

# Molekylärdiagnostiska test för män med ökad sannolikhet för prostatacancer

SBU ALERT-RAPPORT NR 2011-06 • 2011-09-14 • WWW.SBU.SE/ALERT



## Sammanfattning och slutsatser

### SBU:s bedömning av kunskapsläget

Många män låter på eget initiativ undersöka koncentrationen av prostataspecifikt antigen (PSA) i blodet. Hög PSA-koncentration tyder på ökad sannolikhet för cancer. Män med ökad sannolikhet utreds ofta vidare med vävnadsprovtagning från prostatakörteln (invasiv prostatabiopsi). Prostatabiopsi kan leda till komplikationer, och därför bör onödiga undersökningar undvikas. Lätt till måttligt förhöjd PSA-koncentration är ett svårtolkat resultat, och det är ofta oklart om biopsi är nödvändigt. För att undvika onödiga biopsier behövs nya, kompletterande test för att bättre avgöra vilka av de män som har lätt till måttligt förhöjd PSA-koncentration som behöver utredas vidare.

Denna rapport utvärderar den diagnostiska tillförlitligheten hos tre nya molekylära urintest: uPCA3, TMPRSS2:ERG samt me-GSTP1, när dessa används som tillägg till tidigare utfört PSA-test eller ändtarmsundersökning, vid utredning av prostatacancer. Rapporten belyser inte screening för prostatacancer eller nyttan av att behandla prostatacancer. Vi har inte heller utvärderat de nya testens eventuella betydelse för bedömning av hur allvarlig sjukdomen är, sjukdomsprognos eller val av behandling.

- För män med ökad sannolikhet för prostatacancer, enligt PSA-test eller ändtarmsundersökning, ökar den diagnostiska tillförlitligheten något då uPCA3-testet läggs till. Ju högre uPCA3-värde, desto högre är sannolikheten för cancer. Ett uPCA3-resultat över tröskelvärdet innebär en något stärkt misstanke om prostatacancer. För vissa, annars svårbedömda, patienter skulle testet därför kunna bidra till en tidigare biopsi och en tidigare diagnos. uPCA3-testet kan dock inte utesluta prostatacancer hos män med ökad sannolikhet för sjukdomen. Tillförlitligheten hos uPCA3-testet är lika oavsett om mannen tidigare har biopserats med negativt resultat eller aldrig tidigare har biopserats.

- Att lägga till uPCA3-testet för att avgöra vilka patienter som bör biopseras medför en högre totalkostnad än direkt prostatabiopsi av alla män med ökad sannolikhet för prostatacancer enligt PSA-prov eller ändtarmsundersökning.
- uPCA3-testets betydelse för vidare utredning samt påverkan på sjukdomsförlopp och död bör utvärderas i kliniska studier. För att kunna bedöma uPCA3-testets patientnytta i klinisk rutin behövs bättre kunskap om värdet av den extra information som testsvaret ger i relation till andra riskfaktorer, exempelvis PSA-koncentration, ålder, ändtarmsundersökning och resultat av tidigare biopsier.
- Det vetenskapliga underlaget räcker inte för att bedöma den diagnostiska tillförlitligheten av urintesten TMPRSS2:ERG och me-GSTP1. Fler studier behövs.

### Metod och målgrupp

Prostatacancer är den vanligaste cancersjukdomen hos svenska män med över 10 000 nya fall per år. Av dem som får diagnosen dör ungefär var fjärde av sin sjukdom. En tidig diagnos av prostatacancer, i ett skede då sjukdomen varken ger symtom eller går att upptäcka vid kroppsundersökning, kan vara till nytta. Men, tidig diagnostik kommer emellertid också att medföra ett stort antal kirurgiska ingrepp utan nytta för patienten och med risk för negativa effekter.

Idag låter många män på eget initiativ undersöka sin sannolikhet för prostatacancer utan att de har någon egentlig misstanke om sjukdom. Detta kallas ibland för "vild screening". Mannens sannolikhet för prostatacancer uppskattas då med hjälp av bl a mätning av PSA-koncentrationen i blodet och/eller ändtarmsundersökning. PSA-koncentrationen har ett samband med storleken på prostata och ökar vid prostatacancer. Men PSA-koncen-

trationen påverkas även av annat än cancer och PSA-testet ger därför osäkra besked, särskilt vid lätt till måttligt förhöjda nivåer. För män med PSA-koncentration i den så kallade "gråzonen", 3–10 nanogram per milliliter, baseras beslut om vidare utredning på ytterligare faktorer som ålder, förväntad livslängd, ärftlighet, etnicitet, eventuella symtom, resultat från ändtarmsundersökning, eventuella resultat från tidigare biopsier, kvoten av fritt och bundet PSA i blod samt förändring av PSA-koncentrationen över tid. Trots tillägg av dessa faktorer är det svårt att bedöma risken för många av dessa män. Det finns ett behov av att bättre kunna identifiera vilka som löper störst risk att utveckla kliniskt betydelsefull cancer och som därmed behöver utredas vidare med vävnadsprovtagning direkt från prostatakörteln (invasiv prostatabiopsi).

Referensmetoden för att diagnostisera prostatacancer är idag prostatabiopsi. Metoden har hög specificitet<sup>1</sup>, vilket betyder att undersökningen mycket sällan tyder på en tumör hos friska män. Undersökning av vävnadsprov från en prostatatumör ger även viss information om den eventuella sjukdomens svårighetsgrad och vägledning för hur den ska behandlas. Det är dock ofta oklart om den identifierade tumören kräver intensiv behandling med kirurgi eller strålning, som i sig medför risker och obehag, eller om den faktiskt är ofarlig. Prostatabiopsier har dessutom begränsad sensitivitet<sup>2</sup> och det finns en risk att missa tumörer. Många upplever prostatabiopsier som obehagliga och smärtsamma. Ingreppet medför också en risk för komplikationer som blödning och infektion.

En särskilt intressant målgrupp för bättre testmetoder är de män som har förhöjd PSA-koncentration men där en eller flera biopsiomgångar inte kunnat påvisa någon tumör. Till följd av biopsimetodens risk att missa tumörer tillhör dessa män fortfarande riskgruppen för prostatacancer. Det är oklart hur man ska följa dessa män med PSA-test och ytterligare biopsier.

Sammantaget medför dagens frivilliga undersökning av prostatahälsan att många patienter utsätts för både prostatabiopsier och bortoperation av prostatakörteln till nytta endast för ett fåtal patienter. Det är önskvärt att undvika onödiga prostatabiopsier, och det behövs också bättre metoder för att identifiera vilka av de tumörer som faktiskt identifieras som kräver behandling.

Under senare år har det utvecklats flera molekyलगенетiska test för prostatacancer: urinalys av genuttrycket för PCA3 och TMPRSS2:ERG samt för metyleringsgrad av GSTP1 (me-GSTP1). Mängden av dessa genproduk-

ter i urin har i flera studier visats ha ett samband med sannolikheten för prostatacancer. Testen genomförs på urinprov som tas i samband med ändtarmsundersökning och är icke-invasiva, snabba och enkla för patienten. Provmaterialet måste hanteras enligt särskilda protokoll men analyserna sköts på centrallaboratorier. För analys av genuttrycket för PCA3 i urin har Gen-Probe utvecklat ett test med ett rekommenderat tröskelvärde på 35. Sannolikheten för prostatacancer anses dock som större ju högre testresultat som uppmäts. Övriga test finns ännu inte i kommersiellt bruk.

Förhoppningen är att dessa nya test ska kunna användas för att avgöra vilka av de patienter med lätt till måttligt förhöjd PSA-koncentration som har ett verkligt behov av prostatabiopsi eller förnyad biopsi.

## Frågor

- Kan de nya molekyldiagnostiska urintesten, uPCA3, TMPRSS2:ERG respektive me-GSTP1, identifiera de män med lätt till måttligt förhöjd PSA-koncentration i blod som behöver fortsatt utredning med prostatabiopsi?
- Tillför tillägg med uPCA3-test någon diagnostisk tillförlitlighet utöver PSA-blodprov hos män med ökad sannolikhet för prostatacancer?
- Vad kostar testen? Är de kostnadseffektiva?

## Diagnostisk tillförlitlighet

Alla patienter som deltog i de studier som vi har granskat hade ökad sannolikhet för prostatacancer enligt PSA-blodprov eller ändtarmsundersökning. Referenstest har varit minst åtta mellannålsbiopsier av prostata. Majoriteten av de inkluderade studierna har använt ett kommersiellt test från Gen-Probe, med ett tröskelvärde för positivt<sup>3</sup> eller negativt<sup>4</sup> svar vid 35.

- uPCA3-testet har en sensitivitet på 57 procent (95% KI<sup>5</sup>, 54 till 59), jämfört med prostatabiopsi (måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○). Det innebär att testet missade nästan hälften av de män där prostatacancer identifierades vid biopsi.
- uPCA3-testet har en specificitet på 74 procent (95% KI, 72 till 75) jämfört med prostatabiopsi (måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○). Det innebär att 74 procent av männen som inte uppvisade tumörer vid biopsi hade negativa PCA3-resultat.

<sup>1</sup> Andelen friska som friskförklaras av testet.

<sup>2</sup> Andelen sjuka som identifieras av testet.

<sup>3</sup> Positivt testsvar indikerar sjukdom.

<sup>4</sup> Negativt testsvar indikerar frånvaro av sjukdom.

<sup>5</sup> Konfidensintervall.

- I de studier som har inkluderats i denna översikt betyder ett positivt uPCA3-resultat att sannolikheten för sjukdom hade ökat från 31 till 50 procent (PPV<sup>6</sup>). Ett negativt uPCA3-resultat betydde att sannolikheten hade minskat från 31 till 21 procent (då NPV<sup>7</sup> är 79 procent). Förändringen i sannolikhet för sjukdom mellan före och efter uPCA3-testet är liten, men kan ha viss betydelse vid ett positivt resultat.
- Enligt de inkluderade studierna har uPCA3-testet samma diagnostiska tillförlitlighet hos män som biopseras om efter tidigare negativ biopsi, som hos män som biopseras för första gången eller där gruppen är blandad.
- Vid en indirekt jämförelse mellan enbart PSA-testet och uPCA3-testet som tillägg till PSA-testet hade kombinationen något högre diagnostisk tillförlitlighet mätt som ytan under ROC-kurvan<sup>8</sup>. Resultatet gäller enbart män med ökad sannolikhet för prostatacancer enligt PSA-prov eller ändtarmsundersökning.

<sup>6</sup> Positivt prediktivt värde. Andelen av dem med positivt test som är sjuka.

<sup>7</sup> Negativt prediktivt värde. Andelen av dem med negativt test som är friska.

<sup>8</sup> "Receiver operating characteristic", en grafisk redovisning av testmetodens prestanda.

- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt (⊕○○○) för att bedöma den diagnostiska tillförlitligheten av urintesten TMPRSS2:ERG och me-GSTP1.

### Ekonomiska aspekter

- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt (⊕○○○) för att dra någon säker slutsats om uPCA3-testets kostnadseffektivitet.

I Sverige kostar ett uPCA3-test ungefär 85 procent av det som en omgång prostatabiopsier kostar. Tillägg av uPCA3-test för urval av vilka patienter som bör biopseras medför en högre totalkostnad än direkt prostatabiopsi av hela riskgruppen.

#### Gradering av styrkan i det vetenskapliga underlaget som en slutsats grundas på görs i fyra nivåer:

Starkt vetenskapligt underlag (⊕⊕⊕⊕). Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet utan försvagande faktorer vid en samlad bedömning.

Måttligt starkt vetenskapligt underlag (⊕⊕⊕○). Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet med förekomst av enstaka försvagande faktorer vid en samlad bedömning.

Begränsat vetenskapligt underlag (⊕⊕○○). Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet med försvagande faktorer vid en samlad bedömning.

Otillräckligt vetenskapligt underlag (⊕○○○). När vetenskapligt underlag saknas, tillgängliga studier har låg kvalitet eller där studier av likartad kvalitet är motsägande anges det vetenskapliga underlaget som otillräckligt.

## Molekylärdiagnostiska test för män med ökad sannolikhet för prostatacancer

### Projektgrupp

- **Anders Bjartell**, professor, överläkare, Skånes universitetssjukhus, Malmö
- **Jan-Erik Damber**, professor, överläkare, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg
- **Susanna Kjellander**, projektledare, SBU, kjellander@sbu.se
- Övriga medverkande från SBU: Ingegerd Mejäre, diagnostikresurs, Anders Norlund, hälsoekonom, Karin Rydin, biträdande projektledare och litteratursökare, Lena Wallgren, projektassistent

### Granskare

- **Sven-Olof Andersson**, docent, överläkare, Universitetssjukhuset, Örebro
- **Ola Bratt**, docent, överläkare, Helsingborgs lasarett, Helsingborg
- **Elvar Theodorsson**, professor, Universitetssjukhuset, Linköping

### Problembeskrivning

Prostatacancer är den vanligaste cancersjukdomen hos svenska män med över 10 000 nya fall inrapporterade 2009 [1]. Detta innebär att en svensk man har ungefär 16 procents risk att någon gång i livet få diagnosen prostatacancer. Sjukdomen är också den vanligaste cancerrelaterade dödsorsaken i Sverige. År 2007 dog 2 470 svenska män av prostatacancer. Detta innebär att livstidsrisken att dö av prostatacancer är ungefär 6 procent. Förhållandet mellan antalet som insjuknar och antalet som dör av sjukdomen är cirka 4:1, vilket betyder att de flesta män som får diagnosen prostatacancer sannolikt inte kommer att dö av denna sjukdom [1].

Orsakerna till prostatacancer är till stora delar okända. Sjukdomens prevalens ökar med stigande ålder och både ärftliga faktorer och livsstilsfaktorer är av betydelse [2]. Symtomgivande prostatacancer går sällan att bota. För att kunna minska dödligheten i prostatacancer måste i regel sjukdomen diagnostiseras i ett icke symtomatiskt skede. Helst bör diagnos ske innan tumören går att känna med fingret vid en ändtarmsundersökning. Tidig diagnostik har rapporterats minska dödligheten i prostatacancer med upp till 20 respektive 50 procent [3,4].

Incidensen av prostatacancer i Sverige har ökat med mer än fem gånger under de senaste 40–50 åren [1]. Samtidigt har dödstalen inte förändrats signifikant under denna period. En förklaring till den ökade incidensen är att medelåldern för män har stigit. En annan är förbättrade diagnostiska möjligheter och en ökad medvetenhet hos svenska män att kontrollera sin prostatahälsa. Blodprovet PSA (prostata-specifikt antigen) introducerades i Sverige i början av 1990-talet (se avsnittet "Relation till andra metoder"). Risken för prostatacancer ökar med PSA-koncentrationen i blodet. Lätt förhöjd PSA-koncentration kan även bero på t ex godartad prostataförstoring eller infektion i urinvägarna.

