

BACHELOROPPGAVE I RADIOGRAFI
RAD 3911

**Sammenligning av målrettet biopsi med fusjonering av MR
og ultralydveiledning vs. standard systematisk TRUS
biopsi, ved utredning av prostatacancer**

**Comparison of Targeted MRI/US Fusion-Guided Prostate
Biopsy vs. Current Standard TRUS Biopsy for the
Detection of Prostate Cancer**

FORFATTERE: NARADA JANThONG, TONJE F. LINDBERG OG
SOLVEIG M. RØNNING

Dato: 12.05.2017

NTNU i GJØVIK
Seksjon for helse, teknologi og samfunn
Våren 2017
Antall ord: 6149

SAMMENDRAG

Tittel:	Sammenligning av målrettet biopsi med fusjonering av MR og ultralydveiledning vs. standard systematisk TRUS biopsi ved utredning av prostatacancer.	Dato : 12.05.17
Deltaker(e)/	Narada Janthong Tonje Fossen Lindberg Solveig Monsbakken Rønning	
Veileder(e):	Ingunn Aabel	
Evt. oppdragsgiver:		
Stikkord/nøkkel ord (3-5 stk)	Prostata biopsi, magnetisk resonans/ultralyd fusjonering, transrektal ultralyd, multiparametrisk-MR, kreft deteksjon	
Antall sider/ord: 34/6149	Antall vedlegg: 3	Publiseringsavtale inngått: ja
<p>Problemstilling: Hvor effektiv er målrettet biopsi med fusjonering av MR og ultralydveiledning i forhold til standard systematisk TRUS biopsi, ved utredning av prostatacancer?</p> <p>Hensikt: Studien har som hensikt å undersøke om fusjoneringen av MR og ultralyd kan bedre diagnostikken, ved å veilede biopsinålen målrettet mot et mistenkt området på prostatakjertelen.</p> <p>Metode: Det er benyttet en kvalitativ litteraturstudie hvor det analyseres resultater som belyser effekten av biopsi-metodene. Analysen er delt opp i kategorier som sammenligner metodene, målrettet versus konvensjonell, klinisk diagnostisk utbytte og risikoklassifisering. Det er brukt to meta-analyser i studien, samt to oppdaterte vitenskapelige studier.</p> <p>Resultat: Samlet resultat av de inkluderte studiene, viser en total deteksjonsrate på 42 % ved bruk av TRUS biopsi og en deteksjonsrate på 45% ved bruk av MR/UL veiledet biopsi. Fusjonsbiopsi har et betydelig høyere utbytte ved deteksjon av klinisk signifikante tumorer i forhold til TRUS.</p> <p>Konklusjon: Det foreligger ingen store forskjeller mellom metodene ved deteksjonsrate av all prostatacancer. Når det kommer til deteksjon av klinisk signifikante kreftceller, er målrettet metode mer sensitiv. Menn med klinisk mistanke og høy-risiko for prostatacancer etter MR-undersøkelse, bør utredes med MR/UL veiledet biopsi.</p>		

ABSTRACT

Title:	Comparison of Targeted MRI/US Fusion-Guided Prostate Biopsy vs. Current Standard TRUS Biopsy for the Detection of Prostate Cancer.	Date : 12.05.17
Participants/	Narada Janthong Tonje Fossen Lindberg Solveig Monsbakken Rønning	
Supervisor(s)	Ingunn Aabel	
Employer:		
Keywords	Prostate biopsy, Magnetic resonance imaging/Ultrasound fusion, Transrectal ultrasound, Multiparametric-MRI, cancer detection (3-5)	
Number of pages/words:	Number of appendix: 3	Availability (open/confidential): Open
<p>Research question: How efficient is targeted MRI with ultrasound fusion guided prostate biopsy compared to systematic TRUS biopsy, for the detection of prostate cancer?</p> <p>Purpose: An investigation of fusion guided biopsy with MRI and ultrasound to improve prostate cancer diagnostics, by guiding the biopsy needle to a suspicion region of the prostate gland.</p> <p>Method: A qualitative literature study has been used to analyze results that illustrate the effect of the biopsy methods. The analysis is divided into categories that compare the two methods, targeted versus conventional, clinical diagnostic yield and risk classification. Two meta-analyses have been used in the study, as well as two updated clinical trials.</p> <p>Results: The overall result of the included studies shows a 42% overall detection rate using TRUS biopsy and a detection rate of 45% using MR/US guided biopsy. Fusion biopsy has a significantly higher accuracy of detection clinically significant cancers compared to TRUS.</p> <p>Conclusion: There is no major differences between TRUS biopsy and fusion guided biopsy in the overall prostate cancer detection rates. Fusion guided biopsy is more sensitive, when it comes to detection of clinically significant cancer. Men with clinical suspicion and high-risk prostate cancer shown on MRI scans, should be diagnose with MR/US targeted biopsy.</p>		

Forord

Dette er vår avsluttende bacheloroppgave ved Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet (NTNU) i Gjøvik. Arbeidet vårt startet høsten 2016 og avsluttes våren 2017. Gjennom arbeid med bacheloroppgaven har vi tilegnet oss god og nyttig kunnskap på valgt tema. Oppgaven er rettet mot radiografer, stråleterapeuter, onkologer og andre interesserte fagpersonell.

Vi vil rette en takk til vår veileder Ingunn Aabel for god veiledning. Det rettes også en stor takk til Dag Waaler for hjelp med statistikken og bibliotekar Karen Marie Øvern for hjelp med strukturert søk i databaser. Vi vil også takke hverandre for et godt og lærerikt samarbeid. Håper at flere retter oppmerksomhet mot en bedret utredning av prostatacancer, slik at hver enkelt pasient får en persontilpasset behandling av kreftsykdommen.

Gjøvik

Narada Janthong, Tonje F. Lindberg og Solveig M. Rønning

14HBRAD, NTNU i Gjøvik

Innholdsfortegnelse

1.0 INNLEDNING	5
1.1 PROBLEMSTILLING	6
1.2 AVGRENSNINGER.....	6
1.3 RADIOGRAFFAGLIG RELEVANS	7
1.4 ORDLISTE	7
2.0 TEORI	8
2.1 KONVENSJONELL TRANSREKTAL ULTRALYD (TRUS).....	8
2.2 MULTIPARAMETRISK MRI -MPMRI	8
2.3 FUSJONERING	8
2.4 MÅLRETTEDE INTERVENSJONER.....	9
2.4.1 Biopsi inne i MR-gantry.....	9
2.4.2 Kognitiv fusjonering.....	9
2.4.3 Fusjoneringsapparat.....	9
2.5 GLEASON SCORE	10
3.0 METODE	11
3.1 PICO-SKJEMA.....	11
3.2 EKSPLOATIVT SØK	11
3.3 STRUKTURERT SØK.....	12
3.4 INKLUSJONSKRITERIER	12
3.5 EKSKLUSJONSKRITERIER	12
3.6 DATAINNSAMLING	13
3.7 SØKEPROSESSEN.....	14
3.8 ANALYSE	15
3.8.1 Statistisk analyse.....	16
4.0 RESULTAT	17
4.1 KONVENSJONELL VERSUS MÅLRETTET BIOPSI	17
4.2 KLINISK DIAGNOSTISK UTBYTTE.....	19
4.3 RISIKOKLASSIFISERING	21
5.0 DISKUSJON	23
5.1 KONVENSJONELL VERSUS MÅLRETTET BIOPSI	23
5.2 KLINISK DIAGNOSTISK UTBYTTE.....	24
5.3 RISIKOKLASSIFISERING	25
5.4 METODEKRITIKK.....	27
6.0 KONKLUSJON	28
7.0 REFERANSELISTE	29
VEDLEGG 1.	32
VEDLEGG 2.	33
VEDLEGG 3.	34

1.0 INNLEDNING

I følge Brennhovd og Iversen (2016) er kreft i prostata den hyppigste kreftformen blant menn i den vestlige verden. Forekomsten av prostatakreft i Norge er betydelig høy. Mange menn vil under sin levetid bli diagnostisert med kreftsykdommen. Blant de rammede kan kreftsykdommen utvikle seg ulikt. Det kan ta bortimot 20 år fra celleforandring til at kreften påvises (Brennhovd og Iversen, 2016).

I 2015 fikk totalt 4964 pasienter påvist prostatacancer i Norge. Forekomsten har økt med 1100 flere nye krefttilfeller fra 2004 til 2015. På tross av økning i antall nye krefttilfeller har mortaliteten holdt seg relativt stabilt gjennom perioden. Statistikk fra 2015 viser ingen tall for mortaliteten, men i 2014 ble det registrert 1091 dødsfall grunnet prostatacancer (Nilsen et al. 2016).

Prostataspesifikk antigen (PSA) er et protein som produseres i prostata. Både godartede prostataplager og ondartet vekst av prostata kan øke trykket og ødelegge kjertelvevet. Dette kan føre til økt PSA ut i blodstrømmen. PSA-konsentrasjon i blodet er en verdi som måles ved mistanke om prostatacancer. Forhøyet PSA i blodet er den vanligste grunnen til at prostatacancer oppdages i dag. Slike PSA-tester kan føre til unødvendig diagnose og behandling, som følge av at testen ikke kan skille mellom en ondartet eller en godartet svulst. PSA-verdien er derfor ikke spesifikk for kreft. Ulike tumortyper har forskjellig malignitetsgrad, derfor er det viktig at behandlingsmetoden er rettet mot den enkelte pasient. For å oppnå best mulig resultat av behandlingen er det nødvendig med presis diagnostikk som påviser de ulike malignitetsgradene av kreftformen (Brennhovd og Iversen, 2016).

