



SBU BEREDER
PUBLIKATION NR: 376
PUBLICERAD: 24 APRIL 2024
NEDLADDAD: 7 JULI 2025

Vätskebiopsi vid diagnostik av äggstockscancer

Innehåll

Populärvetenskaplig sammanfattning	3
1. Inledning	5
1.1 Uppdrag	5
1.2 Syfte och målgrupper	5
2. Bakgrund	6
Faktaruta 2.1 Äggstockscancer.	8
Faktaruta 2.2 Vätskebiopsi.	10
3. Metod	12
3.1 Fråga	12
3.2 Metod för översikt av effekter på hälsa	12
4. Urval av studier	14
5. Resultat	15
6. Diskussion	21
6.1 Överväganden för forskning	22
7. Medverkande	23
7.1 Projektgrupp	23
8. Ordförklaringar och förkortningar	24
9. Referenser	25
Bilagor	28

Observera att det är möjligt att ladda ner hela eller delar av en publikation. Denna pdf/utskrift behöver därför inte vara komplett. Hela publikationen och den senaste versionen hittar ni på www.sbu.se/376

Populärvetenskaplig sammanfattning

Syftet med projektet var att sammanställa det aktuella kunskapsläget för diagnostik av äggstockscancer med vätskebiopsi. Äggstockscancer är en svår sjukdom med hög dödlighet. Prognosen är till stor del beroende av tidig diagnostik, vilket ofta är svårt då symtomen till en början är både vaga och svårfångade.

Vätskebiopsier tas från en kroppsvätska, vanligen blod. Provtagningen kan utföras på symptomfria kvinnor, kvinnor med oklara symtom eller kvinnor med förhöjd risk för sjukdomen. Analysmetoderna kan mäta mycket små koncentrationer av tumörmarkörer (exempelvis arvs massa, proteiner, med flera). Kroppsvätskan skulle kunna ses som ett uppsamlingskärl för substanser som kommer från tumören. Teoretiskt skulle metoden kunna ställa diagnosen träffsäkert och tidigt samt för patienten helt riskfritt. Idag sker klinisk diagnostik genom mikroskopisk undersökning av vävnadsprover. Man undviker nålbiopsiering mot tumörmisstänkt cysta eftersom det ökar risken för spridning av tumörceller.

Idag finns ingen tumörmarkör med tillräcklig träffsäkerhet som ensam kan användas för diagnosställande. Till skillnad från vid diagnostik av andra solida tumörer, exempelvis bröst- och lungcancer, utförs inte regelmässig biopsiering vid misstänkt lokaliserad äggstockscancer då spridningsrisken är stor och försämrar prognosen. Detta särskiljer således äggstockscancer från flertalet andra maligna tillstånd med solida tumörer och ökar därmed behovet av en ny form för diagnostik.

Vår sonderade litteratursökning mellan åren 2012 och 2023 visade utifrån publicerade systematiska översikter otillräckligt med välgjorda primärstudier för att genomföra en egen systematisk översikt.

Vi har inte kunnat värdera den samlade diagnostiska träffsäkerheten på ett vetenskapligt tillförlitligt vis för olika typer av analyser av vätskebiopsier då publicerade studier har uppvisat en betydande variation avseende population, kontrollgrupper, studiedesign, vad man analyserar och analysmetoder.

Fler och större välgjorda studier behövs innan de olika närbesläktade metoderna kan utvärderas. Vätskebiopsier är således ännu inte mogna för klinisk diagnostik av äggstockscancer.

Denna publikation innehåller:

- En eller flera systematiska översikter

SBU använder en noggrann process för att säkerställa att våra resultat är vetenskapligt väl underbyggda.

För den här rapporten har vi gjort följande:

Tagit fram ett vetenskapligt underlag tillsammans med externa sakkunniga:

- Granskat om det finns metodbrister i studierna som skulle kunna påverka resultaten och ge risk för snedvridning

Följande personer har granskat och bedömt rapporten och dess resultat:

- Externa sakkunniga
- SBU:s kvalitetssäkringsgrupp
- SBU:s vetenskapliga råd

1. Inledning

1.1 Uppdrag

SBU har fått ett regeringsuppdrag om att ta fram kunskapsunderlag inom området kvinnohälsa (SBU:s regleringsbrev för 2023, dnr S2022/04810). I arbetet med att identifiera relevanta ämnesområden har dialog förts med myndigheter såsom Socialstyrelsen, experter inom området, professionsföreningar och nationella programområden (NPO). Från dessa lyftes behov av att sammanställa det aktuella kunskapsläget för diagnostik av äggstockscancer ([Faktaruta 2.1](#)) med närbesläktade metoder under samlingsnamnet vätskebiopsier ([Faktaruta 2.2](#)).