För att avgöra om en förhöjd PSA-koncentration orsakas av prostatacancer måste patienten genomgå vävnadsprovtagning från prostata, en mellannålsbiopsi (se avsnittet "Relation till andra metoder"). I Sverige och internationellt föreligger enighet om att män med en PSA-koncentration högre än cirka 3–4 ng/ml ska utredas med biopsier. Vid en prostatabiopsi bör mellan 8 och 12 prov tas systematiskt från olika delar av prostata, enligt Socialstyrelsens rekommendationer. Prostatabiopsi upplevs vanligen som en besvärlig och smärtsam undersökning som även kan leda till komplikationer (se avsnittet "Relation till andra metoder"). Dessutom har prostatabiopsi låg sensitivitet vid måttligt förhöjd PSA-koncentration.

PSA-provet tillsammans med biopsi har möjliggjort diagnos av prostatacancer i ett tidigt skede. För många kan den tidiga diagnosen betyda bot med kirurgi eller strålbehandling. I ett stort antal av dessa fall kommer man dock att "bota" prostatacancer som inte skulle ha metastaserat och lett till kliniska symtom. Introduktionen av PSA-testet mottogs initialt med mycket stor entusiasm, men debatten om införandet av massundersökningar (allmän screening) av män pågår fortfarande [4–6].

Oupptäckt prostatacancer i form av en morfologisk<sup>9</sup> förändring i prostatakörteln är vanlig och ofta ofarlig. Enligt undersökningar efter döden har män som dör av andra skäl än prostatacancer mycket ofta även tumörer i prostata [7]. En liten prostatacancer finns hos cirka 50 procent av amerikanska män över 70 år. Vanligen blir en prostatacancer oupptäckt livet igenom och vållar inte några bekymmer under mannens livstid. Vid biopsi identifieras

<sup>9</sup> Mikroskopiskt synlig cellförändring.

många män med prostatacancer som inte är kliniskt betydelsefull. För att upptäcka en farlig, behandlingskrävande prostatacancer kommer därför många friska män att genomgå prostatabiopsi i onödan. Undersökningarna leder också till att män som skulle ha levt hela sitt liv utan symtom på prostatacancer får ett cancerbesked och kanske behandling med bestående biverkningar som följd (så kallad överdiagnostik och överbehandling).

Om man inte identifierat någon prostatacancer vid biopsi måste patienter med förhöjd PSA-koncentration följas i fortsättningen för att eventuellt senare genomgå ny biopsi. Detta är särskilt viktigt om PSA-koncentrationen

fortsätter att stiga. En PSA-stegring medför därför en långvarig uppföljning, oro för patienten och i flera fall upprepade vävnadsprovtagningar. Dessa upprepade biopsier är besvärligt för patienten och även kostnadsdrivande.

Sammantaget är det av största betydelse att hitta nya metoder som på ett ännu bättre sätt än PSA-testet kan förutsäga utfallet av en prostatabiopsi och – om möjligt – risken att utveckla metastaserande prostatacancer. Några test som har föreslagits är urinalys av genuttrycket för PCA3, TMPRSS2:ERG samt metylering av GSTP1. Uttrycket av dessa gener har i flera studier visats vara korrelerat till prostatacancer. Testen baseras på molekylärbioologisk analys av mängden RNA respektive analys av metyleringsstatus i de prostataceller som utsöndras med urin efter prostatamassage. Testen är icke-invasiva, snabba och enkla för patienten. Provmaterialet måste hanteras enligt särskilda protokoll men analyserna sköts på centrallaboratorier.

Förhoppningen är att dessa nya test ska kunna användas för att välja ut vilka av de patienter med lätt till måttligt förhöjda PSA-värden som har ett verkligt behov av första-gångsbiopsi eller ombiopsi av prostatan.

### Frågor och avgränsningar

- Kan de nya molekylärdiagnostiska urintesten, uPCA3, TMPRSS2:ERG respektive me-GSTP1, identifiera de män med lätt till måttligt förhöjd PSA-koncentration i blod som behöver fortsatt utredning med prostatabiopsi?
- Tillför tillägg med uPCA3-test någon diagnostisk tillförlitlighet utöver PSA-blodprov hos män med ökad sannolikhet för prostatacancer?
- Vad kostar testen? Är de kostnadseffektiva?

Vi har inkluderat studier som utvärderar tillförlitligheten av de molekylärdiagnostiska testen uPCA3, TMPRSS2:ERG eller metylering av GSTP1 jämfört med prostatabiopsi för att diagnostisera prostatacancer. Inkluderade studier omfattar män som har ökad sannolikhet för prostatacancer pga förhöjd PSA-koncentration eller misstänkta fynd vid ändtarmsundersökning. Inkluderade studier omfattar män inför förstagångs- eller ombiopsi. I alla studier har man använt minst åtta mellannålsbiopsier som referensstandard. Alla, eller ett randomiserat urval av patienterna, har undersökts med både det molekylärdiagnostiska testet och referensstandarden inom en period av sex månader. Något krav på studiestorlek har inte ställts.

Översikten berör inte populationsscreening med PSA-testet. Inte heller belyses testens betydelse för prognos

### Faktaruta 1 Definitioner.

#### Sensitivitet

Andelen sjuka som identifieras av testet.

#### Specificitet

Andelen friska som friskförklaras av testet.

#### PPV

Positivt prediktivt värde. Andelen av dem med positivt test som är sjuka.

#### NPV

Negativt prediktivt värde. Andelen av dem med negativt test som är friska.

#### LR+

Sensitivitet/(1-specificitet), beskriver hur mycket sannolikheten ökar vid ett positivt test.

#### LR–

(1-sensitivitet)/specificitet, beskriver hur mycket sannolikheten minskar vid ett negativt test.

#### ROC

"Receiver operating characteristic", en grafisk redovisning av testmetoders prestanda. ROC anger sambandet mellan testmetodens sensitivitet och andel falskt positiva (1-specificitet). Genom att plotta sensitivitet gentemot 1-specificitet för varje tröskelvärde och sedan förbinda punkterna får man en så kallad ROC-kurva.

#### ROC-AUC

Arean under ROC-kurvan är ett sammantaget mått på testets prestanda och är lika med sannolikheten att en slumpmässigt vald person med sjukdomen har ett högre värde än en slumpmässigt vald person utan sjukdomen.

eller val av behandling. Vi har inte heller utvärderat nytan av att behandla prostatacancer.

### Beskrivning av de utvärderade metoderna

Urintest har föreslagits som ett kompletterande tillägg till PSA-blodprov för att identifiera de patienter som har ett verkligt behov av prostatabiopsi. Urintest är icke-invasiva, men för ökad säkerhet rekommenderas provtagning i samband med ändtarmsundersökning.

#### uPCA3

I uPCA3-testet mäts nivån av mRNA som uttrycks från PCA3-genen. PCA3-uttrycket är ökat i 95 procent av prostatatumörerna jämfört med godartad prostatavävnad [8], och PCA3-genen har därför föreslagits som en specifik urinmarkör för prostatacancer [9]. Eftersom PCA3-genen inte producerar något protein, utvecklades en RT-PCR<sup>10</sup>-baserad analysmetod för att mäta mängden PCA3-mRNA i förhållande till PSA-mRNA i samma urinprov [10]. Närvaron av PSA-mRNA visar att celler från prostata finns i provet. En kommersiellt tillgänglig metod (först kallad Aptima, men senare ProgenSA, Gen-Probe Inc. San Diego, CA) har använts i de senaste årens studier [11]. Hur uPCA3-testet ska tolkas är fortfarande något oklart och omdiskuterat. Ju högre värde, desto större sannolikhet att ha prostatacancer. Värden under 35 har rapporterats tala emot prostatacancer.

Om det kommersiella ProgenSA-testet ska rekommenderas vid utredning av prostatacancer har utvärderats i flera aktuella översikter. Det finska institutet för hälsa och välfärd (Finnish Office for Health Technology Assessment, FinOhta) drog slutsatsen att det inte fanns tillräckligt med vetenskapligt underlag för att rekommendera testet. I kombination med andra diagnostiska metoder kan dock uPCA3-test tillföra diagnostisk information och bedöma tumörens aggressivitet [12]. I en spansk systematisk litteraturoversikt rapporterades en metaanalys av 14 artiklar. Översikten drog slutsatsen att testet har acceptabel diagnostisk tillförlitlighet vid prostatacancer [13]. I de europeiska riktlinjerna för diagnostik och behandling av prostatacancer anges att uPCA3-testet kan ha ett värde inför beslut om eventuell ombiopsi hos patienter där misstanke om prostatacancer kvarstår (PSA >3 ng/ml och/eller oklart fynd vid ändtarmsundersökning) [14].

#### TMPRSS2:ERG

Uttryck av fusionsgen TMPRSS2:ERG [15] leder till bildandet av ett fusionsprotein bestående av en kombination av ett enzym (TMPRSS2) samt ett onkoprotein (ERG). TMPRSS2 är ett vanligt enzym i normal prostata-

vävnad medan ERG ofta produceras i tumörvävnad. TMPRSS2:ERG bildas specifikt av prostatacancer celler och finns i cirka 50 procent av alla prostatatumörer. Fusionsproteinet antas ha betydelse för utveckling och tillväxt av prostatatumörer [16]. Det finns dock relativt få vetenskapliga artiklar publicerade om analys av TMPRSS2:ERG i just urinprov.

#### Metylering av GSTP1

Hypermetylering av promotorregionen av en gen är ett vanligt fenomen i tumörceller. Tillståndet leder till att mindre genprodukt bildas. Hypermetylering av promotorregionen för Glutathione-S-transferase P 1 (GSTP1) är vanligt förekommande i prostatacancer [17]. Tidiga studier har föreslagit att GSTP1-hypermetylering i urinprov kan vara ett bra diagnostiskt test för prostatacancer, men senare studier har visat varierande resultat [18]. Det finns även rapporter om kombinationstest för prostatacancer där GSTP1-hypermetylering ingår, men hittills finns inga kommersiellt tillgängliga test att tillgå [18].

#### Målgrupp

Den största målgruppen för de nya molekyldiagnostiska testen är de patienter där man funnit lätt till måttligt förhöjd PSA-koncentration i ett blodprov (3–10 ng/ml). Idag rekommenderar Socialstyrelsen att dessa män genomgår prostatabiopsi [19]. Graden av misstanke om prostatacancer och beslut om vidare utredning beror dock av flera faktorer än enbart PSA-koncentrationen i blodet. Aktuella prediktionsmodeller inkluderar även ålder och förväntad livslängd, livsstilsfaktorer, ärftlighet, etnicitet, eventuella symtom, om man gör misstänkta fynd vid ändtarmsundersökning, kvoten av fritt och bundet PSA i blodet, förändring av PSA-koncentration över tid samt resultat av eventuella tidigare biopsier. Beslut om biopsi fattas tillsammans med patienten efter information om den sammanvägda bedömningen av sannolikheten för prostatacancer och om det kan bli aktuellt med behandling i syfte att bota sjukdomen om cancer påvisas.

Förstagångsbiopsi av män i riskgruppen visar förekomst av prostatacancer i cirka 30 procent av fallen. Ofta är dock biopsierna negativa, dvs man kan inte påvisa någon cancer. Sensitiviteten hos prostatabiopsi är begränsad vid låg till måttlig PSA-koncentration i blod (se avsnittet "Relation till andra metoder"). Misstanke om prostatacancer kvarstår därför om man har fortsatt förhöjd PSA-koncentration efter att man uteslutit andra orsaker såsom godartad prostatahypertrofi (BPH) och infektioner. PSA-provet tas då om vid upprepade tillfällen efter det primära biopsitillfället. Om PSA fortsätter att stiga eller kvarstår på en hög nivå, behöver patienten ibland genomgå ytterligare en biopsiomgång. Har PSA-koncentrationen inte sjunkit efter en omgång godartade biopsier är risken för fynd av behandlingskrävande cancer cirka 15–20 procent vid en

<sup>10</sup> "Reverse transcriptase PCR" = PCR med omvänd transkription. Molekylärbiologisk teknik för amplifiering och analys av mängden mRNA.

andra omgång prostatabiopsier. Under förutsättning att PSA-koncentrationen inte stiger ytterligare är sannolikheten för cancer betydligt lägre vid ytterligare biopsier (4–10% vid den tredje eller fjärde biopsiomgången hos patienter där PSA-värden mellan 3 och 10 ng/ml föreligger i kombination med normala fynd vid ändtarmsundersökning).

### Relation till andra metoder

PSA är ett proteinnedbrytande enzym som främst bildas i prostatakörteln. Vid prostataförstoring, prostatainflammation och cancer ökar antalet PSA-bildande epitelceller, vilket leder till ökat PSA-läckage ut i det extracellulära rummet. Cirka 80 procent av alla patienter med prostatacancer har förhöjd PSA-koncentration i blodet, men PSA-koncentrationen är dessutom förhöjd hos en stor andel patienter med BPH och akut bakteriell prostatainflammation. Därför förekommer lätt förhöjd PSA-koncentration vid både lokaliserad prostatacancer och vid BPH, medan kraftigt förhöjd nivå nästan enbart ses vid prostatacancer.

Mätning av PSA-koncentration i blodet har bristande specificitet vid lätt till måttligt förhöjda värden. Detta betyder att många män identifieras som riskpatienter, men att majoriteten av dem inte har prostatacancer. Vid en PSA-koncentration i blod på 3,1 ng/ml har man rapporterat att risken för prostatacancer är cirka 24 procent [14,20].

Idag är referensmetoden för att diagnostisera prostatacancer minst åtta ultraljudsledda mellannålsbiopsier från prostata. Metoden har hög specificitet, vilket betyder att den mycket sällan indikerar en tumör hos friska män. Patologläkarens bedömning av biopsierna (baserat på tumörcellernas växtmönster enligt Gleasongradering) ger även viss prognostisk och behandlingsstyrande information.

Prostatabiopsier upplevs vanligen som en besvärlig undersökning som ofta är smärtsam och kräver lokalbedövning. Ibland leder ingreppet även till biverkningar i form av blödningar eller behandlingskrävande infektioner. Allvarliga komplikationer som blodförgiftning förekommer, men är ovanliga (<1%), och enstaka dödsfall har rapporterats [14,21,22]. Därför ska alltid antibiotikaproxylax ges [23]. Ett annat viktigt problem är att man ibland finner mikroskopiska tumörer som inte bedöms vara kliniskt betydelsefulla (dvs indolenta) men som kräver noggrann uppföljning (så kallad aktiv monitorering). Den betydande överdiagnostik och överbehandling som föreligger bör reduceras.