Pasienter med mulig prostatacancer (PCa) er avhengig av en tilfredsstillende histologisk prøve for presis diagnostikk. Nåværende standard prosedyre for biopsiering av prostatakjertelen er en konvensjonell metode, som tar rundt 12 vevsprøver i et systematisk mønster av hele organet. Vevsprøvene tas transrektal og med ultralydveiledning (TRUS). Utredning av kreftsykdommen med systematisk TRUS biopsi kan gå glipp av klinisk signifikant tumor. Følgende gir mulighet for falsk negative biopsier med TRUS. Derfor behøves det en mer nøyaktig bildediagnostisk fremstilling av mistenkte områder på prostata, for å kompensere for lav deteksjonsrate av tumoren (Schoots et al. 2014).

Multiparametrisk magnetisk resonans imaging (mpMRI) har vist seg å være en lovende avbildningsmetode som er i stand til å skille mellom klinisk signifikant cancer, benigne tilstander og friske områder i prostatakjertelen. MpMRI kan detektere områder eller volum av vev med høy risiko for malignitet (Abd-Alazeez et al. 2014).

Ved bruk av Magnetisk resonans (MR) for å detektere mistenkte områder i prostata, kan man målrette biopsinålen mot det mistenkte område. Biopsi i MR-gantry er utfordrende i utførelsen. Av den grunn ønsker vi å se på fusjonering av MR og ultralyd til biopsiveiledning som en metode under biopsitaking (Tyson et al. 2016).

Formålet med denne studien er å forske på en mer presis utredningsmetode for menn med klinisk mistanke om prostatacancer. Både for å unngå overbehandling og for å gi en bedre diagnostisk utbytte av biopsitakingen. Studien har som hensikt å undersøke om fusjoneringen av MR og ultralyd kan bedre diagnostikken, ved å veilede biopsinålen målrettet mot et mistenkt området på prostatakjertelen.

1.1 Problemstilling

Studien vil evaluere i hvilken grad MR- og ultralydveiledet biopsi har i deteksjon av klinisk signifikant sykdom i forhold til TRUS og i hvilken grad metodene klarer å styre unne ikke signifikant prostatacancer.

Problemstillingen vår lyder som følger: *“Hvor effektiv er målrettet biopsi med fusjonering av MR og ultralydveiledning i forhold til standard systematisk TRUS biopsi, ved utredning av prostatacancer?”*.

1.2 Avgrensninger

Fusjonering av MR- og ultralydveiledet biopsi er under utvikling og nye forskningsartikler er stadig publisert. Fusjonerings teknikken er en utredningsmetode som stadig er under utvikling. Vi har av den grunn valgt å se på oppdaterte studier fra det siste tiåret. Det finnes ulike teknikker å forene tredimensjonale MR-bilder med sanntids ultralyd. Studien er avgrenset til diagnostisk utbytte av systematisk TRUS biopsi og MR/UL veiledet biopsi. Vi går ikke inn på selve teknikken bak de ulike fusjonsapparatene.

1.3 Radiograffaglig relevans

Temaet for vår studie omhandler fusjonering av MR og ultralydveiledet biopsi ved utredning av prostatacancer. Studien er en evaluering av denne målrettede metoden for biopsi sammenlignet med TRUS, den konvensjonelle metoden. Optimale vevsprøver med klinisk signifikant informasjon har en stor betydning for å gi en nøyaktig diagnostikk for pasient. Det er belastende for både pasient og den utførende lege at biopsi må gjenopptas, på bakgrunn av inadekvate vevsprøver. Studien har radiograffaglig relevans på grunn av at vi assisterer ved ultralyd og utfører MR-undersøkelsene selvstendig. Fusjoneringsmetoden kan gi mulighet for en forbedring i kvalitet på vårt arbeid og formodentlig gi pasientene et bedre utrednings tilbud.

1.4 Ordliste

mpMRI – Multiparametrisk Magnetic Resonance Imaging

MR/MRI – Magnetisk Resonans/Magnetic Resonance Imaging

UL/US – Ultralyd/Ultrasound

TRUS – Transrectal Ultrasound

MR/UL – Magnetisk resonans/ultralyd (fusjonering)

KM – Konvensjonell metode

MM – Målrettet metode

RR – Relativ risiko

NNT – Number Needed to Treat

PI-RADS – Prostate Imaging Reporting And Data System

NIH – National Institutes of Health

2.0 TEORI

2.1 Konvensjonell Transrektal ultralyd (TRUS)

Utredningsmetoden går ut på å ta 12 vevsprøver av prostatakjertelen til systematisk sammenligning. De histologiske prøvene tas ut fra ulike seksjoner i prostataen for å avdekke alle områder i kjertelen. Ultralyd er ikke en optimalisert avbildningsteknikk grunnet begrensninger i evnen til å skille mellom benigne lesjoner fra sykdom. Tumor som er lokalisert dypt bak i prostataen er utfordrende under visualisering på ultralydapparatet (Sonn, Margolis og Marks 2014).

2.2 Multiparametrisk MRI -mpMRI

MR av prostata er en gunstig undersøkelsesmetode ved påvisning av prostatakreft, spesielt der det foreligger avansert lokalisasjon av tumoren. Multiparametrisk MR består av T2-vekting, diffusjonsvekting og dynamisk kontrastforsterket sekvens. Kombinasjonen av disse teknikkene tillater en mer nøyaktig deteksjon og stadieinndeling av prostata sykdommen, enn kun T2-vekting alene. Multiparametrisk skanning av prostata gir høy sensitivitet, spesitivitet og nøyaktighet ved fremstilling av anatomiske og funksjonelle forandringer i prostata (Ghai og Haider 2015).

2.3 Fusjonering

Fusjonering av bilder går ut på å kombinere relevant informasjon fra to eller flere bilder. Denne informasjonen fra de ulike bildene blir gjort om til ett bilde. Dette gjør det mer informativt enn å bruke bildene separat. Innenfor medisinsk bruk er MR/US fusjonering et produkt av det siste tiåret. I 2002 i Boston US ble det utført MR/ultralyd fusjonering innenfor målrettet prostatabiopsi. Her ble det konkludert med at denne teknikken har potensiale til å øke utbyttet innenfor biopsi prosedyrer. Forskere ved National Cancer Institut(NCI) sammen med forskere fra Phillips Research North America and Traxtal inc, utførte MR/ultralyd fusjonering i 2007. Det viste seg ved denne utprøvingen at MR/US fusjonering ved målrettet prostatabiopsi ikke bare var mulig, men det kunne også være en rask og nøyaktig prosedyre (Marks, Young og Natarajan, 2013).

2.4 Målrettede intervensjoner

Fusjonering av MR og ultralyd gjør det mulig å utnytte informasjon fra MR-bilder, som benyttes for å målrette biopsinålen under ultralydveiledning. Teknikken benytter følsomheten MR har for å detektere og markere mistenkelige lesjoner.

2.4.1 Biopsi inne i MR-gantry

Biopsiprøver kan tas med MR veiledning inne i maskinen. Teknikken er meget nøyaktig under deteksjon av mistenkte områder i prostatakjertelen. MR-veiledet biopsi er en nøyaktig metode. Metoden har også negative sider. Kostnadene vil være høye på grunn av ekstra spesialutstyr og selve utførelsen av prosedyren vil være tidkrevende. Det er en tungvint og upraktisk prosedyre når biopsien finner sted i MR-gantry gjennom hele prosedyren (Tyson et al. 2016).

2.4.2 Kognitiv fusjonering

Den kognitive metoden å utføre biopsi av prostatakjertelen foregår ved at utførende lege først ser på MR-bildet, som viser lokalisasjon av det mistenkte område. På dette bilde vil den utførende legen lokalisere det mistenkte området. Deretter visualiserer legen området av interesse og tar vevsprøvene med ultralydveiledning. Teknikken er kjapp og behøver ikke tilleggsutstyr enn det som kreves under TRUS biopsi. Ulempen med kognitiv fusjonering setter anlegg for menneskelige feil (Sonn, Margolis og Marks 2014).

2.4.3 Fusjoneringsapparat

Fusjoneringsapparat forener lagrede MR-bilder med sanntids ultralyd og bruker en programvare med mulighet for målrettet biopsitaking. Fusjoneringen danner et tredimensjonalt (3D) bilde av prostata. Dette gir operatøren en mulighet for å målrette biopsinålen på mistenkte lesjoner. Lesjonene har man på forhånd lokalisert ved en MR-undersøkelse. Evnen til å sikte og spore opp mistenkt område skjer på 3D-modellen skapt av MR og ultralyd. Nøyaktigheten av den målrettede biopsien er avhengig av evnen til å matche 3D-modeller fra MR og ultralyd. De tre mest omtalte apparatene er Artemis-, Uronav- og Urostation apparatet (Sonn, Margolis og Marks 2014).

2.5 Gleason Score

Gleason score(GS) er et graderingssystem. Gleason graderingene går fra 1-5, mens gleason scoren går fra 2-10. Det vil si at man legger sammen graderingene (for eksempel $4+3=7$) hvor man da får scoren 7. Den primære (4) graden kommer alltid først, mens den sekundære (3) vil bli plassert sist. Gleason scoren er en viktig faktor for å påvise eller avvise prostatakraft. Ved bruk av Gleason scoren kan man konstatere om kreftvevet avviker fra friskt vev. (Nilsen et al. 2016).