1.2 Syfte och målgrupper

Syftet var att sammanställa det aktuella kunskapsläget rörande vätskebiopsier vid diagnostik av äggstockscancer. Målgrupper för rapporten är Regeringskansliet, professionsföreningar, Socialstyrelsen, Kunskapsstyrningens nationella programområde kvinnosjukdomar och förlossning samt aktuella patientföreningar.

2. Bakgrund

Enligt Socialstyrelsens bedömningsmatris klassas äggstockscancer som en sjukdom med mycket stor svårighetsgrad [1]. Liksom för de flesta tumörsjukdomar är det viktigt att upptäcka tumören i tidigt stadium.

Den initiala symtomatologin är ofta vag och ospecifik. Det kan vara svårt för patient såväl som sjukvården att koppla dessa till just äggstockarna. Idag bygger diagnostiken på ett flertal nivåer i vårdkedjan enligt ett etablerat och nyligen reviderat Nationellt Vårdprogram från Regionalt Cancer-centrum i Samverkan [2] [3]. Basen för detta är ett strukturerat tillvägagångssätt på distriktläkarnivå, vilken innehåller ett allmänt och riktat anamnesupptagande följt av en enklare gynekologisk undersökning. Vid misstanke om positiva fynd följer ett trappstegsförfarande: en specialistgynekolog (vanligen i öppenvården) som fastställer eller avfärdar välgrundad misstanke om äggstockscancer och därmed initierar sammanhållet vårdförlopp med planering av objektiva analyser med ökande komplexitet av, såsom klinisk kemiska analyser med tumörmarkörer, adekvat bilddiagnostik och planerar behandling och uppföljning.

Till skillnad från konfirmerande diagnostik av andra solida tumörer, exempelvis bröst- och lungcancer, utförs inte regelmässig biopsiering vid misstänkt lokaliserad äggstockscancer då spridningsrisken är stor och försämrar prognosen. Detta ökar behovet av en annan form för diagnostik. Se [Faktaruta 2.1](#) för utförligare bakgrund.

För andra tumörsjukdomar finns det idag väletablerade blodburna så kallade tumörmarkörer såsom alfafeto-protein (AFP), carcinoembryonalt antigen (CEA) och prostataspecifikt antigen (PSA) med flera. Dessa markörer är dock inte specifika för malign sjukdom som sådan. Exempelvis kan förhöjt PSA ses vid infektioner i prostata. Idag finns det inte heller någon enskild substans (analyt) som ensamt har en tillräckligt hög träffsäkerhet (sensitivitet/specificitet) för att ställa diagnos. De idag vanligast använda markörerna vid äggstockscancer är CA125 (cancerantigen 125) och HE4 (humant epididymis protein 4).

Under de senare åren har begreppet vätskebiopsi populariserats [4]. I korthet går det ut på att mäta ytterst små mängder av tumörspecifika analyter, som läcker ut från tumören till en kroppsvätska. Olika kroppsvätskor såsom blod, urin och vaginalsekret skulle kunna betraktas som uppsamlingskärl för analyterna.

Fördelarna skulle vara: dels vätskebiopsins teoretiskt goda träffsäkerhet, dels att man helt undviker vävnadsbiopsins inneboende risk för spridning. Vidare kan man teoretisera kring en möjlighet för tidigarelagd diagnostik då

det behövs så ytterligt små mängder av de tumörspecifika analyterna, samt även en förbättrad möjlighet att monitorera insatt terapi. Provtagningsproceduren förenklas också för patienten och sjukvården. Var god se [Faktaruta 2.2](#) för utförligare bakgrund.

Faktaruta 2.1 Äggstockscancer.

Äggstockscancer är ett samlingsbegrepp för cancer i äggstockarna, äggledarna och bukhinnan. Det är den dödligaste av de gynekologiska tumörsjukdomarna. Den vanligaste typen (ca 95%) av äggstockscancer är den epiteliäla, det vill säga den som utgår från äggstockens yttersta cellager. Övriga utgår från andra celltyper i äggstocken (vanligen germinal- och embryonalceller). Gemensamma särdrag för dessa ovanligare former är att de inte avger dottersvulster men har en snabbtillväxt och drabbar oftare yngre fertila kvinnor.