Prostatabiopsier har låg sensitivitet för små tumörer, särskilt om man endast tar sex biopsier (sextantbiopsi) enligt tidigare rekommendation. Trots att det nu rekommenderas minst 8–10 biopsier finns en risk att missa tumörer,

framför allt sådana som finns i den centrala och främre delen av prostata. Man har beräknat att vid sextantbiopsi missar man cirka 20 procent av tumörer jämfört med så kallad utvidgad biopsi (10–20 biopsier beroende på storleken på prostata) [24]. Den allmänna rekommendationen från European Association of Urology (EAU) är 8–12 biopsier vid första provtagningstillfället [14].

Vid beslut om biopsi för män som har ett PSA-värde i den så kallade "gråzonen", 3–10 ng/ml, tas även hänsyn till ålder, ärftlighet, etnicitet, eventuella symtom, om prostatan är palpabel, kvoten av fritt och bundet PSA i blodet, förändring av PSA-nivå över tid samt resultat från eventuella tidigare biopsier. För diagnos av prostatacancer blir det allt vanligare att använda prediktionsmodeller, så kallade nomogram, med information om många olika faktorer. Den sammantagna diagnostiska tillförlitligheten har illustrerats i en europeisk multicenterstudie [25]. Med hjälp av ett nomogram omfattande ålder, ändtarmsundersökning, totalt och andel fritt PSA i blodet diagnostiserade man prostatacancer med 77 procents säkerhet (ROC-AUC 0,77). Vid förstagångsbiopsi togs i genomsnitt 11 biopsier och 41 procent av patienterna fick diagnosen prostatacancer.

Molekylärdiagnostiska urintest för prostatacancer har i första hand föreslagits som ett komplement till PSA-blodprov och övrig information om patienten inför beslut om prostatabiopsi. För män med ökad sannolikhet för prostatacancer har PCA3 utvärderats i nomogram i förhållande till andra riskfaktorer [26]. Dessutom har både PCA3 och TMPRSS2:ERG utvärderats i multiplexa biomarkör-analyser<sup>11</sup> [27]. Särskilt i de fall man inte funnit cancer vid biopsi, och man vill undvika ytterligare biopsier, har förhoppningarna på dessa test varit höga.

Det finns motsägande uppgifter om PCA3-analysen kan avgöra hur aggressiv en prostatacancer är. Flera studier har rapporterat att uPCA3-testet inte är relaterat till prostatas storlek men däremot till tumörvolymen och till viss del även till utbredning av en prostatacancer [28–33]. Därför skulle det kunna vara ett instrument för att bedöma om en diagnostiserad prostatacancer är kliniskt betydelsefull eller inte [34,35].

### Diagnostisk tillförlitlighet

Denna översikt utvärderar nya molekylärdiagnostiska tests tillförlitlighet att identifiera prostatacancer i jämförelse med prostatabiopsi. Vi har inte utvärderat vilken nytta användningen av testen har för patientutfall i form av död, sjukdom eller livskvalitet. Vi har inte heller utvär-

<sup>11</sup> Multiplexa biomarköranalyser: möjliggör samtidig analys av flera biomarkörer.

derat testens prognostiska eller behandlingsstyrande förmåga.

Diagnostisk tillförlitlighet kan redovisas på flera sätt. Några av de vanligaste formerna redovisas och förklaras i Faktaruta 1. Dessa begrepp förutsätter att man använder ett förutbestämt tröskelvärde. Ett värde över tröskelvärdet, dvs ett positivt svar, indikerar sjukdom. Ett värde under tröskelvärdet, dvs ett negativt svar, indikerar frånvaro av sjukdom.

### uPCA3

Denna översikt inkluderar initialt 26 prospektiva studier och tvärsnittsstudier där man har undersökt den diagnostiska tillförlitligheten hos uPCA3 i urin jämfört med prostatabiopsi för att diagnostisera prostatacancer. Tolv av studierna bedömdes ha medelhög kvalitet (Tabell 1). Dessa studier omfattar totalt 5 271 patienter. Övriga 14 studier bedömdes ha för låg kvalitet för att säkert besvara den aktuella frågan och exkluderades därför ur sammanställningen [10,26,36–47].

I samtliga 12 inkluderade studier av medelhög kvalitet hade patienterna remitterats för prostatabiopsi pga förhöjt PSA-värde och/eller misstänkt prostatatumör vid ändtarmsundersökning. Fyra av studierna inkluderade bara patienter i "gråzonen", med PSA-koncentration 2,5–10 ng/ml [48–51]. Övriga studier inkluderade även män med högre PSA-koncentration. Fyra av studierna berörde ombiopsi hos patienter med tidigare negativa prostatabiopsier som inklusionskriterium [48,50,52,53].

Studiernas sammanvägda prevalens av prostatacancer var 31 procent enligt prostatabiopsi (18–47%). Fyra studier hade exkluderat patienter med tidigare känd prostatacancer [48,53–55]. En studie exkluderade patienter med kateter [56]. De övriga sex studierna redovisade inte några exklusionskriterier [25,49–52,57].

I 11 av de 12 studierna använde man den idag kommersiella produkten ProgenSA eller dess föregångare Aptima från Gen-Probe (Gen-Probe Inc. San Diego, CA) för att kvantifiera mängden PCA3 i urinprov efter prostatapalpation [11,25,48–50,52–57]. Endast en studie [51] angav ett eget analysprotokoll. I studierna där ProgenSA användes tillämpades ett tröskelvärde på 35, förutom i två studier [11,57] där ett tröskelvärde på 43 respektive 50 användes. Flera av studierna testade flera olika tröskelvärden för att hitta den bästa balansen mellan sensitivitet och specificitet. Det är dock sannolikt att testresultatet i viss mån även kan betraktas som kontinuerligt, och att risken för prostatacancer i så fall ökar med högre uPCA3-värden. uPCA3 och referenstestet prostatabiopsi måste ha utförts nära i tiden (inom en period av sex månader).

Alla studier har rapporterat sensitivitets- och specificitetsdata hos uPCA3-testet för att identifiera prostatacancer jämfört med minst åtta prostatabiopsier som referensstandard (Tabell 1). Sensitiviteten varierar mellan de olika studierna men är generellt låg, mellan 47 och 75 procent. Specificiteten är högre men varierar mellan 50 och 80 procent (Figur 1). En metaanalys (Meta-DiSc® 1.4 [58]) ger en sammanvägd sensitivitet på 57 procent (95% KI<sup>12</sup>, 54 till 59) och specificitet på 74 procent (95% KI, 72 till 75).

Dessa studier, med en prevalens på 31 procent, har ett PPV på 50 procent, vilket innebär att ett positivt testresultat medför 50 procents sannolikhet för cancer. Ett NPV på 79 procent innebär att ett negativt testresultat medför 79 procents sannolikhet för att man inte finner några tumörer vid biopsi. Betydelsen av prevalensen för PPV respektive NPV framgår av Figur 2. Riktighet ("accuracy"), dvs sant positiva fynd och sant negativa fynd i förhållande till samtliga testade, kan för uPCA3 beräknas till 68 procent ( $842+2\,383=3\,225$  av 4 718 testade).

Fyra studier har enbart inkluderat patienter inför ombiopsi [48,50,52,53]. För denna grupp hade uPCA3-testet samma sensitivitet och specificitet som hela populationen. Prevalensen av tumörer var dock lägre (25%), vilket medförde ett NPV på 83 procent och ett PPV på 41 procent. I studierna av patienter som biopsierades för första gången, eller där patientmaterialet inte var specificerat och sannolikt blandat, var prevalensen högre (38%), vilket medförde ett NPV på strax under 75 procent och ett PPV på strax över 56 procent.

Den genomsnittliga prevalensen av prostatacancer för studierna i denna översikt var 31 procent enligt referenstestet prostatabiopsi. Vid studieinklusion hade männen således 31 procents sannolikhet att ha cancer respektive 69 procents sannolikhet att inte ha cancer vid biopsi. I studierna betydde sedan ett positivt PCA3-resultat att mannen hade 50 procents sannolikhet för cancer vid biopsi (PPV). Ett negativt PCA3-resultat betydde att mannen hade 79 procents sannolikhet att inte ha cancer (NPV). "Likelihood"-kvoten för sjukdom vid ett positivt test (LR+) var 2,11 (95% KI, 1,88 till 2,36). "Likelihood"-kvoten för sjukdom vid ett negativt test (LR-) var 0,59 (95% KI, 0,53 till 0,65). Detta betyder att förändringen i sannolikhet för sjukdom mellan före och efter PCA3-testet är liten, oberoende av om testet gav positivt eller negativt utfall. Förändringen kan ha viss betydelse vid ett positivt testresultat.

<sup>12</sup> Konfidensintervall.

Förändringen i sannolikhet för sjukdom mellan före och efter PCA3-testet var liten även för den population som genomgick ombiopsi, där LR+ var 2,04 (95% KI, 1,79 till 2,32) och LR– var 0,66 (95% KI, 0,60 till 0,72). För grupperna som biopserades för första gången eller där populationen var blandad var LR+ 2,21 (95% KI, 1,86 till 2,64) och LR– var 0,53 (95% KI, 0,46 till 0,62).

### Indirekt jämförelse mellan uPCA3 och PSA i blod

Nio av denna översikts 12 studier har jämfört prostata-biopsi med PSA-koncentration som första test respektive uPCA3 som tillägg vid ett förhöjt PSA-värde. Detta tillåter en indirekt jämförelse mellan PSA-testet och uPCA3-testet som tillägg till PSA-testet. Alla män som inkluderats i denna jämförelse (totalt 3 803 män) hade ökad sannolikhet för prostatacancer pga för hög PSA-koncentration i blod och/eller misstänkt fynd vid ändtarmsundersökning.

**Tabell 1** Sammanfattning av inkluderade studier av uPCA3.

| Författare<br>År, referens<br>Land   | Studiedesign<br>Population<br>Inklusions- och<br>exklusionskriterier                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Indextest<br>Referenstest<br>Antal patienter<br>Prevalens (enligt<br>biopsi)<br>Bortfall                                                                                                                                                                                                                   | Resultat<br>(KI = 95%)                                                                                                                                                                           | Studiekvalitet<br>Kommentarer                                                                                                                                                                                     |
|--------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Adam et al<br>2011 [56]<br>Sydafrika | <u>Studietyp</u><br>Prospektiv<br><br><u>Population, rekrytering</u><br>Konsekutiv rekrytering,<br>juli 2009 till februari 2010<br><br>Ålder: 67 år (35–89)<br>PSA: Stor spridning<br>PV: 31,1 ml<br>Etnicitet: 69% färgade,<br>25% vita, 6% övriga<br><br><u>Inklusionskriterier</u><br>Förhöjt PSA och/eller<br>misstänkt DRE<br><br><u>Exklusionskriterier</u><br>Kateter                                     | <u>Indextest</u><br>Progensa<br>Tröskelvärde: 35<br><br><u>Referenstest</u><br>13 biopsier<br><br><u>Antal patienter</u><br>107<br><br><u>Prevalens</u><br>42,9%<br><br><u>Analyserbara prov</u><br>98,1%<br><br><u>Bortfall</u><br>Inte redovisat                                                         | <u>Indextest</u><br>Sens: 75% (59–87)<br>Spec: 50% (37–63)<br><br>ROC-AUC: 0,705<br>(0,599–0,812)<br><br><u>Precision</u><br>Inte redovisat<br><br><u>PSA</u><br>ROC-AUC: 0,844<br>(0,764–0,910) | <u>Studiekvalitet</u><br>Medelhög<br><br><u>Kommentarer</u><br>Färgad population ger<br>hög prevalens och<br>möjligen skäl till hög<br>sensitivitet och låg<br>specificitet                                       |
| Aubin et al<br>2010 [48]<br>USA      | <u>Studietyp</u><br>Prospektiv<br>Multicenter<br><br><u>Population, rekrytering</u><br>Ålder: 50–75 år<br>PSA: 0,30–33,9 ng/ml<br>PV: Inte redovisat<br>Etnicitet: Inte redovisat<br><br><u>Inklusionskriterier</u><br>50–75 år, PSA 2,5–10 ng/ml,<br>PV ≤80 ml, 1 negativ biopsi<br>(inom 6 månader)<br><br><u>Exklusionskriterier</u><br>PCa, godartad förändring<br>i biopsi 6–12 månader före<br>studiestart | <u>Indextest</u><br>Aptima<br>Tröskelvärde: 35<br><br><u>Referenstest</u><br>10 biopsier<br><br><u>Antal patienter</u><br>1 140<br><br><u>Prevalens</u><br>17,7%<br><br><u>Analyserbara prov</u><br>94%<br><br><u>Bortfall</u><br>De som fick PCa vid test<br>före 4 års uppföljning –<br>oklart hur många | <u>Indextest</u><br>Sens: 48% (41–56)<br>Spec: 79% (76–81)<br><br>ROC-AUC: 0,693<br>(0,649–0,736)<br><br><u>Precision</u><br>Inte redovisat<br><br><u>PSA</u><br>ROC-AUC: 0,612<br>(0,570–0,655) | <u>Studiekvalitet</u><br>Medelhög<br><br><u>Kommentarer</u><br>Rekrytering oklar<br><br>Oklar blindning av<br>biopsier<br><br>Data efter 4 år (har<br>exkluderat PCa och<br>selektat fram friskare<br>population) |