Som nevnt tidligere er Gleason scoren delt inn i graderinger. Pasienter som får påvist grad 2 har en tumor som har begynt å infiltrere stroma. Denne tumoren består av ensartede kjertler som varierer i størrelsen, fra små til middels. For pasienter med Gleason grad 3, har tumoren begynt å infiltrere seg mellom de normale cellene i prostata. Denne tumoren har en varierende størrelse på kjertlene og de kan ha forskjellig avstand mellom hverandre. Ved påvist grad 4 har tumor ingen tilhørighet til stroma lenger. Tumoren har nå utviklet seg til komplekse kjertler som vil forenes med hverandre. Når grad 5 blir påvist vil tumoren være diffust infiltrerende. Her er det snakk om tumorflak og store tumorklaser. I noen tilfeller, enkelte tumorceller med sentral koagulasjonsnekrose (Lie, 2016).

3.0 METODE

Vi har valgt å bruke en kvalitativ litteratur studie. Denne metoden er optimal for oss da vi er ute etter systematisering av kunnskap. Denne kunnskapen får vi gjennom skriftlige kilder.

Vi kan gjøre et litteratursøk som er metodisk, dokumentert og som er etterprøvable, ved hjelp av litteraturstudie. På bakgrunn av dette har vi valgt denne metoden for å kunne svare på vår problemstilling på en best mulig måte.

Vår studie er en oppdatert meta-analyse, med innhold av to meta-analyse studier og to nyere enkeltstudier. Enkeltstudiene er supplert for å få mer oppdatert data og nyere forskning med i denne studien.

3.1 PICO-skjema

I et litteraturstudie er det viktig å fokusere på at problemstillingen er tydelig. Samtidig bør spørsmålet være presist. Vi har valgt å bruke PICO-skjema på bakgrunn av, ettersom skjemaet gir en struktur og klargjør spørsmålet for litteratursøk og kritisk vurdering. PICO står for Pasientgruppe/Problem, Intervention, Comparison (sammenligning) og Outcome (utfall) (Mediesenteret, Høgskolen i Bergen, 2012). Vi fikk god nytte av verktøyet ved at skjemaet gjorde det lettere å fange opp relevante studier og ga oss en idé om hvilke søkeord som kunne tas i bruk. For å få et nøyaktig og godt utfyllt PICO-skjema dette (se vedlegg 1), har vi brukt en mal fra Kunnskapsbasert praksis.

3.2 Eksplorativt søk

På bakgrunn av PICO skjemaet som ga en oversikt over relevante søkeord, ble det gjort et eksplorativt søk. Første steget i prosessen var å benytte søkemotoren Google scholar, for å se om det fantes artikler innenfor emnet. Det ga totalt 14500 treff med søket: ”MRI and ultrasound fusion biopsy prostate”. Det var utfordrende å finne relevante artikler som svarte på vår problemstilling, da søket ga ubegrenset med treff. Dette eksplorative søket benyttes ikke videre i oppgaven. Videre søk ble gjort i databaser som ScienceDirect, PubMed og ProQuest. For at forskningsartiklene skulle være relevante for studien, måtte de ta for seg fusjonerings-biopsi opp mot standard konvensjonelle biopsi, klinisk utbytte innenfor disse metodene, samt risikoklassifisering.

3.3 Strukturert søk

Et strukturert søk ble gjort da vi hadde funnet mer spesifikke søkeord, ved hjelp av det eksplorative søket. Vi brukte trunkering på tekstord samt kombinasjonsordene “AND” og “OR” for å få bedre resultat ved søkene. Databasene vi benyttet var ScienceDirect, PubMed og Proquest. Disse medisinske databasene ble benyttet på bakgrunn av at det gir artikler som er relevante for studien.

3.4 Inklusjonskriterier

MR- og ultralydveiledet biopsi et produkt av det siste tiåret. På grunnlag av dette har vi valgt å fokusere på artikler fra 2007-2017. Vi inkluderer fagfelleverderte studier med innhold om fusjonering av MR/ultralyd og standard TRUS biopsi under vevsprøvetaking av prostatakjertelen. Resultatene skal kunne sammenligne fusjonsveiledet prostatabiopsi med systematisk ultralydveiledet biopsi. I tillegg skal den målrettede metoden ta i bruk mpMRI, som viser en god anatomisk og funksjonell fremstilling av prostatakjertelen. Artiklene skal ha tall som kan sammenligne metodene ved deteksjon av prostatacancer.

3.5 Eksklusjonskriterier

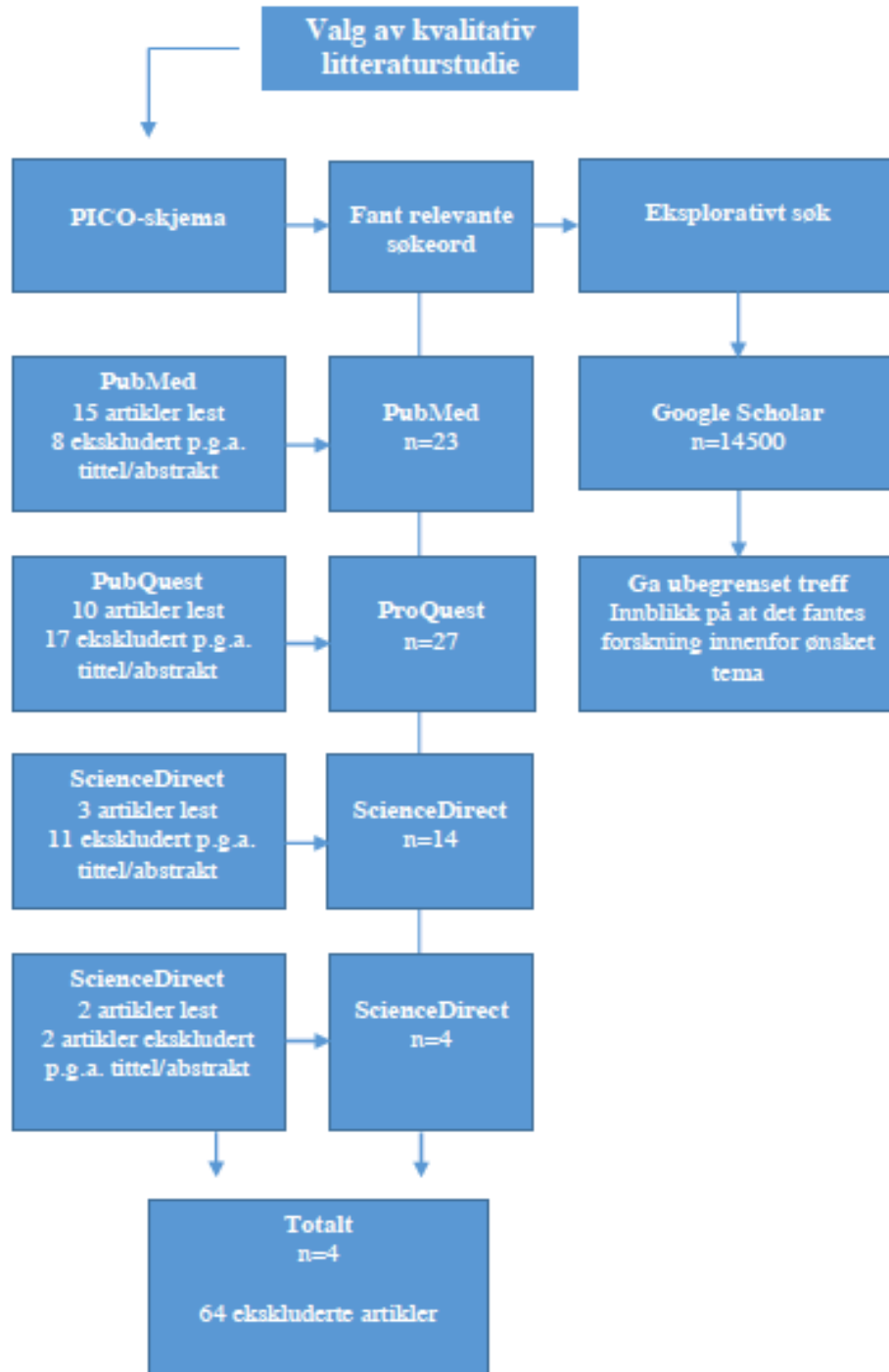
Studiene ble ekskludert dersom det manglet tall ved deteksjonsrate eller inneholdt forskning som var testet på fantom og ikke mennesker. Metoder som er brukt innenfor behandling og ikke til prostatacancer diagnostikk ble forkastet.

