	Fusionsbiopsier fann prostatacancer hos 47 % av patienterna jämfört med 44 % vid traditionell/systematisk biopsi. Fusionsbiopsier upptäckte dessutom fler kliniskt signifikanta prostatacancertumörer.	Traditionell/-systematisk biopsi användes som jämförelse behandling även om det finns insikt om att den inte upptäcker samtliga cancerfokus.	Måttlig
Zhu et al 2019.(13)	Systematisk översikt och metaanalys av effekten av IT-systemet PI-RADS för användning vid fusionsbiopsier av prostata.	Tio originalstudier identifierades publicerade under tiden januari 2015 till juni 2019	PI-RADS i sin tredje version var överlägset systematiska biopsier för att upptäcka både kliniskt viktiga prostatacancerformer och för att undvika falska prostatacancerdiagnoser.	Metaanalyserna baserades i huvudsak på studier från Tyskland.	Måttlig
Goldberg et al. 2020 (10)	Systematisk översikt och metaanalys av effekten av riktade fusionsbiopsier	1 951 publikationer identifierades vid omfattande litteratursökning fram till slutet av år 2019. 100 av dessa granskades i fulltext och 29 av dessa detaljgranskades.	Riktade biopsier hos män som genomgår prostatabiopsier för första gången ger i snitt 15 % fler cancerdiagnoser jämfört med systematiska biopsier. Riktade biopsier har också 11 % större förmåga att identifiera kliniskt viktig prostatacancer. Det är inte skillnad i förmågan att identifiera kliniskt oviktig prostatacancer. Systematiska biopsier i tillägg till riktade biopsier ökade andelen av kliniskt oviktiga fynd.	Välgjord, viktig och aktuell metaanalys.	Hög

Zhen et al. 2019 (12)	Systematisk översikt och metaanalys av magnetresonansundersökning jämfört med systematisk biopsi.	29 studier selekterades bland 3741 publikationer. De 29 studierna inkluderade 8503 patienter	Sensitiviteten för magnetundersökning för prostatacancer var 0,87 och specificiteten var 0,68	De studier som inkluderades var mycket heterogena.	Måttlig
Müller et al. 2018 (29)	Jämförelse av resultaten av diagnostiken med magnetresonansundersökningar genomförda vid två olika centra	<p>Prostatakörtlar hos 126 patienter undersöktes med magnetresonans och bildmedicinsk bedömning vid två olika centra inom en tidsperiod av fyra veckor.</p> <p>292 patienter undersöktes initialt med magnetresonans (PIRADS gradering) och de 238 av dessa där misstänkt prostatacancer påvisades indelades i en grupp på 112 som genomgick systematisk transrektal biopsi och sedan fusionsbiopsi (dessa inkluderades inte i rapporten) och de 126 som direkt skickades till fusionsbiopsi (inkluderades i studien).</p> <p>Den faktiska jämförelsen i studien som gjordes var mellan den initiala magnetresonansundersökningen och den som gjordes i samband med fusionsbiopsin.</p>	<p>Bland-Altman undersökning av samstämmigheten mellan magnetresonansundersökningarna visade uttalade slumpfel mellan de två undersökningarna medan systematiska fel inte påvisades.</p> <p>Systemet för PIRADS graderingarna behöver standardiseras både avseende de magnetresonansutrustningar som används och de rutiner för bedömningarna som bildmedicinare och urologer gör.</p>	Standardisering behövs både av tekniska utrustningar för magnetresonans och för utbildning av radiologer.	Låg
Nordström et al. 2019 (30)	Protokoll för en randomiserad studie inkluderande 10 000 Stockholmare (STHLM3MRI) som avser att jämföra panel av biomarkörer i	<p>Tidsperioden juni 2018 till juni 2020.</p> <p>De biomarkörer som används är förutom klinisk information (tidigare biopsier, ålder, släkthistoria, läkemedelsanvändning) studier av genpolymorfismer och proteinerna</p>			Låg

	plasma kombinerad med fusionsbiopsi med prostatacancer screening med prostata-specifikt antigen och systematisk transrektal prostatabiopsi.	MSMB, MIC1, PSA, fPSA och hK2). Den grupp som lottas till magnetresonansundersökningar och där prostatacancer påvisas vid undersökningen får en kombination av fusionsbiopsi och systematisk transrektal biopsi, men den grupp som har negativ magnetresonansundersökning får ingen biopsi i fall biomarkörerna är låga och systematisk biopsi i fall de är höga.			