Tabellen fortsätter på nästa sida

**Tabell 1** Fortsättning.

| Författare<br>År, referens<br>Land        | Studiedesign<br>Population<br>Inklusions- och<br>exklusionskriterier                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Indextest<br>Referenstest<br>Antal patienter<br>Prevalens (enligt<br>biopsi)<br>Bortfall                                                                                                                                                                           | Resultat<br>(KI = 95%)                                                                                                                                                    | Studiekvalitet<br>Kommentarer                                                                                                                                              |
|-------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Chun et al<br>2009 [25]<br>Tyskland m fl  | <p><u>Studietyp</u><br/>Prospektiv<br/>Multicenter</p> <p><u>Population, rekrytering</u><br/>Konsekutiv rekrytering,<br/>tidsperiod framgår inte</p> <p>Ålder: 65,5 år<br/>PSA: 0,1–48,5 ng/ml<br/>PV: 12–217 cm<sup>3</sup><br/>Etnicitet: Inte redovisat</p> <p><u>Inklusionskriterier</u><br/>Förhöjt PSA-värde och/eller<br/>misstänkt DRE</p> <p><u>Exklusionskriterier</u><br/>Inte redovisat</p> | <p><u>Indextest</u><br/>Progensa<br/>Tröskelvärde: 35</p> <p><u>Referenstest</u><br/>15 biopsier (10–35)</p> <p><u>Antal patienter</u><br/>1 206</p> <p><u>Prevalens</u><br/>39,1%</p> <p><u>Analyserbara prov</u><br/>809</p> <p><u>Bortfall</u><br/>397</p>      | <p><u>Indextest</u><br/>Sens: 53% (47–58)<br/>Spec: 71% (67–75)</p> <p><u>Precision</u><br/>Inte redovisat</p> <p><u>PSA</u><br/>Inte redovisat</p>                       | <p><u>Studiekvalitet</u><br/>Medelhög</p> <p><u>Kommentarer</u><br/>Oklar tid mellan index-<br/>och referenstest</p>                                                       |
| de la Taille et al<br>2011 [49]<br>Europa | <p><u>Studietyp</u><br/>Prospektiv<br/>Multicenter</p> <p><u>Population, rekrytering</u><br/>Februari 2008 till augusti<br/>2009</p> <p>Ålder: 63±7,6 år<br/>PSA: 5,5 ng/ml (2,5–10)<br/>PV: 48,6±20,9 ml<br/>Etnicitet: Inte redovisat</p> <p><u>Inklusionskriterier</u><br/>PSA-värde 2,5–10 ng/ml och/<br/>eller misstänkt DRE</p> <p><u>Exklusionskriterier</u><br/>≥1 tidigare biopsi</p>          | <p><u>Indextest</u><br/>Progensa<br/>Tröskelvärde: 35</p> <p><u>Referenstest</u><br/>Minst 8 biopsier</p> <p><u>Antal patienter</u><br/>528</p> <p><u>Prevalens</u><br/>40%</p> <p><u>Analyserbara prov</u><br/>99%</p> <p><u>Bortfall av patienter</u><br/>12</p> | <p><u>Indextest</u><br/>Sens: 64% (57–71)<br/>Spec: 76% (71–81)</p> <p>ROC-AUC: 0,761</p> <p><u>Precision</u><br/>Inte redovisat</p> <p><u>PSA</u><br/>ROC-AUC: 0,577</p> | <p><u>Studiekvalitet</u><br/>Medelhög</p> <p><u>Kommentarer</u><br/>Rekrytering och<br/>inklusionskriterier oklara</p> <p>Bortfall pga inkonklusiva<br/>biopsiresultat</p> |

Tabellen fortsätter på nästa sida

**Tabell 1** Fortsättning.

| <b>Författare<br/>År, referens<br/>Land</b> | <b>Studiedesign<br/>Population<br/>Inklusions- och<br/>exklusionskriterier</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | <b>Indextest<br/>Referenstest<br/>Antal patienter<br/>Prevalens (enligt<br/>biopsi)<br/>Bortfall</b>                                                                                                                                                                                     | <b>Resultat<br/>(KI = 95%)</b>                                                                                                                                                                                                    | <b>Studiekvalitet<br/>Kommentarer</b>                                                                                  |
|---------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Deras et al<br>2008 [52]<br>USA             | <p><u>Studietyp</u><br/>Prospektiv<br/>Multicenter</p> <p><u>Population, rekrytering</u><br/>April 2004 till maj 2006</p> <p>Ålder: Inte redovisat<br/>PSA: 7,8 ng/ml (0,3–484)<br/>PV: Medelvärde inte redovisat<br/>Etnicitet: 95% vita</p> <p><u>Inklusionskriterier</u><br/>PSA <math>\geq 2,5</math> ng/ml, misstänkt<br/>DRE, hereditet, annan<br/>riskfaktor, <math>\geq 1</math> negativ<br/>biopsiomgång</p> <p><u>Exklusionskriterier</u><br/>Inte redovisat</p> | <p><u>Indextest</u><br/>Progensä<br/>Tröskelvärde: 35</p> <p><u>Referenstest</u><br/>Minst 10 biopsier</p> <p><u>Antal patienter</u><br/>570</p> <p><u>Prevalens</u><br/>36%</p> <p><u>Analyserbara prov</u><br/>98%</p> <p><u>Bortfall av patienter</u><br/>8</p>                       | <p><u>Indextest</u><br/>Sens: 54% (47–61)<br/>Spec: 74% (69–78)</p> <p>ROC-AUC: 0,686</p> <p><u>Precision</u><br/>Inte redovisat</p> <p><u>PSA</u><br/>ROC-AUC: 0,547</p>                                                         | <p><u>Studiekvalitet</u><br/>Medelhög</p> <p><u>Kommentarer</u><br/>Rekrytering och<br/>inklusionskriterier oklara</p> |
| Groskopf et al<br>2006 [11]<br>USA          | <p><u>Studietyp</u><br/>Prospektiv</p> <p><u>Population, rekrytering</u><br/>Juli till november 2004</p> <p>Ålder: 67 år (45–93)<br/>PSA: 7,7 ng/ml (0,4–101,7)<br/>PV: 40,0 cm<sup>3</sup> (8,6–92,8)<br/>Etnicitet: Inte redovisat</p> <p><u>Inklusionskriterier</u><br/>PSA <math>&gt; 2,5</math> ng/ml och/eller<br/>misstänkt DRE och/eller<br/>annan riskfaktor</p> <p><u>Exklusionskriterier</u><br/>Tidigare prostatabiopsi</p>                                    | <p><u>Indextest</u><br/>Aptima<br/>Tröskelvärde: 50 x 10<sup>-3</sup></p> <p><u>Referenstest</u><br/>12 biopsier</p> <p><u>Antal patienter</u><br/>70</p> <p><u>Prevalens</u><br/>24%</p> <p><u>Analyserbara prov</u><br/>97%</p> <p><u>Bortfall av patienter</u><br/>Inte redovisat</p> | <p><u>Indextest</u><br/>Vid tröskelvärde 50:<br/>Sens: 69% (41–89)<br/>Spec: 79% (65–89)</p> <p>ROC-AUC: 0,746<br/>(0,574–0,918)</p> <p><u>Precision</u><br/>Inte redovisat</p> <p><u>PSA</u><br/>ROC-AUC: Inte<br/>redovisat</p> | <p><u>Studiekvalitet</u><br/>Medelhög</p> <p><u>Kommentarer</u><br/>Rekrytering och<br/>inklusion inte beskrivet</p>   |

Tabellen fortsätter på nästa sida

**Tabell 1** Fortsättning.

| Författare<br>År, referens<br>Land     | Studiedesign<br>Population<br>Inklusions- och<br>exklusionskriterier                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Indextest<br>Referenstest<br>Antal patienter<br>Prevalens (enligt<br>biopsi)<br>Bortfall                                                                                                                                                                                | Resultat<br>(KI = 95%)                                                                                                                                                                                        | Studiekvalitet<br>Kommentarer                                                                                                               |
|----------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Haese et al<br>2008 [53]<br>Västeuropa | <p><u>Studietyp</u><br/>Prospektiv<br/>Multicenter</p> <p><u>Population, rekrytering</u><br/>Augusti 2006 till juli 2007</p> <p>Ålder: 64±7 år<br/>PSA: 8,9±7,6 ng/ml<br/>PV: 57±30 ml<br/>Etnicitet: Inte redovisat</p> <p><u>Inklusionskriterier</u><br/>Misstanke om PCa, 1–2<br/>negativa biopsier inom 3<br/>månader</p> <p><u>Exklusionskriterier</u><br/>&gt;2 negativa biopsier, PSA-<br/>påverkande läkemedel,<br/>UVI-symtom, tidigare<br/>prostatacancer eller invasiv<br/>BPH-behandling</p> | <p><u>Indextest</u><br/>Progensa<br/>Tröskelvärde: 35</p> <p><u>Referenstest</u><br/>≥10 biopsier</p> <p><u>Antal patienter</u><br/>470</p> <p><u>Prevalens</u><br/>28%</p> <p><u>Analyserbara prov</u><br/>98,5%</p> <p><u>Bortfall</u><br/>Inte redovisat</p>         | <p><u>Indextest</u><br/>Sens: 47% (28–56)<br/>Spec: 72% (67–77)</p> <p>ROC-AUC: 0,658</p> <p><u>Precision</u><br/>Inte redovisat</p> <p><u>PSA</u><br/>ROC-AUC: 0,578</p>                                     | <p><u>Studiekvalitet</u><br/>Medelhög</p> <p><u>Kommentarer</u><br/>Oklar rekrytering</p> <p>Blindning av referenstest<br/>oklar</p>        |
| Marks et al<br>2007 [50]<br>USA        | <p><u>Studietyp</u><br/>Prospektiv<br/>Multicenter</p> <p><u>Population, rekrytering</u><br/>Konsekutiv rekrytering, april<br/>2004 till januari 2006</p> <p>Ålder: 64±7 år<br/>PSA: 7,4±4,3 ng/ml<br/>PV: 49±29 cm<sup>3</sup><br/>Etnicitet: 95% vita</p> <p><u>Inklusionskriterier</u><br/>PSA &gt;2,5 ng/ml och ≥1<br/>negativ biopsiomgång</p> <p><u>Exklusionskriterier</u><br/>Inte redovisat</p>                                                                                                 | <p><u>Indextest</u><br/>Aptima<br/>Tröskelvärde: 35</p> <p><u>Referenstest</u><br/>12 biopsier</p> <p><u>Antal patienter</u><br/>233</p> <p><u>Prevalens</u><br/>27%</p> <p><u>Analyserbara prov</u><br/>97%</p> <p><u>Bortfall av patienter</u><br/>Inte redovisat</p> | <p><u>Indextest</u><br/>Sens: 58% (45–71)<br/>Spec: 72% (65–79)</p> <p>ROC-AUC: 0,678<br/>(0,597–0,759)</p> <p><u>Precision</u><br/>Inte redovisat</p> <p><u>PSA</u><br/>ROC-AUC: 0,524<br/>(0,438–0,610)</p> | <p><u>Studiekvalitet</u><br/>Medelhög</p> <p><u>Kommentarer</u><br/>Blindning oklar</p> <p>Oklar tid mellan index-<br/>och referenstest</p> |

Tabellen fortsätter på nästa sida

**Tabell 1** Fortsättning.

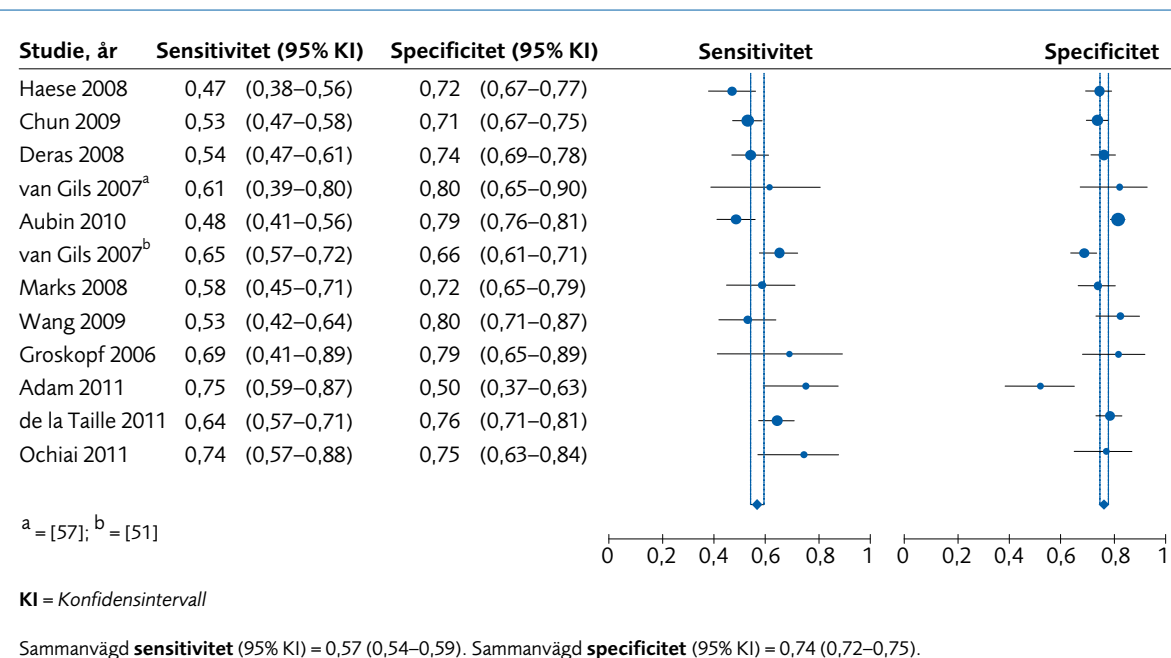
| <b>Författare<br/>År, referens<br/>Land</b>  | <b>Studiedesign<br/>Population<br/>Inklusions- och<br/>exklusionskriterier</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | <b>Indextest<br/>Referenstest<br/>Antal patienter<br/>Prevalens (enligt<br/>biopsi)<br/>Bortfall</b>                                                                                                                                                                               | <b>Resultat<br/>(KI = 95%)</b>                                                                                                                                                                                          | <b>Studiekvalitet<br/>Kommentarer</b>                                                                                                       |
|----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ochiai et al<br>2011 [55]<br>Japan           | <p><u>Studietyp</u><br/>Prospektiv</p> <p><u>Population, rekrytering</u><br/>Konsekutiv rekrytering, maj<br/>2007 till 2008</p> <p>Ålder: 66 år (44–87)<br/>PSA: 7,2 ng/ml (3,3–721)<br/>PV: 33,7 ml<br/>Etnicitet: Japaner</p> <p><u>Inklusionskriterier</u><br/>PSA &gt;2,5 ng/ml och/eller<br/>misstänkt DRE</p> <p><u>Exklusionskriterier</u><br/>Tidigare prostatacancer, PSA-<br/>påverkande läkemedel, UVI,<br/>invasiv BPH-behandling</p> | <p><u>Indextest</u><br/>Aptima<br/>Tröskelvärde: 35</p> <p><u>Referenstest</u><br/>8 biopsier eller fler</p> <p><u>Antal patienter</u><br/>105</p> <p><u>Prevalens</u><br/>36%</p> <p><u>Analyserbara prov</u><br/>100%</p> <p><u>Bortfall av patienter</u><br/>Inte redovisat</p> | <p><u>Indextest</u><br/>Sens: 74% (57–88)<br/>Spec: 75% (63–84)</p> <p>ROC-AUC: 0,851</p> <p><u>Precision</u><br/>Inte redovisat</p> <p><u>PSA</u><br/>ROC-AUC: 0,724<br/>(för de 102 män<br/>med PSA &lt;50 ng/ml)</p> | <p><u>Studiekvalitet</u><br/>Medelhög</p> <p><u>Kommentarer</u><br/>Blindning oklar</p> <p>Oklar tid mellan index-<br/>och referenstest</p> |
| van Gils et al<br>2007 [57]<br>Nederländerna | <p><u>Studietyp</u><br/>Prospektiv</p> <p><u>Population, rekrytering</u><br/>Ålder: 64 år<br/>PSA: 8,73 ng/ml<br/>PV: 53,1 ml<br/>Etnicitet: Inte redovisat</p> <p><u>Inklusionskriterier</u><br/>Förhöjt PSA och/eller<br/>misstänkt DRE</p> <p><u>Exklusionskriterier</u><br/>Inte redovisat</p>                                                                                                                                                | <p><u>Indextest</u><br/>Aptima<br/>Tröskelvärde: 43</p> <p><u>Referenstest</u><br/>10 biopsier</p> <p><u>Antal patienter</u><br/>67</p> <p><u>Prevalens</u><br/>34%</p> <p><u>Analyserbara prov</u><br/>100%</p> <p><u>Bortfall</u><br/>Inte redovisat</p>                         | <p><u>Indextest</u><br/>Sens: 61% (39–80)<br/>Spec: 80% (65–90)</p> <p>ROC-AUC: 0,70<br/>(0,58–0,83)</p> <p><u>Precision</u><br/>Inte redovisat</p> <p><u>PSA</u><br/>ROC-AUC: 0,66<br/>(0,53–0,79)</p>                 | <p><u>Studiekvalitet</u><br/>Medelhög</p> <p><u>Kommentarer</u><br/>Rekrytering oklar</p> <p>Blindning oklar</p>                            |