3.6 Datainnsamling

Tabell 1 – innsamling av vitenskapelig artikler ved bruk av medisinske databaser

Database:	Søkeord	Begrensninger	Antall treff
PubMed	Magnetic resonance AND ultrasound AND prostate AND target AND biopsy AND fusion	Advanced search, Free full text, 2007-2017	23 treff, 1 aktuell
ProQuest	(ultrasound OR ultrasonograph*) AND "multiparametric MRI" AND ("prostate cancer" OR "prostate neoplasm") AND "cancer detection" AND "targeted prostate biopsy" AND risk AND "MRI-ultrasound fusion"	Peer-review, full text	27 treff, 1 aktuell
Sciencedirect	"Magnetic resonance" AND ultrasound AND biopsy AND "prostate cancer" AND "systematic biopsy" AND diagnosis	Expert search, 2007-2017, topics: "trus biopsy"	14 treff, 1 aktuell
Sciencedirect	"Magnetic resonance" AND ultrasound AND systematic AND "fusion biopsy" AND "prostate cancer" AND diagnosis	Expert search, 2007-2017, topics: "target"	4 treff, 1 aktuell

3.7 Søkeprosessen



Figur 1 – viser fremgangsmåten ved strategisk artikkelsøk

3.8 Analyse

Etter begrensede søk i databasene plukket vi ut artikler vi syntes var relevante til vår problemstilling. I første omgang leste vi gjennom abstraktet til artiklene for å få svar på om de var relevante. Da vi hadde oppklart det, leste vi gjennom de ulike artiklene og dannet oss et helhetlig inntrykk. Etter at vi hadde lest nøye gjennom alle artiklene hver for oss, kunne vi plukke ut ulike kategorier fra materialet. Vi valgte å dele disse kategoriene inn i ulike fargekoder slik at vi fikk en god oversikt og systematisering av resultatene (se tabell 2). På denne måten fikk vi en god oversikt over funnene fra alle artiklene og fant fellesnevneren som er brukt i resultatet.

Den kritiske vurderingen av inkluderte vitenskapelige artikler er gjort ved sjekklister. Vi har kritisk vurdert artikler ved å stille ulike spørsmål, hentet fra kunnskapsbasert praksis. For at artikler skulle være relevante for oss måtte det være en klart formulert problemstilling som samsvarer med vårt forskningsspørsmål. Metoden som ble benyttet i artiklene måtte være egnet til å svare på vår problemstilling. For at vi skulle kunne stole på resultatet måtte vi stille oss kritiske til for eksempel pasientutvalget, datainnsamling og analysemetoden som ble benyttet i artikkelen. Resultatene i studiene skulle også kunne komme klart frem i de vitenskapelige artiklene, samt at de måtte være relevante for vår studie (Mediesenteret, Høgskolen i Bergen, 2012). Ved bruk av disse spørsmålene endte vi opp med å bruke to meta-analyser og to enkeltstudier, da de er svært relevante og gir oss gode svar på vår problemstilling.

Tabell 2 – Viser kategoriseringen av resultat og fargekoder benyttet for å få en oversikt over funnene

Kategorier	Fargekode
Målrettet biopsi vs. konvensjonell	Gul
Klinisk diagnostisk utbytte	Grønn
Risikoklassifisering	Lilla

3.8.1 Statistisk analyse

For å kunne avgjøre om resultatet i de inkluderte studiene er til å kunne stole på, har vi brukt statistikk som et hjelpemiddel. Statistikken brukes for å vurdere om det kan foreligge tilfeldige feil i resultatene. Det kan bidra med i vurdering om hva som ville skjedd dersom den enkelte studien var blitt gjentatt mange ganger (Mediesenteret, Høgskolen i Bergen, 2012).

Vi samlet resultatene fra de inkluderte studiene og beregnet den nye relative risikoen (RR), konfidensintervallet, p-verdi og NNT. P-verdien bedømmer resultatene og har forhåndsbestemt signifikansnivå på 0.05. Resultat med p-verdi under signifikansnivå representerer statistisk signifikant resultat og betyr at sannsynlighet for at det skyldes tilfeldige feil er lav nok. Med NNT menes det gjennomsnittlige antallet av pasienter som må testes med målrettet metode for at én pasient skal ha “nytte” av metoden. (Mediesenteret, Høgskolen i Bergen, 2012).

4.0 RESULTAT

Den nåværende standarden for å ta prostatabiopsi består av systematisk prøvetakning av prostatakjernen med TRUS. Som regel tas det ut 12 tilfeldige prøver i blinde for å dekke alle områder og gi en optimal biopsi med diagnostisk verdi. I dette kapittelet vil systematisk TRUS biopsi bli omtalt som den konvensjonelle metoden (KM). En nyere metode for å bedre treffsikkerheten og deteksjon av prostatacancer er forsket på i forskningsartiklene.

Fellesnevneren er kombinasjonen av tredimensjonale mpMR-bilder med sanntids ultralyd, under biopsi av mistenkte områder på prostata. Fusjonering av MR og ultralyd handler om å utnytte informasjonen fra mpMRI bilder og målrette biopsinålen mot et mistenkt område med sanntids ultralyd. MR og ultralydveiledet biopsi vil bli omtalt som målrettet metode (MM) videre i studien.

Resultatet i denne studien består av hovedtemaene konvensjonell versus målrettet biopsi, klinisk diagnostisk utbytte og risikoklassifisering.

4.1 Konvensjonell versus målrettet biopsi

23 studier er tatt med i denne analysen. Tabell 2 demonstrerer den helhetlige deteksjonen av prostatacancer ved konvensjonell- og målrettet metode. Dataene er innhentet fra de vitenskapelige artiklene som er tatt i bruk i studien. Ved hjelp av tabellen vil man få en oversikt over differansen mellom de to metodene i deteksjon av prostatacancer. Tabell 2 viser at 2085 pasienter ble detektert for prostatacancer med konvensjonell metode av totalt 4997 pasienter som var med i studiene. Videre viser tabellen totalt 2234 av 4928 pasienter som ble detektert for prostatacancer med den målrettede metoden. Prosentene i tabellen viser deteksjonen av prostatacancer for hver enkelt studie. Den totale deteksjonsraten ved de to metodene er til slutt summert. Ut i fra totalsummen av beregningene får man 42% i deteksjonsrate på konvensjonell metode og 45% på målrettet metode. Relativ risiko ble regnet ut ved å dividere deteksjonsratene til konvensjonell metode og målrettet metodene med hverandre.

Siddiqui et al. (2015), Sonn et al. (2013a), Mariotti et al. (2016), Meng et al. (2015), Mozer et al. (2014), Gorski et al. (2014) og Sonn et al. (2013b) har en lavere deteksjonsrate på målrettet biopsi. De resterende artiklene har alle en høyere deteksjonsrate ved målrettet biopsi i forhold til konvensjonell biopsi.

Tabell 3 – Oppsummert data av inkluderte vitenskapelige artikler i studien

(Se vedlegg 2 for større versjon)

Årstall	Studie	Type studie	KM	Antall pas. KM	MM	Antall pas. MM	% KM	% MM	RR
15	Meng m.fl. (2015)	Kohort	240	601	234	601	40%	39%	0,975
15	Mendhiratta m.fl. (2015)	Kohort	69	382	92	382	18%	24%	1,333
14	Mozer m.fl. (2014)	Prospektiv	87	152	82	152	57%	54%	0,943
15	Salami m.fl. (2015)	Prospektiv	68	140	73	140	49%	52%	1,074
15	Siddiqui m.fl. (2015)	Kohort	469	1003	461	1003	47%	46%	0,983
13	Sonn m.fl. (2013b)	Prospektiv	75	171	60	171	44%	35%	0,800
13	Rastinehad m.fl. (2013)	Kohort	51	105	54	105	49%	51%	1,059
13	Kuru m.fl. (2013)	Kohort	175	347	128	253	50%	51%	1,003
12	Delongchamps m.fl. (2012)	Prospektiv	60	131	64	131	46%	49%	1,067
12	Delongchamps m.fl. (2012)	Prospektiv	44	133	63	133	33%	47%	1,432
13	Fiard m.fl. (2013)	Prospektiv	13	30	11	20	43%	55%	1,269
13	Sonn m.fl. (2013a)	Kohort	29	105	25	105	28%	24%	0,862
12	Rud m.fl. (2012)	Sponset retrospektiv	6	42	54	80	14%	68%	4,725
15	Baco m.fl. (2015)	Randomisert kontr.	48	89	51	86	54%	59%	1,100
15	Gorski m.fl. (2015)	Kohort	129	232	126	232	56%	54%	0,977
13	Puech m.fl. (2013)	Kohort	55	95	66	95	58%	69%	1,200
12	Vourganti m.fl. (2012)	Kohort	54	195	59	195	28%	30%	1,093
10	Miyagawa m.fl. (2010)	Kohort	34	85	45	85	40%	53%	1,324
15	Borkowetz m.fl. (2015)	Kohort	91	263	116	263	35%	44%	1,275
15	Junker m.fl. (2015)	Kohort	18	50	23	50	36%	46%	1,278
15	Ukimura m.fl. (2015)	Kohort	52	127	78	127	41%	61%	1,500
16	Jelidi m.fl. (2016)	Prospektiv	16	130	87	130	12%	67%	5,438
16	Mariotti m.fl. (2016)	Retrospektiv	202	389	182	389	52%	47%	0,901
	TOTALT		2085	4997	2234	4928	42%	45%	1,086

KM = konvensjonell metode; Antall pas. KM = antall pasienter utredet med konvensjonell metode; MM = målrettet metode; Antall pas. MM = antall pasienter utredet med målrettet metode; % KM = antall pasienter detektert for prostatacancer konvensjonell metode i prosent, MM = antall pasienter detektert for prostatacancer målrettet metode i prosent; RR = Relativ risiko.

Exposed group	
Number with positive (bad) outcome:	2234 <i>a</i>
Number with negative (good) outcome:	2694 <i>b</i>
Control group	
Number with positive (bad) outcome:	2085 <i>c</i>
Number with negative (good) outcome:	2912 <i>d</i>

Figur 2. Viser målrettet metode vurdert opp mot konvensjonell metode som er kontrollgruppen.