Nassiri et al. 2015 (31)	Narrativ översiktsartikel om fusionsbiopsier och rapportering av erfarenhet av 1 200 egna patienter med denna teknik.		15-30 % av kliniskt signifikanta prostatacancer visualiseras inte med dagens transrektala eller transabdominala magnetresonansundersökningar.		Låg
Regionala Cancercentrum i Samverkan 2020 (1)	Nationellt vårdprogram för prostatacancer Version 5.0, publicerat 2020-03-03			Vårdprogrammet på 205 sidor och med 462 referenser är synnerligen väl underbyggt vetenskapligt t ex avseende aktuell frågeställning.	Hög
Görst et al. 2019 (32)	Konferensabstrakt.	455 män som genomgick prostatabiopsi för första gången åren 2017 och 2018	Man bör undvika prostatabiopsier i allmänhet hos män som planeras för prostatabiopsi för första gången och som har prostata-specifikt antigen densitet (PSAD) mindre än 0,1 ng/mL/mL och som har okarakteristiska fynd vid magnetresonanstomografi.  Åtgärden minskar antalet prostatabiopsier med i storleksordningen 43 %		Hög
Park et al. (18)	Jämförande studie av systematiska och riktade biopsier	193 patienter med prostatacancer åren 2014-2016.	Systematiska biopsier fann cancer hos 40,8 % av patienterna jämfört med 43,8 % för de riktade biopsierna (p=0,683).		Låg

			Författarna rekommenderar systematiska biopsier för patienter med koncentrationer av prostataspecifikt antigen lägre än 10 ng/ml.		
Streicher et al. 2019 (20)	Narrativ översiktsartikel				
Fulgham et al. 2017 (19)	Strategidokument från Amerikanska urologföreningen om användningen av magnetresonansundersökningar vid prostatadiagnostik.				
Venderink et al. 2017 (25)	Jämförande studie av kostnadseffektiviteten för systematiska och riktade prostatabiopsier	En kombination av data från den vetenskapliga litteraturen och av experters uppfattningar användes som faktaunderlag. Matematiska och statistiska beräkningsmodeller användes för att beräkna kostnadseffektiviteten.	Fusionsbiopsier av prostata är kostnadseffektiva i fall man är villig att betala upp till € 80 000 för vart kvalitetsjusterat levnadsår.	Det faktaunderlag som studien bygger på är svagt.	Låg
Kim et al. 2020 (33)	Phi-test (prostate health index) när det inte fanns palpatorisk misstanke på cancer	545 män. Medianålder 66 år. Medianvärde för PSA var 8 ng/ml och för Phi 44	FusMRI är resurskrävande och kräver hög kompetens. Phi-test kan skilja ut kliniskt signifikant ca prost från BPH när PSA är 4-10 ng/mL och minska behovet av FusMRI med 25 % vid palpation utan misstanke på cancer.	Ingen riktig anknytning till vår frågeställning.	Låg
Okoro et al. 2015 (34)	Jämförelse mellan systematiska och riktade fusionsbiopsier av prostata	50 patienter som uppfyllde kriterierna för aktiv övervakning av prostata	Fusionsbiopsier avspeglar cancerbördan bättre än systematiska biopsier och förbättrar bedömningen av risk för kliniskt signifikant cancer hos patienter som genomgår övervakning av lågaggressiv prostatacancer.	Ambitiöst arbete men svårläst	Hög
Xiang et al. 2019 (35)	Jämförelse mellan transperineal och transrektal biopsy av prostata	Översikt grundad på 11 studier där olika studier använt fusionsbiopsi eller systematisk biopsi.	Samma diagnostiska säkerhet men mindre infection och feber efter transperineal biopsi.	Ingen jämförelse mellan fusionsbiopsier och systematiska biopsier	Låg? Medel?