Tabellen fortsätter på nästa sida

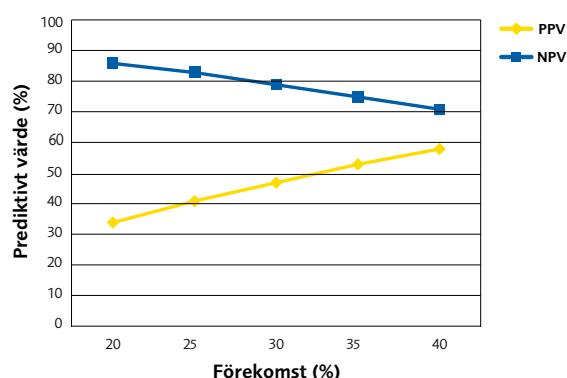
**Tabell 1** Fortsättning.

| Författare<br>År, referens<br>Land           | Studiedesign<br>Population<br>Inklusions- och<br>exklusionskriterier                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Indextest<br>Referenstest<br>Antal patienter<br>Prevalens (enligt<br>biopsi)<br>Bortfall                                                                                                                                                                                | Resultat<br>(KI = 95%)                                                                                                                                                                                  | Studiekvalitet<br>Kommentarer                                                                                                                                                      |
|----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| van Gils et al<br>2007 [51]<br>Nederländerna | <p><u>Studietyp</u><br/>Prospektiv<br/>Multicenter</p> <p><u>Population, rekrytering</u><br/>Ålder: 64±7,2 år<br/>PSA: 7,49±2,93 ng/ml<br/>PV: 48,2±28,4 cm<sup>3</sup><br/>Etnicitet: Inte redovisat</p> <p><u>Inklusionskriterier</u><br/>PSA 3–15 ng/ml</p> <p><u>Exklusionskriterier</u><br/>Inte redovisat</p>                                                                                                                                  | <p><u>Indextest</u><br/>TRF-based qPCR<br/>Tröskelvärde: 58</p> <p><u>Referenstest</u><br/>Minst 8 biopsier</p> <p><u>Antal patienter</u><br/>583</p> <p><u>Prevalens</u><br/>33%</p> <p><u>Analyserbara prov</u><br/>92%</p> <p><u>Bortfall</u><br/>Inte redovisat</p> | <p><u>Indextest</u><br/>Sens: 65% (57–72)<br/>Spec: 66% (61–71)</p> <p>ROC-AUC: 0,66<br/>(0,61–0,71)</p> <p><u>Precision</u><br/>Inte redovisat</p> <p><u>PSA</u><br/>ROC-AUC: 0,57<br/>(0,52–0,63)</p> | <p><u>Studiekvalitet</u><br/>Medelhög</p> <p><u>Kommentarer</u><br/>Oklar rekrytering och<br/>urval</p> <p>Blindning oklar</p> <p>Oklar tid mellan index-<br/>och referenstest</p> |
| Wang et al<br>2009 [54]<br>USA               | <p><u>Studietyp</u><br/>Prospektiv</p> <p><u>Population, rekrytering</u><br/>Konsekutiv rekrytering,<br/>september 2006 till december<br/>2007</p> <p>Ålder: 62±8 år<br/>PSA: 8,7±12,4 ng/ml<br/>PV: 59±39 cm<sup>3</sup><br/>Etnicitet: 91% vita</p> <p><u>Inklusionskriterier</u><br/>Förhöjt PSA och/eller<br/>misstänkt DRE, andra<br/>riskfaktorer för PCa</p> <p><u>Exklusionskriterier</u><br/>Tidigare PCa, tidigare<br/>prostatakirurgi</p> | <p><u>Indextest</u><br/>Aptima/Progenza<br/>Tröskelvärde: 35<br/>Helurin</p> <p><u>Referenstest</u><br/>12 biopsier</p> <p><u>Antal patienter</u><br/>192</p> <p><u>Prevalens</u><br/>46,5%</p> <p><u>Analyserbara prov</u><br/>97,4%</p> <p><u>Bortfall</u><br/>5</p>  | <p><u>Indextest</u><br/>Sens: 53% (42–64)<br/>Spec: 80% (71–87)</p> <p><u>Precision</u><br/>Inte redovisat</p> <p><u>PSA</u><br/>ROC-AUC: 0,63</p>                                                      | <p><u>Studiekvalitet</u><br/>Medelhög</p> <p><u>Kommentarer</u><br/>Blindning oklar</p>                                                                                            |

BPH = Godartad prostatahypertrofi; cm<sup>3</sup> = Kubikcentimeter; DRE = Ändtarmsundersökning ("digital rectal examination"); KI = Konfidensintervall; ml = Milliliter; ng = Nanogram; PCa = Prostatacancer; PSA = Prostataspecifikt antigen; PV = Prostatavolym; ROC-AUC = Ytan under ROC-kurvan; Sens = Sensitivitet; Spec = Specificitet; UVI = Urinvägsinfektion



**Figur 1** Metaanalys i form av "parade forest plots" ger sammanvägda värden på sensitivitet och specificitet för alla inkluderade studier av uPCA3-testet jämfört med prostatabiopsi. Alla studier utom tre [11,51,57] har använt ProgenSA- eller Aptima-testet med ett tröskelvärde på 35.



**Figur 2** Positivt prediktivt värde (PPV) och negativt prediktivt värde (NPV) för uPCA3-testet jämfört med prostatabiopsi vid olika förekomst av prostatacancer.

PSA-koncentrationen i blod korrelerar med sannolikheten för prostatacancer, snarare än att vara ett så kallat diktomt värde med en tydlig brytpunkt för positivt och negativt test [20]. Därför rapporteras PSA-testets diagnostiska tillförlitlighet ofta i form av ytan under ROC-kurvan. Ytan under ROC-kurvan ger ett sammantaget värde för ett tests diagnostiska tillförlitlighet. Även uPCA3-testet hanteras ofta som en kontinuerlig variabel, där ett högre uPCA3-resultat motsvarar en ökad sannolikhet för prostatacancer.

Åtta av de nio aktuella studierna visade större yta under ROC-kurvan för tillägg med uPCA3-testet jämfört med det enskilda PSA-testet (Tabell 2). Exempelvis visade studien av Marks och medarbetare 29 procent större yta under ROC-kurvan för uPCA3 som tillägg till PSA-testet än för enskilt PSA-test [50].

Data i Tabell 2 illustrerar att ytan under ROC-kurvan för PSA-testet knappt överstiger 0,5, vilket motsvarar vad som skulle uppnås genom en slumpmässig fördelning. PSA-testet har således mycket begränsad diagnostisk tillförlitlighet i denna patientgrupp med främst lätt till måttligt förhöjda PSA-värden. Tillägg med uPCA3-testet ger något bättre sammantaget resultat än PSA-testet ensamt. Betydelsen av dessa skillnader är svårvärderad. Majoriteten av de inkluderade studierna redovisar inte de data som krävs, t ex standardfel (SE), för att utvärdera om skillnaden i tillförlitlighet mellan testen är statistiskt signifikant. Skillnaden rapporterades dock vara signifikant i fyra av de fem enskilda studier som utvärderat detta [48–50,53,55]. Det är även möjligt att det är själva kombinationen av två test som leder till den ökade diagnostiska tillförlitligheten. I så fall skulle PSA-testet kanske prestera bättre än uPCA3-testet i en grupp av män som hade selekterats fram på basis av förhöjda PCA3-värden.

Denna rapport har inte utvärderat PCA3 som primärmarkör för diagnostik av prostatacancer. Jämförelsen mellan uPCA3 och PSA är således inte relevant för en "normal" population utan andra riskfaktorer.

**Tabell 2** ROC-AUC för uPCA3-test respektive enskilt PSA-test i jämförelse med prostatabiopsi, samt den procentuella skillnaden i ROC-AUC mellan PSA-testet och uPCA3-testet hos patienter med ökad sannolikhet för prostatacancer. uPCA3 har enbart testats som tillägg till PSA-testet.

| Författare<br>År, referens      | Antal<br>patienter | ROC-AUC<br>uPCA3 jämfört<br>med biopsi | ROC-AUC<br>PSA jämfört<br>med biopsi | Skillnad i ROC-AUC (%) |
|---------------------------------|--------------------|----------------------------------------|--------------------------------------|------------------------|
| Aubin et al<br>2010 [48]        | 1 140              | 0,693                                  | 0,612                                | 13                     |
| van Gils et al<br>2007 [51]     | 583                | 0,66                                   | 0,57                                 | 16                     |
| Deras et al<br>2008 [52]        | 570                | 0,686                                  | 0,547                                | 18                     |
| de la Taille et al<br>2011 [49] | 528                | 0,761                                  | 0,577                                | 32                     |
| Haese et al<br>2008 [53]        | 470                | 0,658                                  | 0,578                                | 14                     |
| Marks et al<br>2007 [50]        | 233                | 0,678                                  | 0,524                                | 29                     |
| Adam et al<br>2011 [56]         | 107                | 0,705                                  | 0,844                                | -16                    |
| Ochiai et al<br>2011 [55]       | 105                | 0,851                                  | 0,724                                | 18                     |
| van Gils et al<br>2007 [57]     | 67                 | 0,7                                    | 0,66                                 | 6                      |

**PSA** = Prostata specifikt antigen; **ROC-AUC** = Areal under ROC-kurvan är ett sammantaget mått på testets prestanda och är lika med sannolikheten att en slumpmässigt vald person med sjukdomen har ett högre värde än en slumpmässigt vald person utan sjukdomen

### me-GSTP1

Denna översikt inkluderar en prospektiv multicenterstudie där man har undersökt tillförlitligheten hos me-GSTP1 i urin jämfört med prostatabiopsi för att diagnostisera prostatacancer [59] (Tabell 3). Studien omfattade 100 patienter med misstänkt prostatacancer. Den bedömdes hålla medelhög kvalitet. Ytterligare två studier uppfyllde genomgångens inklusionskriterier [60,61], men exkluderades från resultatsammanställningen pga att de har så stora kvalitetsbrister att resultaten inte kan anses vara tillförlitliga.

### TMPRSS2:ERG

Endast en studie uppfyllde genomgångens inklusionskriterier avseende tillförlitligheten hos TMPRSS2:ERG i urin jämfört med prostatabiopsi för att diagnostisera prostatacancer [62] (Tabell 4). Studien har dock så stora kvalitetsbrister att resultaten inte kan anses vara tillförlitliga.

### Studiekvalitet

Tolv studier för PCA3 och en studie för me-GSTP1 håller medelhög kvalitet enligt bedömningsinstrumentet QUADAS [63]. Deras kvalitet har sammanställts i Figur 3. De viktigaste kvalitetsbristerna för enskilda studier är redovisade i Tabell 1 respektive Tabell 3.

Ytterligare 14 studier avseende PCA3 samt 2 studier avseende me-GSTP1 uppfyllde genomgångens inklusionskriterier, men pga att de har stora kvalitetsbrister kan resultaten inte anses vara tillförlitliga. Dessa studier har därför exkluderats från sammanställningen.

Flera av de studier som ingår i den slutgiltiga analysen har kvalitetsbrister. Rapportering av rekryteringsförfarandet är bristfällig i flera studier. Alla patienter uppfyller inklusionskriterierna avseende förhöjt PSA och/eller misstänkt fynd vid ändtarmsundersökning. Åtta av studierna inkluderar patienter som har PSA-koncentration högre än 10 ng/ml, dvs över den så kallade "gråzonen". Det är ofta oklart om rekryteringen var konsekutiv eller vilka patienter som exkluderades från att delta i studien. Patientgrupperna varierar något mellan studierna, vilket sannolikt har påverkat prevalensen av tumörer. Fyra av studierna har enbart inkluderat patienter inför ombiopsi [48,50,52,53] samtidigt som två studier bara inkluderade förstagångsbiopsier [11,49], eller sannolikt hade en blandning av patienter. Patienterna har även olika etnicitet. Studien av Adam och medarbetare [56] är den enda från Afrika och 69 procent av de inkluderade patienterna är färgade. Den annorlunda populationen kan vara ett skäl till att denna studie uppvisar betydligt lägre specificitet för uPCA3 än