For å regne ut ”negative outcome” ved den nye metoden, ble det subtrahert antall prostata mistenkte pasienter ved MM med antall detekterte pasienter, og endte opp med tallet 2694 (*b*). ”Positive outcome” ved den nye metoden er antall detekterte pasienter med MM (*a*).

Det samme ble gjort for kontrollgruppen, og fikk tallet 2912 på ”positiv outcome” (c) og tallet 2082 for ”negativ outcome” (d). Disse beregningene ble gjort for å finne ut om målrettet metode er signifikant forskjellig fra den konvensjonelle metoden. Tallene ble plottet inn i Medcalc.

Relative risk	1.0865
95% CI	1.0388 to 1.1363
z statistic	3.622
Significance level	P = 0.0003
NNT (Harm)	27.718
95% CI	60.306 (Harm) to 17.994 (Harm)

Figur 3. Statistisk resultat etter utregning på MedCalc

Resultatet gir en RR på 1,086 med konfidensintervallet fra 1,04 – 1,14 med 95% sikkerhet. Verdien overlapper ikke 1 og viser at målrettet biopsi er signifikant bedre med hensyn til deteksjonsrate, sammenlignet med konvensjonell metode. For å forhindre et ugunstig utfall, presenteres NNT som angir effektstørrelsen. For at én pasient skal ha utbytte av MM må i gjennomsnittet 28 pasienter testes. Effektforskjellen mellom MM og KM er liten, men den er statistisk signifikant. I figur er $P=0,003 < 0,05$ og $z \text{ statistic} = 3,96 > 1,96$ synonyme måter å beskrive «statistisk signifikant forskjell» på.

4.2 Klinisk diagnostisk utbytte

11 studier er tatt med i denne analysen. Studiene sammenligner hvilke av metodene som gir best klinisk signifikant informasjon av de vevsprøvene som er tatt ut fra prostatakjernen (se vedlegg 3). Vevsprøver fra biopsiene ble patologisk vurdert om de inneholdt klinisk signifikant sykdom og gradert etter Gleason score. En Gleason grad på ≥ 4 er definert som klinisk signifikant tumor (Fiard, 2013).

Stolpediagrammet i figur 4. framstiller sammenligning mellom den konvensjonelle metoden og den målrettede metoden, ved deteksjon av signifikant av prostatacancer. Den målrettede metoden for å utføre biopsi er betydelig bedre ved deteksjon av klinisk signifikante tumor i forhold til den konvensjonelle.

I artikkelen til Rud et al. (2012) ble det detektert 6 tilfeller av cancer ved konvensjonell metode. Av disse hadde 4 en Gleason Score på 6, mens 2 hadde Gleason Score 7.

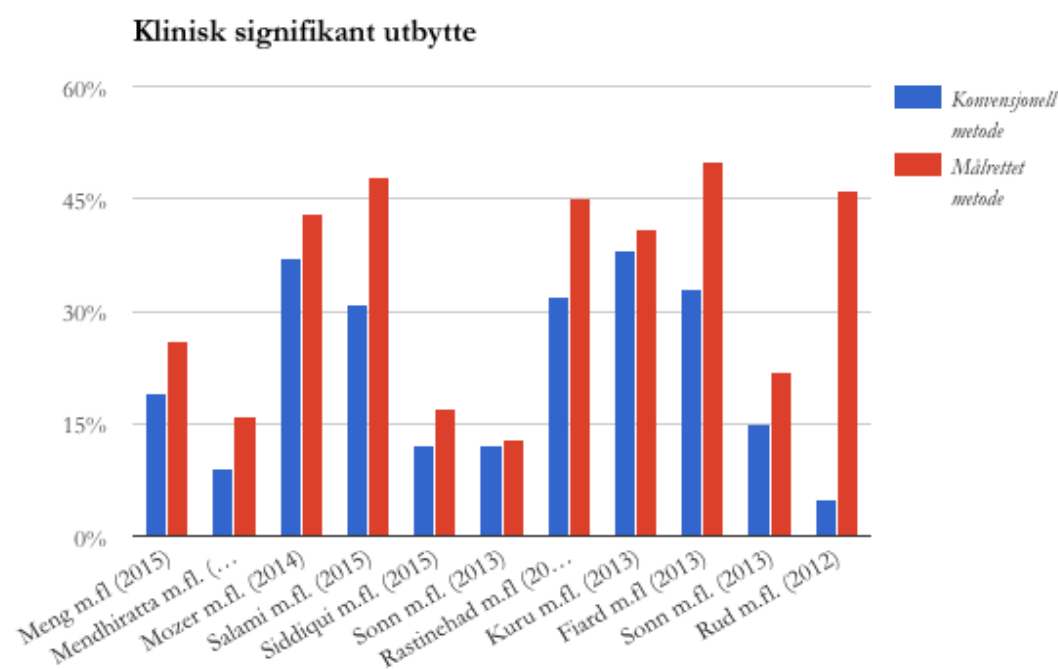
Mendhiratta et al. (2015), Meng et al. (2015) Rastinehad et al. (2014) og Mozer et al. (2015) viser til en lavere deteksjon av Gleason Score 6 ved målrettet metode og en signifikant høyere deteksjon av Gleason Score 7, sammenlignet med konvensjonell metode. I følge Rastinehad et al. (2014) er det en økning på 27,7% ved deteksjon av klinisk signifikant cancer ved bruk av målrettet metode. I følge Mendhiratta et al. (2015) detekterte målrettet metode fler Gleason Score >7 ved færre vevsprøve uttak pr prostata enn konvensjonell metode.

Delongchamps et al. (2013) nevner ingen spesifikke tall som omhandler klinisk utbytte. Delongchamps et al. (2013) sier likevel at 7 av krefttilfellene som ikke ble detektert ved konvensjonell metode hadde en Gleason score høyere enn 6. Videre skriver Delongchamps et al. (2013) at alle 14 krefttilfellene som ikke ble detektert ved målrettet metode hadde Gleason score under 6.

Mariotti et al. (2016) skriver i sin artikkel at målrettet biopsi diagnostiserer 11% flere medium-høy risiko prostatacancer og 16% færre lavrisiko prostatacancer, sammenlignet med konvensjonell biopsi. Målrettet biopsi bommet på 53 tilfeller, hvor 45 var lavrisiko og 8 var medium-høy risiko. Systematisk biopsi bommet på 33 tilfeller, der 14 var lavrisiko og 19 var medium-høy risiko.

Blant pasientene i artikkelen til Jelidi et al. (2017) hadde 73 av dem signifikant cancer. Ved de 73 tilfellene som målrettet metode detekterte og konvensjonell ikke, var 63 tilfeller signifikante. Det vil si at 86% av prostatacanceren målrettet metode detekterte alene, var klinisk signifikant cancer. Konvensjonell metode detekterte to tilfeller av cancer som målrettet metode ikke detekterte, der kun én hadde signifikant sykdom.

Wu et al. (2015) sammenligner målrettet biopsi med konvensjonell biopsi i forhold til deteksjon av prostatacancer per vevsprøve. Målrettet metode viser positiv treffsikkert ved å detektere 1536 av 5777 vevsprøvene. Til forskjell klarte konvensjonell metode å detektere kun 1866 av 18221 vevsprøver. Det tilsvarer ca. 16 % bedre deteksjonsrate med målrettet metode.



Figur 4 – sammenligning av konvensjonell metode og målrettet metode, ved deteksjon av klinisk signifikant cancer. Blåe stolper = konvensjonell metode; Rød stolper: målrettet metode.

4.3 Risikoklassifisering

Forskningsartiklene i studien benytter NIH og PI-RADS klassifiserings system for å gradere mistanken ved MR. Scoren vurderes ut i fra de ulike sekvensene ved mpMRI. I følge Wu et al. (2015) innebærer dette at hver sekvens blir tolket som enten positiv eller negativ. Det totale antallet med positive sekvenser resulterer i den endelige graderingen. Graderingen ved NIH klassifiseringen består av lav-, middels-, og høy. Det er enten svært usannsynlig at sykdom er til stede, at klinisk signifikant sykdom er tvetydig, eller at det er høyst sannsynlig at klinisk signifikant sykdom er til stede. Ved PI-RADS benyttes det tall fra 1-5, men tilsvarer de samme graderingene som ved NIH.

Sonn et al. (2013) beskriver at graden av mistanke ved MR samsvarer med den helhetlige deteksjonen av cancer og diagnostiseringen av Gleason score >7 cancer. Målrettet metode hadde en deteksjon av prostatacancer hos 16 av 17 menn med klassifiseringsgrad 5 på MR.

Evnen til å målrette mistenkte lesjoner ut i fra informasjon som mpMRI formidler øker nøyaktigheten av målrettet biopsi med fusjonering av multimodalitetene (Fiard, 2013).

Bjurlin et al. (2016) viser at bruken av mpMRI ved karakterisering av sykdommen forbedrer risikoklassifiseringen, ved å identifisere sykdom som konvensjonell biopsi ikke detekterer. I følge Bjurlin et al. (2016) kan MR redusere antall repeterende biopsier hos pasienter på aktiv overvåkning med opptil 68%. Målretting av det repeterende område for biopsi ved bruk av mpMRI, kan øke deteksjonen av tumoren i forhold til den konvensjonelle metoden.

I artikkelen til Jelidi et al. (2017) hadde 83 pasienter høy mistanke for prostatakraft på MR undersøkelsen og 47 pasienter hadde lav eller middels mistanke. Når MR viste høy mistanke for prostatakraft, var deteksjonsraten på lesjoner lik 96%, ved konvensjonell- og målrettet metode kombinert. Det var 79% av deteksjonsraten som var tilfeller av kreft. Ved lav eller middels mistanke for kreft var deteksjonsraten for lesjoner lik 74,4%, der 38% var tilfeller av kreftsykdom.