Klotz 2019 (36)	Översikt av aktiv övervakning	Inte aktuellt.	En fjärdedel upgraderas till högriskcancer allt efterhand och kommer att behandlas. Hos män med lågrisk prostatacancer är aktiv övervakning ett effektivt antidote mot överbehandling. Mortaliteten i prostatacancer för denna grupp är 3 % efter 15 år.	Jämför inte fusionsbiopsier med systematiska biopsier	Låg
Müller et al. 2018 (29)	MRI vid misstänkt prostatacancer. På en del gjordes fusionsbiopsier	292 patienter	Dålig överensstämmelse mellan två olika enheter för MRI. Pirad måste valideras.	Pirad= Prostate imaging reporting and data system score klassificerar MRI från 1-5 vilket avspeglar risken för cancer. Inte relevant för vår frågeställning	Låg
Marks et al. 2013 (37)	Översikt	A	Fusionsbiopsier kommer att minska antalet patienter som biopseras och kvaliteten på biopsierna blir bättre.	Ingen direkt jämförelse mellan fusionsbiopsier och systematiska biopsier.	Låg
Rastinehad et al. 2015 (38)	MRI-fynd vid ca prost jämfördes mellan Pirad och SQS (simplified qualitative system)	312 patienter, medianålder 65 år, PSA 7,3 (median) som genomgick fusionsbiopsi	Acceptabel sensitivitet och specificitet hos båda scoring-systemen.	Belyser inte vår frågeställning	Låg
Sonn et al. 2014 (39)	Fusionsbiopsi hos män med förhöjt PSA och negativ biopsi från prostata	105 män	Cancer kunde påvisas hos 34 %	Kanske inte så stor nyhet nu. Ingen direkt jämförelse med systematiska	Låg
Nassiri et al. 2018 (40)	Retrospektiv studie för att identifiera patienter för fokal behandling av prostatacancer	454 män	38,5 % skulle ha varit lämpliga för fokal behandling	Bättre kriterier krävs för att välja ut patienter för fokal behandling. Inte riktigt vår frågeställning.	Låg
Wadhwa et al. 2017 (41)	Prospektiv fallstudie av transperineal prostatabiopsi i narkos. Frågeformulär av patienternas upplevelse.	201 män	Svarsfrekvens 51,6 %. 75 % hade övergående hematuria, 47 % hade smärtor efteråt, men uppfattades inte som stora problem. 5,5 % behövde kateteriseras.	Liknande problem som efter TRUS.	Låg

## Referenser

1. Cancercentrum R. Nationellt vårdprogram prostatacancer. 2020 [Available from: <https://www.cancercentrum.se/samverkan/cancerdiagnoser/prostata/vardprogram/>].
2. Loeb S, Bjurlin MA, Nicholson J, Tammela TL, Penson DF, Carter HB, et al. Overdiagnosis and overtreatment of prostate cancer. *Eur Urol*. 2014;65(6):1046-55.
3. Loeb S. Is MRI-TRUS fusion biopsy ready for prime time? *Eur Urol*. 2015;68(1):20-1.
4. Offermann A, Hupe MC, Sailer V, Merseburger AS, Perner S. The new ISUP 2014/WHO 2016 prostate cancer grade group system: first resume 5 years after introduction and systemic review of the literature. *World Journal of Urology*. 2020;38(3):657-62.
5. Moore CM, Kasivisvanathan V, Eggener S, Emberton M, Futterer JJ, Gill IS, et al. Standards of Reporting for MRI-targeted Biopsy Studies (START) of the Prostate: Recommendations from an International Working Group. *European Urology*. 2013;64(4):544-52.
6. Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, Stamey TA. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *J Urol*. 1989;142(1):71-4; discussion 4-5.
7. Ploussard G, Salomon L, Xylinas E, Allory Y, Vordos D, Hoznek A, et al. Pathological findings and prostate specific antigen outcomes after radical prostatectomy in men eligible for active surveillance--does the risk of misclassification vary according to biopsy criteria? *J Urol*. 2010;183(2):539-44.
8. Eichler K, Hempel S, Wilby J, Myers L, Bachmann LM, Kleijnen J. Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review. *J Urol*. 2006;175(5):1605-12.
9. Sosna J, Pedrosa I, Dewolf WC, Mahallati H, Lenkinski RE, Rofsky NM. MR imaging of the prostate at 3 Tesla: Comparison of an external phased-array coil to imaging with an endorectal coil at 1.5 Tesla. *Acad Radiol*. 2004;11(8):857-62.
10. Goldberg H, Ahmad AE, Chandrasekar T, Klotz L, Emberton M, Haider MA, et al. Comparison of Magnetic Resonance Imaging and Transrectal Ultrasound Informed Prostate Biopsy for Prostate Cancer Diagnosis in Biopsy Naive Men: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Urol*. 2020;203(6):1085-93.