**Tabell 3** Sammanfattning av inkluderad studie av me-GSTP1.

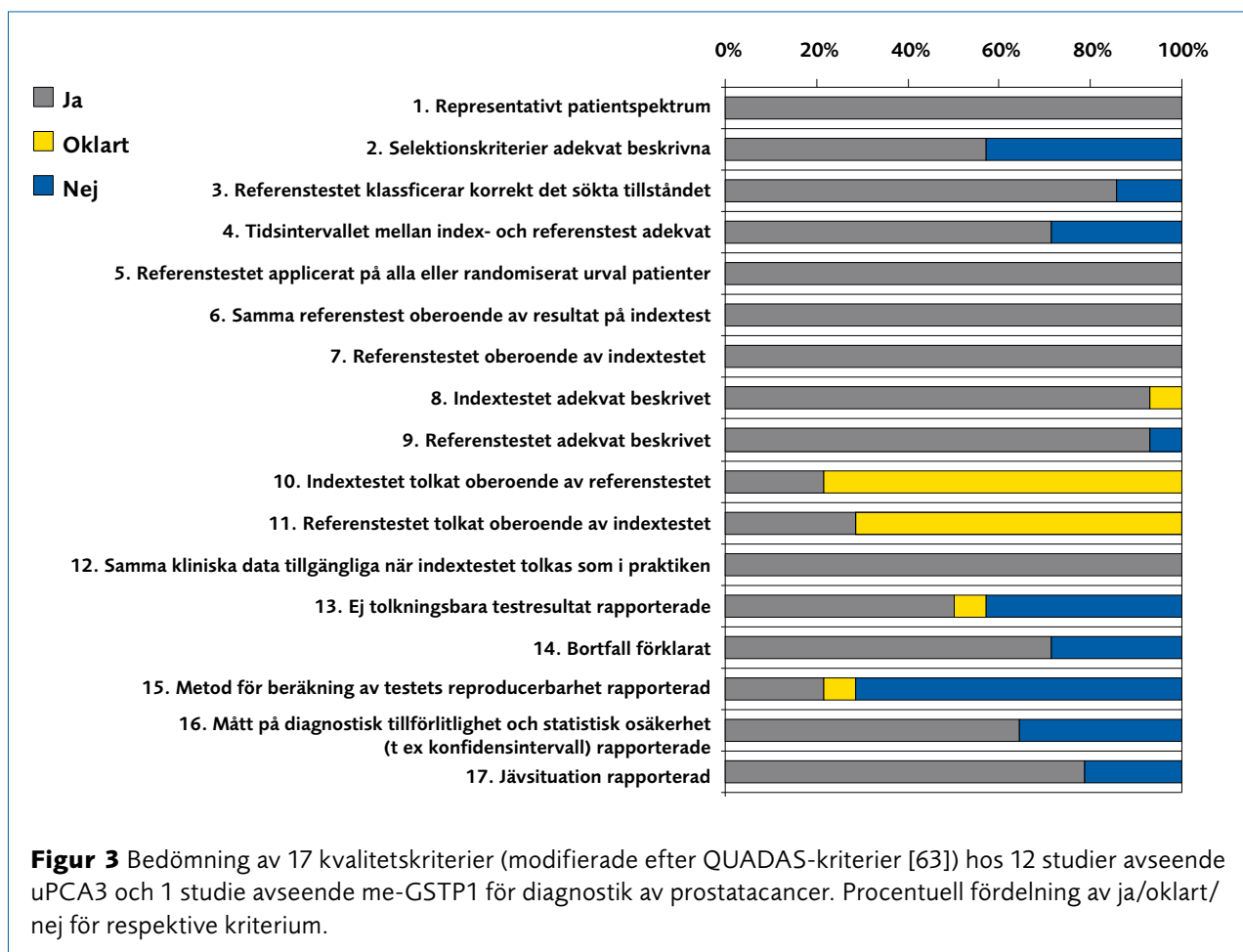
| Författare<br>År, referens<br>Land | Studiedesign<br>Population<br>Inklusions- och<br>exklusionskriterier                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Indextest<br>Referenstest<br>Antal patienter<br>Prevalens (enligt<br>biopsi)<br>Bortfall                                                                                                                                          | Resultat                                                                             | Studiekvalitet<br>Kommentarer                                                                                                                                            |
|------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Woodson et al<br>2008 [59]<br>USA  | <u>Studietyp</u><br>Prospektiv<br>Multicenter<br><br><u>Population, rekrytering</u><br>Maj 2003 till maj 2005<br><br>Ålder: 63,6 år (45–77)<br>PSA: 7,33 ng/ml (0,37–60,8)<br>PV: Inte redovisat<br>Etnicitet: 76% vita, övriga inte redovisat<br><br><u>Inklusionskriterier</u><br>Förhöjt PSA och/eller<br>misstänkt DRE, eller symtom<br><br><u>Exklusionskriterier</u><br>Inte redovisat | <u>Indextest</u><br>Egen metod<br><br><u>Referenstest</u><br>8 biopsier<br><br><u>Antal patienter</u><br>100<br><br><u>Prevalens</u><br>24%<br><br><u>Analyserbara prov</u><br>100%<br><br><u>Bortfall av patienter</u><br>Oklart | <u>Indextest</u><br>Sens: 75%<br>Spec: 98%<br><br><u>Precision</u><br>Inte redovisat | <u>Studiekvalitet</u><br>Medelhög<br><br><u>Kommentarer</u><br>Oklar rekrytering och<br>urval<br><br>Studien är inte blindad<br><br>Utfallsmått sparsamt<br>rapporterade |

DRE = Ändtarmsundersökning ("digital rectal examination"); ml = Milliliter; ng = Nanogram; PSA = Prostataspecifikt antigen; PV = Prostata-voly; Sens = Sensitivitet; Spec = Specificitet

**Tabell 4** Sammanfattning av inkluderad studie av TMPRSS2:ERG.

| Författare<br>År, referens<br>Land          | Studiedesign<br>Population<br>Inklusions- och<br>exklusionskriterier                                                                                                                                                                                                                                                      | Indextest<br>Referenstest<br>Antal patienter<br>Prevalens<br>(enligt biopsi)<br>Bortfall                                                                                                                                           | Resultat                                                                             | Studiekvalitet<br>Kommentarer                                                                                                                                                        |
|---------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Hessels et al<br>2007 [62]<br>Nederländerna | <u>Studietyp</u><br>Prospektiv<br><br><u>Population, rekrytering</u><br>Ålder: Inte redovisat<br>PSA: 1,1–1 619 ng/ml<br>PV: Inte redovisat<br>Etnicitet: Inte redovisat<br><br><u>Inklusionskriterier</u><br>Förhöjt PSA och/eller<br>misstänkt DRE, eller<br>symtom<br><br><u>Exklusionskriterier</u><br>Inte redovisat | <u>Indextest</u><br>Egen metod<br><br><u>Referenstest</u><br>Minst 8 biopsier<br><br><u>Antal patienter</u><br>108<br><br><u>Prevalens</u><br>72%<br><br><u>Analyserbara prov</u><br>100%<br><br><u>Bortfall av patienter</u><br>0 | <u>Indextest</u><br>Sens: 37%<br>Spec: 93%<br><br><u>Precision</u><br>Inte redovisat | <u>Studiekvalitet</u><br>Låg<br><br><u>Kommentarer</u><br>Rekrytering och<br>inklusionskriterier<br>oklara<br><br>Oklar tid mellan index-<br>och referenstest<br><br>Oklar blindning |

DRE = Ändtarmsundersökning ("digital rectal examination"); ml = Milliliter; ng = Nanogram; PSA = Prostataspecifikt antigen; PV = Prostata-voly; Sens = Sensitivitet; Spec = Specificitet



andra studier. Detta är även den enda studie som uppvisar större yta under ROC-kurvan för PSA än för uPCA3.

I de inkluderade studierna har man använt minst åtta ultraljudsledda mellannålsbiopsier som referenstest. Studier som har använt sextantbiopsier bedömdes hålla låg kvalitet och har därför exkluderats från denna genomgång. Även åtta biopsier eller fler riskerar att missa tumörer. Samtidigt riskerar biopsier att indikera prostatacancer för tumörer som inte är kliniskt betydelsefulla. Referenstestet är således inte perfekt.

Många studier redovisar inte om bedömare (observatörer) av vare sig indextest eller referenstest var blindade. Då analys av det molekylärdiagnostiska testet och prostatabiopsi rutinmässigt sker vid olika laboratorier, kan man ofta anta att bedömarna varit okunniga om det andra testets resultat. Brister i rapportering av rekrytering och blindning av observatörer måste dock alltid betraktas som relativt allvarligt.

Det vanligaste kvalitetsproblemet i studierna rör avsaknad av data angående överensstämmelse mellan bedömare. Det kommersiella testet Progenza har, enligt Gen-Probes

egen produktinformation, en god överensstämmelse såväl mellan observatörer som mellan analysomgångar [64]. Många studier rapporterar inte heller antal analyserbara prov och genomgående finns brister i rapportering av utfallsmått och spridning.

Andelen analyserbara prov rapporterades ligga mellan 92 och 100 procent. Det vanligaste skälet till att prov inte kunde analyseras var för liten mängd prostataceller eller RNA från urinprovet. Det rapporterade bortfallet mellan de två undersökningarna var mycket litet i alla studier.

### Indirekt jämförelse mellan uPCA3 och PSA

Den indirekta jämförelsen mellan PSA-test och uPCA3 via referenstestet biopsi medför särskilda kvalitetsproblem. Patientpopulationen har selekterats fram som en högriskgrupp, främst baserat på en PSA-koncentration i blodet över 2,5 ng/ml. Den aktuella jämförelsen är inte heller relevant för en "otestad" normalpopulation. Detta betyder att uPCA3-testet kan ha en annan diagnostisk tillförlitlighet i populationen med normala PSA-nivåer. Det är ofta oklart hur lång tid det har gått mellan PSA-testet och uPCA3-testet respektive biopsi. Det saknas även data avseende icke tolkningsbara resultat, bortfall

och reproducerbarhet. Det finns också en risk för lägre säkerhet i jämförelsen mellan uPCA3 och PSA till följd av att referenstestet prostatabiopsi inte har perfekt diagnostisk tillförlitlighet.

Sammantaget är kvaliteten för den indirekta jämförelsen mellan uPCA3 och PSA-test betydligt lägre än för direkt jämförelse mellan uPCA3 och prostatabiopsi. Resultatet kan också reflektera att en kombination av test ofta ger högre diagnostisk tillförlitlighet än ett enskilt test. Det kan inte uteslutas att PSA-testet skulle prestera bättre än uPCA3-testet om populationen hade selekterats fram genom just uPCA3-testet istället.

## Samlad bedömning

### uPCA3

Evidensstyrkan på det vetenskapliga underlaget bedöms enligt GRADE [65]. Evidensstyrkan för både sensitivitet och specificitet minskar ett steg pga bristande studiekvalitet (Tabell 5). Alla studier som inkluderats i metaanalysen uppnådde medelhög kvalitet enligt QUADAS, men ingen studie höll hög kvalitet. De allvarligaste kvalitetsproblemen var oklart urval av patienter, oklar blindning av observatörer samt dåligt rapporterade utfallsmått (Figur 3).

Studierna har undersökt relevant patientgrupp och relevanta test under relevanta förhållanden. Resultaten är således överförbara till en svensk patientgrupp med lätt till måttligt förhöjd PSA-koncentration. Det fanns en viss spridning i resultaten, men inte tillräckligt för att motivera poängavdrag för bristande samstämmighet. Studien som bidrog mest till heterogeniteten [56] var den enda studien på afrikaner och exklusion av denna påverkar inte de sammanvägda resultaten. Det relativt stora antalet studier bidrar till att precisionen i de sammanvägda effektmåtten är hög. Det finns inte heller hög sannolikhet för publikationsbias enligt en så kallad "funnel plot".

För män med misstänkt prostatacancer har uPCA3 en sensitivitet på 57 procent jämfört med prostatabiopsi (måttligt vetenskapligt stöd) (Tabell 6). uPCA3 har en specificitet på 74 procent (måttligt vetenskapligt stöd). För de kommersiella Gen-Probe-testen, vid ett tröskelvärde på 35, var sensitiviteten 55 procent (95% KI, 53 till 58) och specificiteten 75 procent (95% KI, 73 till 76). Skillnaden i sannolikhet för sjukdom mellan före och efter testet är liten, såväl vid positivt som vid negativt utfall. Vid ett positivt testresultat kan förändringen ha viss betydelse. Det var ingen betydelsefull skillnad mellan studier som hade enbart patienter som genomgick ombiopsi och studier med patienter som biopserades för första gången eller där populationen var blandad. I åtta av de nio studier

som utvärderat både PSA och tillägg av uPCA3 i jämförelse med prostatabiopsi, har uPCA3 större yta under ROC-kurvan än PSA. För den indirekta jämförelsen är kvaliteten och relevansen betydligt lägre än för de direkta jämförelserna.

Eftersom referensstandarden prostatabiopsi har en begränsad sensitivitet kan ett negativt biopsiresultat vara felaktigt. Följaktligen kan ett positivt uPCA3-test felaktigt klassificeras som falskt positivt vid jämförelse med biopsi. Man kan inte utesluta att uPCA3:s specificitet och PPV i verkligheten kan vara högre än det som rapporteras. Biopsier påvisar ibland cancer som inte är kliniskt betydelsefull (dvs indolent). Följaktligen kan ett negativt uPCA3-test felaktigt klassificeras som falskt negativt vid jämförelse med biopsi avseende kliniskt betydelsefull cancer. Man kan således inte heller utesluta att uPCA3:s sensitivitet och NPV också är högre än vad som rapporteras. Denna översikt kan dock inte bedöma hur stora dessa fel är.

Det vanligaste tröskelvärdet i studierna i denna översikt är 35. Detta värde rekommenderas även av tillverkaren Gen-Probe. Vid detta värde uppnår man störst yta under ROC-kurvan och således bäst avvägning mellan sensitivitet och specificitet. Det kan dock inte uteslutas att testresultatet borde betraktas som en kontinuerlig variabel som samvarierar med risken för prostatacancer. Samtliga av de nio studier i denna översikt som har analyserat uPCA3 som en kontinuerlig variabel finner att förekomsten av prostatatumörer ökar med högre uPCA3-värden [25,48,50–54,56,57].

Sammanfattningsvis talar de inkluderade studierna för att uPCA3-testet tillför en viss extra information jämfört med de grundläggande undersökningarna av PSA-koncentration i blod och ändtarmsundersökning. Ett positivt uPCA3-test kan ha ett visst värde för att påvisa vilka patienter som bör genomgå förstagångs- eller ombiopsi av prostata. Testresultatet måste dock sammanvägas med andra patientspecifika riskparametrar. Ett negativt uPCA3-test ger inte stöd för att avstå från fortsatt utredning. uPCA3-testet har samma diagnostiska tillförlitlighet hos män som biopseras om efter tidigare negativ biopsi, som hos män som biopseras för första gången eller där gruppen är blandad.

För att kunna bedöma uPCA3-testets patientnytta i klinisk rutin behövs bättre kunskap om värdet av den extra information som testsvaret ger i relation till andra riskfaktorer, exempelvis PSA-koncentration, ålder, ändtarmsundersökning och resultat av tidigare biopsier. uPCA3-testets betydelse för vidare utredning, samt påverkan på sjukdomsförlopp och död, bör utvärderas i kliniska studier.