Rud et al. (2012) utførte en studie som viser 60/115 positive biopsier for prostatakraft ved bruk av MRI/US fusjonering. Gruppene ble delt inn i lav-, medium- og høy gradering på mistenksomhet for tumor. Det ble oppdaget 50/55 høygradert tumor, 6/22 medium-gradert tumor og 4/38 for lav graderte tumor.

Blant pasientene i artikkelen til Wu et al. (2015) ble prostatacancer diagnostisert hos 33/253 menn med lav mistanke på mpMRI ved bruk av målrettet metode. Ved konvensjonell metode ble 219/554 menn diagnostisert med cancer, hvor det var lav mistanke på mpMRI. Videre ble prostatacancer diagnostisert hos 207/365 menn med medium til høy mistanke på MR, ved bruk av målrettet metode, sammenlignet med 219/554 menn med konvensjonell metode.

5.0 DISKUSJON

I diskusjonen tar vi for oss resultatene som kommer frem i artiklene med tanke på de ulike kategoriene beskrevet i resultatkapitlet. Dette diskuteres i forhold til teoridelen.

5.1 Konvensjonell versus målrettet biopsi

Målrettet metode er bedre enn konvensjonell metode når det kommer til deteksjon av signifikante kreftceller. Fusjonering av MR/UL veiledet biopsi er forholdsmessig bedre enn de andre biopsi metodene, som biopsi i MR-gantry og kognitiv fusjonering. Biopsi i MR-gantry er som nevnt omfattende å utføre, på grunn av økning i kostnader og er mer tidkrevende. Fordelen med kognitiv fusjonering er den korte tiden det tar å gjennomføre biopsien. Ut over det har intervensjonen ingen ekstra kostnader da det ikke innebærer ekstra utstyr utover det som normalt brukes ved TRUS biopsi. På den andre siden er kognitiv fusjonering anlagt for menneskelig feil, på grunn av at det ikke målretter biopsinålen.

I vår studie har fusjonering av MR og ultralyd vist seg lovende når kombinasjonen av multimodalitetene anvendes til utredning av prostatacancer. De 23 inkluderte vitenskapelige artiklene viser i flertall at målrettet metode bedrer deteksjon av kreftsykdommen. Det er 6 av 23 vitenskapelige artikler som viser lavere deteksjonsrate med målrettet metode. Likevel er det 17 inkluderte studier som viser det motsatte. Målrettet metode tar som nevnt kun 2-3 vevsprøver per pasient, i motsetning til den konvensjonelle metode som har rundt 12 uttak av vev. Flere biopsiuttak av prostata kan potensielt være årsaken til at noen enkelte studier har en høyere deteksjonsrate med den konvensjonelle metoden. På den andre siden er fusjonsbiopsien en banebrytende metode som bidrar til mer treffsikkerhet av mistenkelige områder. Det gir mulighet for en bedret deteksjonsrate av prostatacancer.

Samlet resultat av de inkluderte studiene, viser en total deteksjonsrate på 42 % ved bruk av KM og en deteksjonsrate på 45% ved bruk av MM. Det er synlig at målrettet metode er signifikant bedre enn den konvensjonelle, men det er snakk om små forskjeller.

I figur 2. viser resultatet et konfidensintervall mellom 1,04-1,14 med 95 % sikkerhet, som på forhånd er utregnet av MedCalc. Figuren viser også en relativ risiko på 1,086 og en p-verdi lik 0,0003. RR som ikke overlapper 1 betyr at det er en statistisk signifikant forskjell mellom KM og MM, med hensyn til deteksjonsrate. Selv om det er signifikant forskjell mellom metodene er det ikke gitt at den ene metoden har en effekt.

NNT som er oppgitt i figur 2. viser en effektstørrelse på målrettet metode. For at én pasient skal ha utbytte av MM må i gjennomsnittet 28 pasienter testes før det gir effekt. For å konstatere at MM er mer effektiv enn KM bør NNT være så lav som mulig.

Siddiqui et al. (2015) har totalt 1003 pasienter med i sin kohortstudie. Dette påvirker utfallet av den totale deteksjonsraten, fordi den vekter mer enn studier med færre pasienter.

Deteksjonsraten i studien til Siddiqui et al. (2015) er høyere på den konvensjonelle metoden i forhold til den målrettede. Det tas flere vevsprøver per prostata organ med KM i forhold til MM som tas kun 2-3 vevsprøve. Det kan tenkes at flere vevsprøver vil øke deteksjonsraten og kan derfor gi høyere prosentdel. Flere antall biopsier kan gi effektive vevsprøver med signifikant klinisk kreftsykdom. Motsatt kan økning i vevsprøver resultere i feiltolkning, dersom vevsprøven inneholder ubetydelig diagnostisk informasjon.

5.2 Klinisk diagnostisk utbytte

Vevsprøver med klinisk verdi er nødvendig for riktig påvisning av kreftsykdommen. Dette gjør det mulig å vurdere graden på alvorlighet. Slik kan pasienten få riktig tilpasset behandling eller vente med å få et inngrep.

Etter sammenligning av konvensjonell metode for biopsi og målrettet biopsi, kan man observere at det er en liten økning i deteksjon av prostatacancer med målrettet biopsi. Tall og prosenter ved deteksjon av ikke signifikant tumorer har redusert betydelig med målrettet biopsi som en metode. Bjurlin et al. (2016) har til eksempel en økning på 18 % ved deteksjon av signifikant tumorer og hele 89 % reduksjon ved ikke signifikante tumorer med målrettet biopsi. Påstanden støttes blant av Mariotti et al. (2016) som beskriver at målrettet metode oppdager 11 % flere tilfeller av medium-høy risiko tumorer. Samtidig reduseres deteksjon av lav-risiko tumorer med 16 %, som ikke gir klinisk diagnostisk verdi. Vi mener at det er unødvendig å påføre prostatapasienter ekstra ubehag, dersom man kan velge en metode som gir bedre diagnostisk verdi. Målrettet metode bruker som nevnt få stikk ved biopsi. Selv med færre vevsprøver av prostata, detekterte likevel målrettet flere signifikante tumorer med Gleason score >7. Konvensjonell metode bruker som nevnt rundt 12 stikk ved biopsi, og en økning i antall stikk kan føre til at det detekteres flere tilfeller av kreft. KM kan detektere flere antall tumorer som målrettet metode ikke detekterer. Det vil nødvendigvis ikke si at det som detekteres er av høy-risiko for prostatacancer. I Jelidi et al. (2017) var det for eksempel

detektert to tilfeller av kreft med KM som ikke MM detekterte, blant de to var kun den ene signifikant for sykdom.

Vi mener at nøyaktig biopsi med klinisk diagnostisk utbytte kan bestemme behandling og intervensjon etter grad av alvorlighet. Derfor kan man unngå å behandle lav-risiko sykdommen, som kan være en skadelige beslutning for pasienten, dersom biopsien er inadekvat. Vi har sett at målrettet metode har en mye større økning ved deteksjon av klinisk signifikant tumor enn den konvensjonelle metoden. Færre vevsprøver av prostatakjertelen er mer skånsomt for pasienten og kan unngå komplikasjoner.

I Mariotti m.mfl (2016) sin artikkel ble det detektert færre cancere ved målrettet biopsi, sammenlignet med konvensjonell. Til tross for dette, detekterte målrettet biopsi 33 tilfeller av kreft som ikke ville blitt identifisert av konvensjonell biopsi alene. Dette har sammenheng med økende risikoklassifisering.

5.3 Risikoklassifisering

Vi mener at biopsi resultatene basert på risikoklassifiseringen reflekterer påliteligheten av mpMRI. Rud et al. (2012) har tall som beskriver forholdet mellom mpMRI og deteksjon av cancer med målrettet metode. Tallene er 11%, 27% og 91% ved lav-, medium- og høy mistenksomhet for prostatacancer. MpMRI er mest sensitiv dersom tumoren har høy grad for kreftsykdom.

Artiklene deler inn risiko for kreftsykdom i prostata fra lav-, middels/moderat- til høy risiko. Ved lav mistanke om prostatacancer var det mange pasienter som ble diagnostisert med kreft av den konvensjonelle metoden. Hele 40 % ble detektert for prostatacancer i forhold til målrettet biopsi som bare diagnostiserte 13 %. Konsekvensen av overdeteksjon, som flere av forskningsartiklene nevner, er overbehandling. Vi føler det er viktig å unngå unødvendig behandling for å redusere risiko for at pasienter i senere tid kan utvikle inkontinens og impotens. I tillegg kreves det flere ressurser og øker kostnadene, dersom flere pasienter som ikke nødvendigvis har høy-risiko for prostatakreft behandles. Vi mener at disse pasientgruppene bør bli satt på aktiv overvåkning, dersom det er lav-risiko som fremtrer på mpMRI. Ved å observere karakteristiske endringer for sykdommen på mpMRI, kan man tilby en ikke-invasiv metode for å følge sykdomsprogresjonen. Aktiv overvåkning er jevnlig

oppfølging av pasienten og reduserer antall ganger pasienten må gjennomgå biopsiundersøkelse. Dette kan bidra med å minske ubehag for pasient. I tillegg kan mpMRI brukes som et verktøy ved repetisjon av biopsi, slik at den utførende legen kan målrette biopsinålen på samme sted. MpMRI har vist seg å være pålitelig og egner seg til å brukes i tidlig utredning av pasienter før eventuell biopsi.