11. Drost FJH, Osses DF, Nieboer D, Steyerberg EW, Bangma CH, Roobol MJ, et al. Prostate MRI, with or without MRI-targeted biopsy, and systematic biopsy for detecting prostate cancer. *Cochrane Db Syst Rev*. 2019(4).
12. Zhen L, Liu X, Yegang C, Yongjiao Y, Yawei X, Jiaqi K, et al. Accuracy of multiparametric magnetic resonance imaging for diagnosing prostate Cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2019;19.
13. Zhu K, Qin Z, Xue J, Miao C, Tian Y, Liu S, et al. Comparison of prostate cancer detection rates between magnetic resonance imaging-targeted biopsy and transrectal ultrasound-guided biopsy according to Prostate Imaging Reporting and Data System in patients with PSA  $\geq$ 4 ng/mL: a systematic review and meta-analysis. *Transl Androl Urol*. 2019;8(6):741-53.
14. Elwenspoek MMC, Sheppard AL, McInnes MDF, Merriel SWD, Rowe EWJ, Bryant RJ, et al. Comparison of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging and Targeted Biopsy With Systematic Biopsy Alone for the Diagnosis of Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2019;2(8).



15. Ahdoot M, Wilbur AR, Reese SE, Lebastchi AH, Mehralivand S, Gomella PT, et al. MRI-Targeted, Systematic, and Combined Biopsy for Prostate Cancer Diagnosis. *N Engl J Med*. 2020;382(10):917-28.
16. Woo S, Suh CH, Kim SY, Cho JY, Kim SH, Moon MH. Head-to-Head Comparison Between Biparametric and Multiparametric MRI for the Diagnosis of Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *AJR Am J Roentgenol*. 2018;211(5):W226-W41.
17. Schoots IG, Petrides N, Giganti F, Bokhorst LP, Rannikko A, Klotz L, et al. Magnetic resonance imaging in active surveillance of prostate cancer: a systematic review. *Eur Urol*. 2015;67(4):627-36.
18. Park JS, Koo KC, Chung BH, Lee KS. Is targeted biopsy really needed when performing systematic prostate biopsy to raise the detection rate for prostate cancer in patients with prostate-specific antigen  $\leq 10$  ng/mL? *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(51).
19. Fulgham PF, Rukstalis DB, Turkbey IB, Rubenstein JN, Taneja S, Carroll PR, et al. AUA Policy Statement on the Use of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging in the Diagnosis, Staging and Management of Prostate Cancer. *J Urology*. 2017;198(4):832-8.
20. Streicher J, Meyerson BL, Karivedu V, Sidana A. A review of optimal prostate biopsy: indications and techniques. *Ther Adv Urol*. 2019;11.
21. Ahmed HU, Bosaily AES, Brown LC, Gabe R, Kaplan R, Parmar MK, et al. Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *Lancet*. 2017;389(10071):815-22.
22. Kasivisvanathan V, Rannikko AS, Borghi M, Panebianco V, Mynderse LA, Vaarala MH, et al. MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis. *New Engl J Med*. 2018;378(19):1767-77.
23. Kasivisvanathan V, Rannikko A, Borghi M, Panebianco V, Mynderse L, Vaarala M, et al. A Multi-Centre Randomised Controlled Trial Assessing Whether Mri-Targeted Biopsy Is Non-Inferior to Standard Trans-Rectal Ultrasound Guided Biopsy for the Diagnosis of Clinically Significant Prostate Cancer in Men without Prior Biopsy - the Precision Study: Prostate Evaluation for Clinically Important Disease, Sampling Using Image-Guidance or Not? (Nct02380027). *J Urology*. 2018;199(4):E1033-E.
24. Pahwa S, Schiltz NK, Ponsky LE, Lu Z, Griswold MA, Gulani V. Cost-effectiveness of MR Imaging-guided Strategies for Detection of Prostate Cancer in Biopsy-Naive Men. *Radiology*. 2017;285(1):157-66.
25. Venderink W, Govers TM, de Rooij M, Futterer JJ, Sedelaar JPM. Cost-Effectiveness Comparison of Imaging-Guided Prostate Biopsy Techniques: Systematic Transrectal Ultrasound, Direct In-Bore MRI, and Image Fusion. *AJR Am J Roentgenol*. 2017;208(5):1058-63.
26. Beauchamp TL, Childress JF. Principles of biomedical ethics. 7th ed. ed. New York ; Oxford: Oxford University Press; 2012.