**Tabell 5** Evidensgradering enligt GRADE av resultat för uPCA3 jämfört med prostatabiopsi.

| Effektmått   | Antal patienter (antal studier) | Studie-design | Faktorer som kan sänka evidensstyrkan |               |               |           |                  | Total evidensstyrka |
|--------------|---------------------------------|---------------|---------------------------------------|---------------|---------------|-----------|------------------|---------------------|
|              |                                 |               | Studiekvalitet                        | Överförbarhet | Samstämmighet | Precision | Publikationsbias |                     |
| Sensitivitet | 5 271 (12)                      | ⊕⊕⊕⊕          | –1                                    | –             | –             | –         | –                | ⊕⊕⊕○                |
| Specificitet | 5 271 (12)                      | ⊕⊕⊕⊕          | –1                                    | –             | –             | –         | –                | ⊕⊕⊕○                |

**Tabell 6** Sammanfattande resultat för uPCA3.

| Effektmått   | Antal patienter (antal studier) | Resultat                | Vetenskapligt underlag  | Kommentar                   |
|--------------|---------------------------------|-------------------------|-------------------------|-----------------------------|
| Sensitivitet | 5 271 (12)                      | 57%<br>(95% KI, 54; 59) | ⊕⊕⊕○<br>Måttligt starkt | Brister i studiekvalitet –1 |
| Specificitet | 5 271 (12)                      | 74%<br>(95% KI, 72; 75) | ⊕⊕⊕○<br>Måttligt starkt | Brister i studiekvalitet –1 |

KI = Konfidensintervall

### TMPRSS2:ERG och me-GSTP1

Sammantaget är det vetenskapliga underlaget otillräckligt för att dra några slutsatser om den diagnostiska tillförlitligheten av urintesten TMPRSS2:ERG och me-GSTP1.

### Ekonomiska aspekter

Inga relevanta hälsoekonomiska studier har identifierats vid litteratursökningen. Ekonomiska aspekter avgränsas därför till rent beskrivande sammanställningar av beräknade kostnader för uPCA3-testet och referensstandarden prostatabiopsi.

### Kostnader

#### Kostnad för ett uPCA3-test

Baserat på uppgifter från projektgruppens sakkunniga har kostnader för ett uPCA3-test beräknats (Tabell 7).

**Tabell 7** Beräknad kostnad per analys för uPCA3-test.

| Specifikation                     | Kostnad (SEK) |
|-----------------------------------|---------------|
| Läkare, 20 minuter à 15 SEK       | 300           |
| Sjuksköterska, 30 minuter à 7 SEK | 210           |
| Overhead, 50% på lönekostnader    | 255           |
| PCA3-kit                          | 3 000         |
| Porto                             | 20            |
| <b>Totalt</b>                     | <b>3 785</b>  |

Lönekostnader avser lön plus arbetsgivaravgifter. Genomsnittslöner för läkare respektive sjuksköterska avser år 2009 [66]. I beräkningen ingår inte kostnader förenade med ett ordinarie läkarbesök.

### Vad kostar det test som uPCA3 jämförs med, dvs mellannålsbiopsi?

Baserat på uppgifter från projektgruppens sakkunniga har kostnader för prostatabiopsi beräknats (Tabell 8).

### Finns skillnader mellan förväntade totalkostnader?

Följande totalkostnader kan beräknas, i detta fall per 1 000 testade män:

- För uPCA3-test av män med positivt utfall av PSA-test uppgår totalkostnaden för 1 000 testade män till 3 785 000 kronor (1 000\*3 785).
- Det hittillsvarande alternativet, dvs att alla med positivt utfall av PSA-test genomgår punktionsbiopsi, medför att totalkostnaden per 1 000 män uppgår till 4 467 000 kronor (1 000\*4 467).

**Tabell 8** Beräknad kostnad per biopsiomgång (mellannålsbiopsi).

| Specifikation                                        | Kostnad (SEK) |
|------------------------------------------------------|---------------|
| Mellannålsbiopsi på urologisk klinik                 | 1 437         |
| Analys av mellannålsbiopsier på patologiska kliniken | 3 030         |
| <b>Totalt</b>                                        | <b>4 467</b>  |

Kostnader baserade på ersättningar i Region Skåne 2010 (= 3 034 kronor oavsett antal biopsier) respektive Västra Götalandsregionen (= 3 027 kronor som ett genomsnitt för fyra prisgrupper/antal biopsier). Kostnad för provtagning på urologisk klinik enligt uppgifter från Södra sjukvårdsregionen 2010. Inga kostnader för läkarbesök har beaktats då antalet läkarbesök antas vara lika oavsett utredningsalternativ.

- Ett tredje alternativ är att män med positivt utfall av uPCA3-test erbjuds en efterföljande punktionsbiopsi. Vid en prevalens på 31 procent och sensitivitet och specificitet på 57 respektive 74 procent förväntas 356 positiva uPCA3-provsvär (dvs sant positiva + falskt positiva av 1 000 testade män). Dessa män erbjuds punktionsbiopsi. Den sammanlagda kostnaden kan därmed beräknas till 5 375 252 kronor ( $1\,000 \cdot 3\,785 + (356 \cdot 4\,467)$ ).

Brist på kunskap om biopsitestets riktighet och precision medför att jämförelser av kostnader och effekter mellan uPCA3 och biopsi inte kan göras. Det kan dock konstateras att tillägg med uPCA3-test för urval av vilka patienter som bör biopsieras medför en högre totalkostnad (5 375 252 kronor) än direkt prostatabiopsi av hela riskgruppen (4 467 000 kronor).

### Kostnadseffektivitet

Bedömning av kostnadseffektivitet förutsätter att det finns två eller fler alternativ att jämföra avseende kostnader och effekter. Denna förutsättning saknas dock för denna rapport, som enbart fokuserar på uPCA3-test, varför frågan om kostnadseffektivitet måste lämnas obesvarad. Kunskapsläget är således otillräckligt för att göra beräkningar av kostnadseffektivitet.

### Sjukvårdens struktur och organisation

En man som önskar bli testad med ett PSA-prov bör, enligt Socialstyrelsens riktlinjer, ta del av den skriftliga information som finns utarbetad och som beskriver för- och nackdelar med testet. PSA-testning sker idag inom hela sjukvårdsorganisationen. Däremot utförs prostatabiopsi bara av urologer, vilket sker på de flesta öppenvårdsmottagningar i urologi.

Med anledning av den oklara patientnyttan av uPCA3-testet bör ordination, testning, analys och utvärdering centraliseras. Resultatens betydelse för vidare utredning, samt påverkan på sjukdomsförlopp och död, bör följas upp i kliniska studier.

### Etiska aspekter

Denna rapport hanterar vare sig befolkningsscreening för prostatacancer, och de stora och viktiga etiska frågor som detta reser, eller frågan om de undanträngningseffekter som blir följden av att så många genomgår PSA-provtagning utan klinisk indikation. Så kallad "vild screening" med PSA-testning kan dessutom innebära negativ särbehandling. De som är väl pålästa ser till att de blir undersökta samtidigt som de som har mindre möjligheter att vara informerade inte får tillgång till undersökningen. Dessa frågor avser man att hantera i samband med uppdateringen av Socialstyrelsens nationella riktlinjer för prostatacancer.

PSA-provtagning på eget initiativ identifierar en stor grupp patienter med ökad sannolikhet för prostatacancer av okänd allvarlighetsgrad. Vårdgivaren måste erbjuda dessa patienter fortsatt utredning. Idag saknas diagnostiska verktyg som enkelt och säkert kan identifiera patienter som inte har allvarlig prostatacancer. Ansvarig kliniker måste därför fatta beslut om dessa patienters vidare handläggning på osäker grund. Beslutet kan innebära att patienter utsätts för ett smärtsamt och riskfyllt biopsiingrepp som i förlängningen inte leder till nytta för patienten. Det alternativa beslutet, att inte biopsiera, kan leda till att man missar möjligheten att i tid erbjuda patienten ett potentiellt livräddande kirurgiskt ingrepp. I denna situation kan varje tillskott till den diagnostiska arsenalen uppfattas som en tillgång.

Värdet av uPCA3-testet för att identifiera patienter som bör bli föremål för fortsatta diagnostiska åtgärder är dock fortfarande oklart. För den enskilda patienten kan ett enkelt och komplikationsfritt uPCA3-test möjligen innebära en större säkerhet inför beslut om prostatabiopsi, och sannolikt skulle många patienter vilja genomgå detta test. Samtidigt är kostnaden för testet inte försumbar och kan medföra undanträngningseffekter där andra patientgrupper missgynnas.

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

### Användning av metoden i Sverige

Det finns ingen exakt uppgift om i vilken utsträckning urintest för PCA3 har använts i Sverige. Av de urintest som utvärderats i den aktuella rapporten är endast uPCA3 kommersiellt tillgängligt, dock ännu inte i Sverige. I den hittills enda studien på svenska män ( $n=62$ ), har Nyberg och medarbetare [40] skickat proven till NovioGendix i Nederländerna för analys av PCA3 med ProGensa-metoden.

### Identifierade kunskapsluckor

För att kunna bedöma uPCA3-testets patientnytta i klinisk rutin behövs bättre kunskap om värdet av den extra information som testsvaret ger i relation till andra riskfak-

torer, exempelvis PSA-koncentration, ålder, ändtarmsundersökning och resultat av tidigare biopsier.

uPCA3-testets betydelse för vidare utredning, samt påverkan på sjukdomsförlopp och död, bör utvärderas i kliniska studier.

Diagnostisk tillförlitlighet för TMPRSS2:ERG och me-GSTP1 behöver studeras mer.

### Pågående studier

Följande studie avslutades i april 2011, men är ännu inte publicerad:

- NCT01024959: Clinical evaluation of the PROGENSA PCA3 assay in men with a previous negative biopsy result

### Metodik för den systematiska litteraturgenomgången

#### Litteratursökning

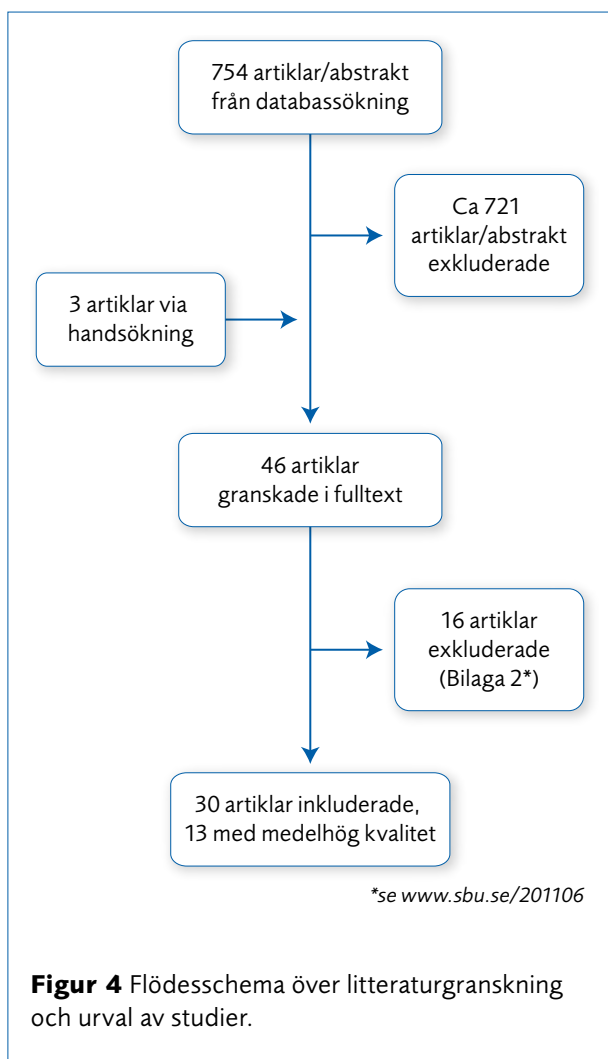
Litteratursökning har utförts i databaserna PubMed, Embase och Cochrane Library t o m november 2010. Inkluderade studier som har publicerats senare än detta datum har identifierats via handsökning. För en mer detaljerad beskrivning av vilka söktermer och begränsningar som använts, se Bilaga 1 på [www.sbu.se/201106](http://www.sbu.se/201106). Förutom sökningar i databaser har referenslistor granskats i relevanta arbeten.

#### Kvalitetsgranskning

De studier som vid genomgång av abstraktlistor bedömdes som relevanta för projektets frågeställningar granskades i fulltext med avseende på inklusionskriterierna. De inkluderade studiernas kvalitet har bedömts bl a utifrån QUADAS och AMSTAR [63,67]. Med ledning av detta fastställdes respektive studies kvalitet och relevans som hög, medelhög eller låg (Tabell 1, Tabell 3, Tabell 4 och Figur 3).

#### Bindningar och jäv

Sakkunniga och granskare har i enlighet med SBU:s krav inlämnat deklaration rörande bindningar och jäv. Dessa dokument finns tillgängliga på SBU:s kansli och kan rekvideras från SBU (Box 3657, 103 59 Stockholm, eller e-post: [registrator@sbu.se](mailto:registrator@sbu.se)). SBU har på detta underlag bedömt att jäv inte föreligger.



**Figur 4** Flödesschema över litteraturgranskning och urval av studier.

### Referenser

1. Nationella prostatacancerregistret (NPCR), 2011.
2. Damber JE, Aus G. Prostate cancer. Lancet 2008;371:1710-21.
3. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. N Engl J Med 2009;360:1320-8.
4. Hugosson J, Carlsson S, Aus G, Bergdahl S, Khatami A, Lodding P, et al. Mortality results from the Göteborg randomised population-based prostate-cancer screening trial. Lancet 2010;11:725-32.
5. Ilic D, O'Connor D, Green S, Wilt TJ. Screening for prostate cancer: an updated Cochrane systematic review. BJU Int 2011;107:882-91.
6. Sandblom G, Varenhorst E, Rosell J, Löfman O, Carlsson P. Randomised prostate cancer screening trial: 20 year follow-up. BMJ 2011;342:d1539.
7. Sakr WA, Grignon DJ, Crissman JD, Heilbrun LK, Cassin BJ, Pontes JJ, et al. High grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPIN) and prostatic adenocarcinoma between the ages of 20-69: an autopsy study of 249 cases. In Vivo 1994;8:439-43.
8. Bussemakers MJ, van Bokhoven A, Verhaegh GW, Smit FP, Karthaus HF, Schalken JA, et al. DD3: a new prostate-specific gene, highly overexpressed in prostate cancer. Cancer Res 1999;59:5975-9.