Pasienten bør utredes for prostatabiopsi dersom det forekommer moderat/høy risiko for kreftsykdom. Målrettet metode ved vevsprøvetaking er effektiv mot aggressive tumorer. Et forslag til intervensjon av prostata mistenkte pasienter er at de utredes med den konvensjonelle metoden dersom Gleason score er <6 og med målrettet metode dersom Gleason score er >7 .

Det viser seg at jo høyere mistanken er om cancer på MR, jo større avstand blir det mellom treffsikkerheten med konvensjonell metode sammenlignet med målrettet metode. Vi mener at fusjonering bør prioriteres ved medium-høy mistanke om kreft etter mpMRI undersøkelse, på grunn av den store forskjellen mellom metodene ved deteksjon av klinisk signifikant cancer.

Ved bruk av fusjonerings teknologien må man tenke på kostnadene. Siddiqui et al. (2013) nevner at teknologien i seg selv har generelle kostnader, men den største økningen av kostnadene kommer av at MR utføres på hver pasient. I følge Siddiqui et al. (2015) er det gjort en studie om relatert tema ved biopsi som gjennomføres i MR-gantry. Studien viste at når fordelene med forbedret risiko stratifikasjon ble vurdert, var den forventede kostnadene per pasient praktisk talt den samme. Vi mener at lignende studier innenfor MR/UL fusjonsbiopsi bør utføres.

På en annen side, nevner Fiard et al. (2013) at de ekstra kostnadene ved biopsi med hjelp av Urostation handler om den summen det krever for å skaffe stasjonen og 3D ultralyden. Fiard et al. (2013) nevner videre at denne kostnaden tilsvarer nesten samme pris som det gjør for et ultralydapparat med god kvalitet.

Vi mener at ved å ta stilling til nødvendigheten av MR undersøkelse før biopsi og defineringen av rollen til målrettet metode, kan også kostnadseffektiviteten ved disse prosedyrene vurderes. Vi er i en periode med økende helsekostnader og diskusjoner om overbehandling, så det å innføre og investere i et apparat som kan ha en stor kostnad er kanskje ikke gunstig. På en annen side kan målrettet metode redusere eventuell overbehandling som finner sted med bruk av konvensjonell metode.

5.4 Metodekritikk

I vår studie har vi brukt meta-analyser, og valgt å stole på utredningene deres. Dette kan være en faktor som gir studien vår mindre reliabilitet. I noen tilfeller har vi gått inn på de enkelte studiene i meta-analysene å dobbeltsjekket tall og utregninger, da det har vært store differanser.

Vi har ikke tatt hensyn til de ulike biopsi gruppene som; tidligere negativ biopsi, ikke tidligere biopsi og tidligere positiv biopsi. Dette er noe vi kunne gjort for å få et bedre svar på om målrettet metode er bedre enn konvensjonell metode, og når det eventuelt egner seg best. Vi valgte å ikke gjøre det da det var få artikler som baserte forskningen sin på disse kategoriene. Studiene i meta-analysene, samt de supplerende enkelte studiene har varierende pasientantall. Her kunne vi ha valgt ut studier med like tall, men dette var vanskelig da det er et begrenset antall vitenskaps artikler med like tall. Studier med høyere pasient antall ville gitt tall som er mer valide. Den ene studien (Rud *et al.* 2012) er en sponset studie. Vi har vært veldig kritisk til studiet, med tanke på bias.

Flere av de vitenskapelige artiklene er skrevet av de samme forfatterne, som kan bidra til at artiklene blir mindre pålitelige. Med våre søk var det vanskelig å finne artikler som ikke inkluderte de samme forfatterne.

De vitenskapelige artiklene vi har benyttet i studien vår er på engelsk. Dette har gitt oss noen språkproblemer, da artiklene inneholder et tungt faglig engelsk språk. Videre kan det føre til feiltolkninger fra vår side.

Vi kan ha gått glipp av relevante artikler, da vi har benyttet databasesøk som en metode for datainnsamling. Søkene kan ha vært for begrenset, og dermed ført til at vi ikke har fått med andre relevante artikler. Søkeresultatene kan også ha vært for store til at det har vært mulig å gått igjennom alt. I fare for å miste verdifull informasjon, mente vi at vi ikke kunne begrense søket med flere søkeord eller eksklusjonskriterier.

6.0 KONKLUSJON

Hvor effektiv målrettet biopsi med fusjonering av MR og ultralydveiledning er i forhold til standard systematisk TRUS biopsi, kommer an på deteksjonen av signifikante kreftceller. I tillegg kan fusjonsbiopsien unngå flere ikke signifikante kreftceller ved hjelp av multiparametrisk-MR.

Målrettede biopsier kan bidra med å minske antall uttak av vevsbiter og øke treffsikkerheten av signifikante kreftceller. Dette gir en viktig filterfunksjon for å unngå deteksjon av ikke signifikante sykdommer i prostata.

Dagens standard TRUS biopsi har utfordringer i å skille mellom dødelige eller ikke farlige former av kreftsykdommen. Fusjonering av MR- og ultralydveiledning for biopsi av prostata har vist seg gunstig ved deteksjon av prostatacancer med diagnostisk verdi. Den målrettede biopsimetoden er mer effektiv, med hensyn på deteksjon av kreftceller som er signifikante. Pasienten kan få en tilpasset behandlingsplan over diagnosen, slik at man unngår å overbehandle nærmest friske pasienter. Til tross for gode verdier i deteksjon av klinisk signifikante kreftceller, har målrettet metode begrensninger. Verdier viser lite forskjell i en helhetlig deteksjon av prostatacancer mellom målrettet og konvensjonell metode. Statistisk sett er det en signifikant forskjell, likevel er den så lite at man må veie det opp mot andre faktorer som økning i kostnad og pasientopplevelsen.

Dersom MR undersøkelsen viser medium eller høy risiko for prostatacancer, er den målrettede metoden mer effektiv enn den konvensjonelle metoden. Vi mener MR/UL fusjonering kan bli en standardisert prosedyre ved utredning av prostatacancer. Det bør forskes videre på de ulike fusjonsapparatene, for å finne ut hvilke som er mest effektive til diagnostisk anvendelse.

7.0 REFERANSELISTE

Abd-Alazeez, M., Kirkham, A., Ahmed, H.U., Arya, M., Anastasiadis, E., Charman, S.C. Freeman, A. og Emberton M. (2014) Performance of multi-parametric MRI in men at risk of prostate cancer prior to first biopsy: a paired validating cohort study using template prostate mapping biopsies as reference standard, *Prostate Cancer Prostatic Diseases*, 17(1), s. 40-46. doi: doi: 10.1038/pcan.2013.43

Bjurlin, M.A., Mendhiratta N., Wysock, J.S. og Taneja, S.S. (2016) Multiparametric MRI and targeted prostate biopsy: Improvements in cancer detection, localization, and risk assessment, *Central European Journal Of Urology*, 69(1), s.9-18. doi: 10.5173/cej.2016.734

Brennhovd, B. og Iversen, J.R. (2016) *Prostatakreft*. Tilgjengelig fra: <http://oncolex.no/Prostata> (Hentet: 10. desember 2016).

Delongchamps, N.B., Peyromaure, M., Schull, A., Beuvon, F., Bouzza, N., Flam, T., Zerbib, M., Muradyan, N., Legman, P. og Cornud, F. (2013) Prebiopsy Magnetic Resonance Imaging and Prostate Cancer Detection: Comparison of Random and Targeted Biopsies, *The Journal of Urology*, 189(2), s. 493-499. doi: 10.1016/j.juro.2012.08.195

Fiard, G., Hohn, N., Descotes J.L., Rambeaud, J.J., Troccaz, J. og Long, J.A. (2013) Targeted MRI-guided Prostate Biopsies for the Detection of Prostate Cancer: Initial Clinical Experience With Real-time 3-Dimensional Transrectal Ultrasound Guidance and Magnetic Resonance/Transrectal Ultrasound Image Fusion, *Urology*, 81(6), s. 1372-1378. doi: 10.1016/j.urology.2013.02.022

Ghai, S. og Haider, M.A. (2015) Multiparametric-MRI in diagnosis of prostate cancer, *Indian Journal of Urology: IJU: Journal of the Urological Society of India*, 31(3), s. 194-201. doi: 10.4103/0970-1591.159606.