27. Vetenskapsrådet. God forskningsssed. [https://www.vr.se/download/18.2412c5311624176023d25b05/1555332112063/God-forskningssed\\_VR\\_2017.pdf](https://www.vr.se/download/18.2412c5311624176023d25b05/1555332112063/God-forskningssed_VR_2017.pdf) 2017.
28. Wu J, Ji A, Xie B, Wang X, Zhu Y, Wang J, et al. Is magnetic resonance/ultrasound fusion prostate biopsy better than systematic prostate biopsy? an updated meta- and trial sequential analysis. *Oncotarget*. 2015;6(41):43571-80.

29. Müller S, Lilleaasen G, Sand TE, Løfsgaard L, Estop-Garanto M, Helgø D, et al. Poor reproducibility of PIRADS score in two multiparametric MRIs before biopsy in men with elevated PSA. *World J Urol.* 2018;36(5):687-91.
30. Nordström T, Jäderling F, Carlsson S, Aly M, Grönberg H, Eklund M. Does a novel diagnostic pathway including blood-based risk prediction and MRI-targeted biopsies outperform prostate cancer screening using prostate-specific antigen and systematic prostate biopsies? - protocol of the randomised study STHLM3MRI. *BMJ Open.* 2019;9(6).
31. Nassiri N, Natarajan S, Margolis DJ, Marks LS. Targeted Prostate Biopsy: Lessons Learned Midst the Evolution of a Disruptive Technology. *Urology.* 2015;86(3):432-8.
32. Gortz M, Radtke JP, Hatiboglu G, Schutz V, Tosev G, Guttlein M, et al. The Value of Prostate-specific Antigen Density for Prostate Imaging-Reporting and Data System 3 Lesions on Multiparametric Magnetic Resonance Imaging: A Strategy to Avoid Unnecessary Prostate Biopsies. *Eur Urol Focus.* 2019.
33. Kim L, Boxall N, George A, Burling K, Acher P, Aning J, et al. Clinical utility and cost modelling of the phi test to triage referrals into image-based diagnostic services for suspected prostate cancer: the PRIM (Phi to Refine MRI) study. *BMC Med.* 2020;18.
34. Okoro C, George AK, Siddiqui MM, Rais-Bahrami S, Walton-Diaz A, Shakir NA, et al. Magnetic Resonance Imaging/Transrectal Ultrasonography Fusion Prostate Biopsy Significantly Outperforms Systematic 12-Core Biopsy for Prediction of Total Magnetic Resonance Imaging Tumor Volume in Active Surveillance Patients. *J Endourol.* 2015;29(10):1115-21.
35. Xiang J, Yan H, Li J, Wang X, Chen H, Zheng X. Transperineal versus transrectal prostate biopsy in the diagnosis of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *World J Surg Oncol.* 2019;17.
36. Klotz L. Contemporary approach to active surveillance for favorable risk prostate cancer. *Asian J Urol.* 2019;6(2):146-52.
37. Marks L, Young S, Natarajan S. MRI-ultrasound fusion for guidance of targeted prostate biopsy. *Curr Opin Urol.* 2013;23(1):43-50.
38. Rastinehad AR, Waingankar N, Turkbey B, Yaskiv O, Sonstegard AM, Fakhoury M, et al. Comparison of Multiparametric MRI Scoring Systems and the Impact on Cancer Detection in Patients Undergoing MR US Fusion Guided Prostate Biopsies. *PLoS One.* 2015;10(11).
39. Sonn GA, Chang E, Natarajan S, Margolis DJ, Macairan M, Lieu P, et al. Value of Targeted Prostate Biopsy Using Magnetic Resonance-Ultrasound Fusion in Men with Prior Negative Biopsy and Elevated Prostate-specific Antigen. *Eur Urol.* 2014;65(4):809-15.
40. Nassiri N, Chang E, Lieu P, Priester AM, Margolis DJ, Huang J, et al. Focal therapy eligibility determined by MRI/US fusion biopsy. *J Urol.* 2018;199(2):453-8.
41. Wadhwa K, Carmona-Echeveria L, Kuru T, Gaziev G, Serrao E, Parashar D, et al. Transperineal prostate biopsies for diagnosis of prostate cancer are well tolerated: a prospective study using patient-reported outcome measures. *Asian J Androl.* 2017;19(1):62-6.