9. de Kok JB, Verhaegh GW, Roelofs RW, Hessels D, Kiemeny LA, Aalders TW, et al. DD3(PCA3), a very sensitive and specific marker to detect prostate tumors. *Cancer Res* 2002;62:2695-8.
10. Hessels D, Klein Gunnewiek JM, van Oort I, Karthaus HF, van Leenders GJ, van Balken B, et al. DD3(PCA3)-based molecular urine analysis for the diagnosis of prostate cancer. *Eur Urol* 2003;44:8-15; discussion 15-6.
11. Groskopf J, Aubin SM, Deras IL, Blase A, Bodrug S, Clark C, et al. APTIMA PCA3 molecular urine test: development of a method to aid in the diagnosis of prostate cancer. *Clin Chem* 2006;52:1089-95.
12. Taari K, Hotakainen K, Sajjonkari M, Grahn R, Leipälä J. PCA3 gene test in diagnosing prostate cancer. *Suomen Lääkärilehti* 18, 2010.
13. Ruiz-Aragón J, Márquez-Peláez S. [Assessment of the PCA3 test for prostate cancer diagnosis: a systematic review and meta-analysis]. *Actas Urol Esp* 2010;34:346-55.
14. Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason M, Matveev V, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and treatment of clinically localised disease. *Eur Urol* 2011;59:61-71.
15. Tomlins SA, Rhodes DR, Perner S, Dhanasekaran SM, Mehra R, Sun XW, et al. Recurrent fusion of TMPRSS2 and ETS transcription factor genes in prostate cancer. *Science* 2005;310:644-8.
16. Tomlins SA, Bjartell A, Chinnaiyan AM, Jenster G, Nam RK, Rubin MA, et al. ETS gene fusions in prostate cancer: from discovery to daily clinical practice. *Eur Urol* 2009;56:275-86.
17. Harden SV, Sanderson H, Goodman SN, Partin AA, Walsh PC, Epstein JI, et al. Quantitative GSTP1 methylation and the detection of prostate adenocarcinoma in sextant biopsies. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1634-7.
18. Ploussard G, de la Taille A. Urine biomarkers in prostate cancer. *Nat Rev Urol* 2010;7:101-9.
19. Socialstyrelsen. Nationella riktlinjer för bröst-, kolorektal- och prostatacancersjukvård. Beslutsstöd för prioriteringar. Stockholm: Socialstyrelsen; 2007. ISBN 978-91-85483-05-1.
20. Thompson IM, Ankerst DP. Prostate-specific antigen in the early detection of prostate cancer. *CMAJ* 2007;176:1853-8.
21. Djavan B, Waldert M, Zlotta A, Dobronski P, Seitz C, Remzi M, et al. Safety and morbidity of first and repeat transrectal ultrasound guided prostate needle biopsies: results of a prospective European prostate cancer detection study. *J Urol* 2001;166:856-60.
22. Borer A, Gilad J, Sikuler E, Riesenberger K, Schlaeffer F, Buskila D. Fatal Clostridium sordellii ischio-rectal abscess with septicaemia complicating ultrasound-guided transrectal prostate biopsy. *J Infect* 1999;38:128-9.
23. Zani EL, Clark OA, Rodrigues Netto N Jr. Antibiotic prophylaxis for transrectal prostate biopsy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 5. Art. No.: CD006576. DOI: 10.1002/14651858.CD006576.pub2.
24. 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;175:1605-12.
25. Chun FK, de la Taille A, van Poppel H, Marberger M, Stenzl A, Mulders PF, et al. Prostate cancer gene 3 (PCA3): development and internal validation of a novel biopsy nomogram. *Eur Urol* 2009;56:659-67.
26. Auprich M, Haese A, Walz J, Pummer K, de la Taille A, Graefen M, et al. External validation of urinary PCA3-based nomograms to individually predict prostate biopsy outcome. *Eur Urol* 2010;58:727-32.
27. Laxman B, Morris DS, Yu J, Siddiqui J, Cao J, Mehra R, et al. A first-generation multiplex biomarker analysis of urine for the early detection of prostate cancer. *Cancer Res* 2008;68:645-9.
28. Auprich M, Chun FK, Ward JF, Pummer K, Babaian R, Augustin H, et al. Critical assessment of preoperative urinary prostate cancer antigen 3 on the accuracy of prostate cancer staging. *Eur Urol* 2011;59:96-105.
29. Hessels D, van Gils MP, van Hooij O, Jannink SA, Witjes JA, Verhaegh GW, et al. Predictive value of PCA3 in urinary sediments in determining clinico-pathological characteristics of prostate cancer. *Prostate* 2010;70:10-6.
30. Nakanishi H, Groskopf J, Fritsche HA, Bhadkamkar V, Blase A, Kumar SV, et al. PCA3 molecular urine assay correlates with prostate cancer tumor volume: implication in selecting candidates for active surveillance. *J Urol* 2008;179:1804-9; discussion 1809-10.
31. van Gils MP, Hessels D, Hulsbergen-van de Kaa CA, Witjes JA, Jansen CF, Mulders PF, et al. Detailed analysis of histopathological parameters in radical prostatectomy specimens and PCA3 urine test results. *Prostate* 2008;68:1215-22.
32. Whitman EJ, Groskopf J, Ali A, Chen Y, Blase A, Furusato B, et al. PCA3 score before radical prostatectomy predicts extracapsular extension and tumor volume. *J Urol* 2008;180:1975-8; discussion 1978-9.
33. Vlaeminck-Guillem V, Devonec M, Colombel M, Rodriguez-Lafrasse C, Decaussin-Petrucci M, Ruffion A. Urinary PCA3 score predicts prostate cancer multifocality. *J Urol* 2011;185:1234-9.
34. Tosoian JJ, Loeb S, Kettermann A, Landis P, Elliot DJ, Epstein JI, et al. Accuracy of PCA3 measurement in predicting short-term biopsy progression in an active surveillance program. *J Urol* 2009;183:534-8.
35. Morote J, Rigau M, Garcia M, Mir C, Ballesteros C, Planas J, et al. Behavior of the PCA3 gene in the urine of men with high grade prostatic intraepithelial neoplasia. *World J Urol* 2010;28:677-80.
36. Tinzl M, Marberger M, Horvath S, Chypre C. DD3PCA3 RNA analysis in urine – a new perspective for detecting prostate cancer. *Eur Urol* 2004;46:182-6; discussion 187.
37. Ouyang B, Bracken B, Burke B, Chung E, Liang J, Ho SM. A duplex quantitative polymerase chain reaction assay based on quantification of alpha-methylacyl-CoA racemase transcripts and prostate cancer antigen 3 in urine sediments improved diagnostic accuracy for prostate cancer. *J Urol* 2009;181:2508-13; discussion 2513-4.
38. Fradet Y, Saad F, Aprikian A, Dessureault J, Elhilali M, Trudel C, et al. uPM3, a new molecular urine test for the detection of prostate cancer. *Urology* 2004;64:311-5; discussion 315-6.
39. Mearini E, Antognelli C, Del Buono C, Cochetti G, Giannantonio A, Nardelli E, et al. The combination of urine DD3(PCA3) mRNA and PSA mRNA as molecular markers of prostate cancer. *Biomarkers* 2009;14:235-43.
40. Nyberg M, Ulmert D, Lindgren A, Lindström U, Abrahamsson PA, Bjartell A. PCA3 as a diagnostic marker for prostate cancer: A validation study on a Swedish patient population. *Scand J Urol Nephrol* 2010;44:378-83.
41. Rigau M, Morote J, Mir MC, Ballesteros C, Ortega I, Sanchez A, et al. PSGR and PCA3 as biomarkers for the detection of prostate cancer in urine. *Prostate* 2010;70:1760-7.
42. Sokoll LJ, Ellis W, Lange P, Noteboom J, Elliott DJ, Deras IL, et al. A multicenter evaluation of the PCA3 molecular urine test: pre-analytical effects, analytical performance, and diagnostic accuracy. *Clin Chim Acta* 2008;389:1-6.
43. Talesa VN, Antognelli C, Del Buono C, Stracci F, Serva MR, Cottini E, et al. Diagnostic potential in prostate cancer of a panel of urinary molecular tumor markers. *Cancer Biomark* 2009;5:241-51.
44. Galasso F, Giannella R, Bruni P, Giulivo R, Barbini VR, Disanto V, et al. PCA3: a new tool to diagnose prostate cancer (PCa) and a guidance in biopsy decisions. Preliminary report of the UrOP study. *Arch Ital Urol Androl* 2010;82:5-9.
45. Ploussard G, Haese A, van Poppel H, Marberger M, Stenzl A, Mulders PF, et al. The prostate cancer gene 3 (PCA3) urine test in men with previous negative biopsies: does free-to-total prostate-specific antigen ratio influence the performance of the PCA3 score in predicting positive biopsies? *BJU Int* 2010;106:1143-7.
46. Remzi M, Haese A, van Poppel H, de la Taille A, Stenzl A, Hennenlotter J, et al. Follow-up of men with an elevated PCA3 score and a negative biopsy: does an elevated PCA3 score indeed predict the presence of prostate cancer? *BJU Int* 2010;106:1138-42.
47. Shappell SB, Fulmer J, Arguella D, Wright BS, Oppenheimer JR, Putzi MJ. PCA3 urine mRNA testing for prostate carcinoma: patterns of use by community urologists and assay performance in reference laboratory setting. *Urology* 2009;73:363-8.
48. Aubin SM, Reid J, Sarno MJ, Blase A, Aussie J, Rittenhouse H, et al. PCA3 molecular urine test for predicting repeat prostate

- biopsy outcome in populations at risk: validation in the placebo arm of the dutasteride REDUCE trial. *J Urol* 2010;184:1947-52.
49. de la Taille A, Irani J, Graefen M, Chun F, de Reijke T, Kil P, et al. Clinical evaluation of the PCA3 assay in guiding initial biopsy decisions. *J Urol* 2011;185:2119-25.
  50. Marks LS, Fradet Y, Deras IL, Blase A, Mathis J, Aubin SM, et al. PCA3 molecular urine assay for prostate cancer in men undergoing repeat biopsy. *Urology* 2007;69:532-5.
  51. van Gils MP, Hessels D, van Hooij O, Jannink SA, Peelen WP, Hanssen SL, et al. The time-resolved fluorescence-based PCA3 test on urinary sediments after digital rectal examination; a Dutch multicenter validation of the diagnostic performance. *Clin Cancer Res* 2007;13:939-43.
  52. Deras IL, Aubin SM, Blase A, Day JR, Koo S, Partin AW, et al. PCA3: a molecular urine assay for predicting prostate biopsy outcome. *J Urol* 2008;179:1587-92.
  53. Haese A, de la Taille A, van Poppel H, Marberger M, Stenzl A, Mulders PF, et al. Clinical utility of the PCA3 urine assay in European men scheduled for repeat biopsy. *Eur Urol* 2008;54:1081-8.
  54. Wang R, Chinnaiyan AM, Dunn RL, Wojno KJ, Wei JT. Rational approach to implementation of prostate cancer antigen 3 into clinical care. *Cancer* 2009;115:3879-86.
  55. Ochiai A, Okihara K, Kamoi K, Iwata T, Kawauchi A, Miki T, et al. Prostate cancer gene 3 urine assay for prostate cancer in Japanese men undergoing prostate biopsy. *Int J Urol* 2011;18:200-5.
  56. Adam A, Engelbrecht MJ, Bornman MS, Manda SO, Moshokoa E, Feilat RA. The role of the PCA3 assay in predicting prostate biopsy outcome in a South African setting. *BJU Int* 2011;doi: 10.1111/j.1464-410X.2011.02020.x. [Epub ahead of print].
  57. van Gils MP, Cornel EB, Hessels D, Peelen WP, Witjes JA, Mulders PF, et al. Molecular PCA3 diagnostics on prostatic fluid. *Prostate* 2007;67:881-7.
  58. Zamora J, Abaira V, Muriel A, Khan K, Coomarasamy A. Meta-DiSc: a software for meta-analysis of test accuracy data. *BMC Med Res Methodol* 2006;6:31.
  59. Woodson K, O'Reilly KJ, Hanson JC, Nelson D, Walk EL, Tangrea JA. The usefulness of the detection of GSTP1 methylation in urine as a biomarker in the diagnosis of prostate cancer. *J Urol* 2008;179:508-11; discussion 511-2.
  60. Payne SR, Serth J, Schostak M, Kamradt J, Strauss A, Thelen P, et al. DNA methylation biomarkers of prostate cancer: confirmation of candidates and evidence urine is the most sensitive body fluid for non-invasive detection. *Prostate* 2009;69:1257-69.
  61. Vener T, Derecho C, Baden J, Wang H, Rajpurohit Y, Skelton J, et al. Development of a multiplexed urine assay for prostate cancer diagnosis. *Clin Chem* 2008;54:874-82.
  62. Hessels D, Smit FP, Verhaegh GW, Witjes JA, Cornel EB, Schalken JA. Detection of TMPRSS2-ERG fusion transcripts and prostate cancer antigen 3 in urinary sediments may improve diagnosis of prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2007;13:5103-8.
  63. Whiting P, Rutjes AW, Reitsma JB, Bossuyt PM, Kleijnen J. The development of QUADAS: a tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic reviews. *BMC Med Res Methodol* 2003;3:25.
  64. Produktblad, 501377SV Rev. B. [www.gen-probe.com](http://www.gen-probe.com)
  65. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:924-6.
  66. Statistiska Centralbyrån (SCB). Lönedatabasen. [www.scb.se](http://www.scb.se)
  67. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol* 2007;7:10.

### SBU utvärderar sjukvårdens metoder

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

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

Denna utvärdering publicerades år 2011. Resultat som bygger på ett starkt vetenskapligt underlag fortsätter vanligen att gälla under en lång tid framåt. Andra resultat kan ha hunnit bli inaktuella. Det gäller främst områden där det vetenskapliga underlaget är otillräckligt, begränsat eller motstridigt.

SBU Alert-rapport 2011-06 • ISSN 1652-7151 (webb)  
Rapporten kan beställas från SBU:  
Internet: [www.sbu.se](http://www.sbu.se) • Telefon: 08-412 32 00

### Alerträdet

Jan-Erik Johansson, Ordförande, Professor, Urologi  
Christel Bahtsevani, Dr Med Vet, Omvårdnad  
Lars Borgquist, Professor, Allmänmed, Hälsoekonomi  
Bo Carlberg, Docent, Internmedicin  
Jane Carlsson, Professor, Sjukgymnastik  
Per Carlsson, Professor, Hälsoekonomi  
Björn-Erik Erlandsson, Professor, Medicinsk teknik  
Mårten Fernö, Professor, Experimentell onkologi  
Lennart Iselius, Docent, Allmänkirurgi, Klinisk genetik (repr SKL)  
Viveca Odling, Professor, Gynekologi (repr LV)  
Anders Rydh, Docent, Med radiologi, Nuklearmedicin  
Anders Tegnell, Med dr, Infektionssjukdomar (repr SoS)  
Jan Wahlström, Professor emeritus, Klinisk genetik  
Anna Åberg Wistedt, Professor, Psykiatri

### SBU:s nämnds arbetsutskott

Susanna Axelsson, David Bergqvist, Håkan Ceder,  
Tove Livered, Jan Liliemark, Nina Rehnqvist,  
Måns Rosén, Ewalotte Ränzlöv och Sofia Tranæus.

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