Nilsen, K.L., Haug, E.S., Müller, C., Knutsen, T., Størkersen, Ø., Kvåle, R., Gjelsvik, Y. M. og Johannesen, T.B. (2016) *Årsrapport fra Nasjonalt kvalitetsregister for prostatakreft for 2015*. Tilgjengelig fra: (Hentet: 28. april 2017)

Lie, K.A (2016) *Histologi ved prostatakreft*. Tilgjengelig fra: <http://oncolex.no/Prostata/Bakgrunn/Histologi> (Hentet: 24. februar 2017)

MEDCALC (1993-2017). Tilgjengelig fra: https://www.medcalc.org/calc/relative_risk.php (Hentet: 02. mai 2017)

Mediesenteret, Høgskolen i Bergen (2012) *PICO*. Tilgjengelig fra: <http://kunnskapsbasertpraksis.no/sporsmalsformulering/pico/> (Hentet: 29. mars 2017)

Mendhiratta, N., Rosentrantz, A.B., Meng, X., Wysock, J.S., Fenstermaker, M., Huang, R., Deng, F.M., Melamed, J., Zhou, M. og Huang, W.C. (2015) Magnetic Resonance imaging-Ultrasound Fusion Targeted Prostate Biopsy in a Consecutive Cohort of Men with No Previous Biopsy: Reduction of Over Detection through Improved Risk Stratification, *The Journal of Urology*, 194(6), s. 1601-1606. doi: 10.1016/j.juro.2015.06.078

Meng, X., Rosenkrantz., Mendhiratta, N., Fenstermaker, M., Huang, R., Wysock, J.S., Bjurlin, M., Marshall, S., Deng, F.M., Zhou, M., Melamed, J., Huang, W.C., Lopor, H., og Taneja (2015) Relationship of Pre-biopsy Multiparametric MRI and Biopsy Indication with MRI-US Fusion-Targeted Prostate Biopsy Outcomes, *European Urology*, 69(3), s. 512-517. doi: 10.1016/j.eururo.2015.06.005

Mozer, P., Rouprêt, M., Le Cossec, C., Granger, B., Comperat, E., de Gorski, A., Cussenot, O. og Renard-Penna, R (2014) First round of targeted biopsies using magnetic resonance imaging/ultrasonography fusion compared with conventional transrectal ultrasonography-guided biopsies for the diagnosis of localised prostate cancer, *BJU International*, 115(1), s. 50-57. doi: 10.1111/bju.12690

Rastinehad, A.R., Turkbey, B., Salami, S.S., Yaskiv, O., George, A.K., Fakhoury, M., Beecher, K., Vira, M.A., Kavoussi, L.R., Siegel, D.N. og Villani, R. (2014) Improving Detection of Clinically Significant Prostate Cancer: Magnetic Resonance Imaging/Transrectal Ultrasound Fusion Guided Prostate Biopsy, *The journal of Urology*, 191(6), s.1749-1754. doi: 10.1016/j.juro.2013.12.007

Rud, E., Baco, E. og Eggesbø, H.B (2012) MRI and Ultrasound-guided Prostate Biopsy Using Sift Image Fusion, *International Journal of Cancer Research and Treatment*, 32(8), s. 3383-3389. Tilgjengelig fra: <http://ar.iijournals.org/content/32/8/3383.long> (Hentet: 18. april 2017)

Schoots, I.G., Roobol, M.J., Nieboer, D., Bangma, C.H., Steyerberg, E.W. og Hunink, M.G.M. (2014) Magnetic Resonance Imaging-targeted Biopsy May Enhance the Diagnostic Accuracy of Significant Prostate Cancer Detection Compared to Standard Transrectal Ultrasound-guided Biopsy: A Systematic Review and Meta-analysis, *European Association of Urology*, 68(3), s. 438-450. doi: 10.1016/j.eururo.2014.11.037

Sonn, G.A., Margolis, D.J. og Marks, L.S. (2014) Target detection: Magnetic resonance imaging-ultrasound fusion-guided prostate biopsy, *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*, 34(7), s. 903-911. doi: 10.1016/j.urolonc.2013.08.006

Sonn, G.A., Natarajan, S., Margolis, D.J.A., MacAiren, M., Lieu, P., Huang, J., Dorey, F.J. og Marks, L.S (2013) Targeted Biopsy in the Detection of Prostate Cancer Using an Office Based Magnetic Resonance Ultrasound Fusion Device, *The Journal of Urology*, 189(1), s. 86-92. doi: 10.1016/j.juro.2012.08.095

Tveter, K og Wahlqvist, R (2016) *Prostatakraft*. Tilgjengelige fra: <https://sml.sn.no/prostatakraft> (Hentet: 24. februar 2017).

Tyson, M.D., Arora, S.S., Scarpato, K.R. og Barocas, D. (2016) Magnetic resonance-ultrasound fusion prostate biopsy in the diagnosis of prostate cancer, *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*, 34(7), s. 326-332. doi: 10.1016/j.urolonc.2016.03.005

Wu, J., Ji, A., Xie, B., Wang, X., Zhu, Y., Wang, J., Yu, Y., Zheng, X., Liu, B. og Xie, L. (2015) Is magnetic resonance/ultrasound fusion prostate biopsy better than systematic prostate biopsy? an updated meta- and trial sequential analysis, *Oncotarget: open access impact journal*, 6(41), s. 43571-43580. doi: 10.18632/oncotarget.6201

Vedlegg 1.

PICO	Utdypning	Søkeord
<p>P: Pasient/Problem</p> <p>Hvilken pasientgruppe eller populasjon dreier det seg om?</p>	<p>Menn på 50-67 år med mistanke om prostatacancer. Risikofaktorer som forhøyet PSA, unormal endring ved rektal undersøkelse eller funn på mpMRI.</p>	<p>Prostate cancer, cancer detection</p>
<p>I: Intervention</p> <p>Hva er det med denne pasientgruppen som du er interessert i?</p> <p>Er det et tiltak som er iverksatt?</p>	<p>Histologisk prøve som gir kandidatene en riktig diagnose. Standard TRUS biopsi har begrensninger. Dårlig deteksjonsrate, med funn av ubetydelige cancer og bommer på klinisk signifikant cancer.</p> <p>En forbedret avbildnings modalitet enn ultralyd. mpMRI som et tiltak i visualisering av klinisk signifikant tumor.</p> <p>Bruk av PI-RADS og NIH ved stratifisering.</p>	<p>MRI, TRUS, fusion, ultrasound, biopsi, mpMRI, risk</p>
<p>C: Comparison</p> <p>Ønsker du å sammenligne to typer tiltak? i så fall skal det andre tiltaket stå her (f.eks. dagens praksis).</p>	<p>Dagens praksis versus fusjonering av to modaliteter, mpMRI og ultralyd.</p>	<p>Magnetic resonance, ultrasound, systematic biopsy, targeted biopsy, fusion</p>
<p>O: Outcome</p> <p>Hvilke endepunkter/utfall er du interessert i?</p>	<p>Interessert i om risiko kandidater for prostatacancer har bedre utbytte av fusjoneringsmetoden. Tilsvarende at vevsprøven fra biopsi har klinisk signifikant verdi.</p>	

Vedlegg 2.

Helhetlig deteksjon av prostatacancer

Årstall	Studie	Type studie	KM	Antall pas. KM	MM	Antall pas. MM	% KM	% MM	RR
15	Meng m.fl. (2015)	Kohort	240	601	234	601	40%	39%	0,975
15	Mendhiratta m.fl. (2015)	Kohort	69	382	92	382	18%	24%	1,333
14	Mozer m.fl. (2014)	Prospektiv	87	152	82	152	57%	54%	0,943
15	Salami m.fl. (2015)	Prospektiv	68	140	73	140	49%	52%	1,074
15	Siddiqui m.fl. (2015)	Kohort	469	1003	461	1003	47%	46%	0,983
13	Sonn m.fl. (2013)	Prospektiv	75	171	60	171	44%	35%	0,800
13	Rastinehad m.fl. (2013)	Kohort	51	105	54	105	49%	51%	1,059
13	Kuru m.fl. (2013)	Kohort	175	347	128	253	50%	51%	1,003
12	Delongchamps m.fl. (2012)	Prospektiv	60	131	64	131	46%	49%	1,067
12	Delongchamps m.fl. (2012)	Prospektiv	44	133	63	133	33%	47%	1,432
13	Fiard m.fl. (2013)	Prospektiv	13	30	11	20	43%	55%	1,269
13	Sonn m.fl. (2013)	Kohort	29	105	25	105	28%	24%	0,862
12	Rud m.fl. (2012)	Sponset retrospektiv	6	42	54	80	14%	68%	4,725
15	Baco m.fl. (2015)	Randomisert kontr.	48	89	51	86	54%	59%	1,100
15	Gorski m.fl. (2015)	Kohort	129	232	126	232	56%	54%	0,977
13	Puech m.fl. (2013)	Kohort	55	95	66	95	58%	69%	1,200
12	Vourganti m.fl. (2012)	Kohort	54	195	59	195	28%	30%	1,093
10	Miyagawa m.fl. (2010)	Kohort	34	85	45	85	40%	53%	1,324
15	Borkowetz m.fl. (2015)	Kohort	91	263	116	263	35%	44%	1,275
15	Junker m.fl. (2015)	Kohort	18	50	23	50	36%	46%	1,278
15	Ukimura m.fl. (2015)	Kohort	52	127	78	127	41%	61%	1,500
16	Jelidi m.fl. (2016)	Prospektiv	16	130	87	130	12%	67%	5,438
16	Mariotti m.fl. (2016)	Retrospektiv	202	389	182	389	52%	47%	0,901
	TOTALT		2085	4997	2234	4928	42%	45%	1,086

Vedlegg 3.

Deteksjon av klinisk signifikant tumor fra biopsiene

	Konvensjonell metode	Mårettet metode
Meng m.fl. (2015)	19%	26%
Mendhiratta m.fl. (2015)	9%	16%
Mozer m.fl. (2014)	37%	43%
Salami m.fl. (2015)	31%	48%
Siddiqui m.fl. (2015)	12%	17%
Sonn m.fl. (2013)	12%	13%
Rastinehad m.fl. (2013)	32%	45%
Kuru m.fl. (2013)	38%	41%
Fiard m.fl. (2013)	33%	50%
Sonn m.fl. (2013)	15%	22%
Rud m.fl. (2012)	5%	46%