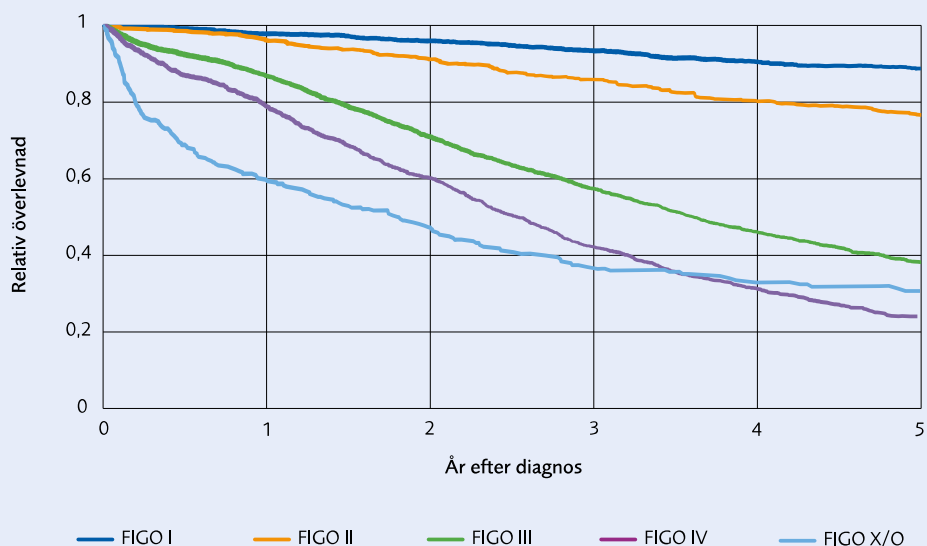
Globalt insjuknar 240 000 kvinnor årligen och omkring 150 000 avlider till följd av sjukdomen. I Sverige svarar äggstockscancer för tre procent av all kvinnlig cancer. Det insjuknar cirka 13/100 000 kvinnor (huvudsakligen postmenopausala) årligen i landet, cirka två tredjedelar av dessa har spridd (metastaserad) sjukdom vid diagnos. För den resterande delen är sjukdomen lokaliserad.

I likhet med andra maligna sjukdomar brukar äggstockscancer stadiindelade efter hur mycket den spridit sig. Vanligen används FIGO-klassifikationerna (International Federation of Gynecology and Obstetrics, definitioner av de olika stadierna enligt nedan [5]). Nedan illustration visar den relativa överlevnaden grupperad efter denna klassifikation. Den relativa överlevnaden innebär sannolikheten att överleva cancersjukdomen, dvs andra orsaker till man avlider borträknade. Förväntade femårsöverlevnaden är direkt beroende av spridningsgraden (uttryckt som stadiindelning nedan) och varierar mellan 20 och 80 procent. Årligen avlider drygt 500 kvinnor av sjukdomen i Sverige.

Diagnostiken av sjukdomen är av många skäl svår, eftersom symtomen ofta är diffusa för patienten och svårvärderade för sjukvården. Äggstockscancer refereras ofta till som "den tysta tumören i buken". Diagnostiken försvåras också av att man i det längsta undviker att ta vävnadsprov från misstänkt äggstockstumör eller cysta då det finns överhängande risk för spridning av tumörvävnad. I händelse av nyupptäckt men redan spridd äggstockscancer används konventionell nålbiopsi.

Den primära behandlingen, beroende på stadi, består av olika kombinationer kirurgi, cellgifter och målinriktade behandlingar som monoterapi eller i kombination. Behandlingen är nationellt standardiserad och har förbättrats över åren.

Figur 2.1 Relativ överlevnad utifrån FIGO-klassifikation.



Relativ överlevnad för svenska patienter diagnostiserade mellan åren 2008 och 2020 i ålder 18 till 89 år. Den relativa överlevnaden innebär sannolikheten att överleva äggstockscancer, det vill säga att andra orsaker till död är ej inräknade. Källa: Data bearbetade av Regionalt cancercentrum väst.

Anatomisk definition för FIGO indelningen [5]

- FIGO I: Cancern begränsad till äggstockarna (ena eller båda).
- FIGO II: Cancern begränsad ena eller båda äggstockarna och i lilla bäckenet.
- FIGO III: Cancern begränsad till ena eller båda äggstockarna med mikroskopiskt verifierad bukhinne-metastasering utanför lilla bäckenet och/eller av lymfkörtelengagemang.
- FIGO IV: Fjärrmetastaser, inklusive positiv cytologi från brösthålsvätska, metastaser till lever eller mjälte, engagemang av ljumskens lymfkörtlar, tumörväxt genom hela tarmväggen.
- FIGO X/0: Primärtumören kan inte klassificeras.

Faktaruta 2.2 Vätskebiopsi.

I kroppen sker ett kontinuerligt läckage av olika substanser från celler till olika kroppsvätskor. Dessa substanser kan analyseras med olika tekniker, ofta benämns dessa substanser "analyter". Kroppsvätskor kan betraktas som uppsamlingskärl och i sammanhanget en spegling av vad som sker i cellen. Målsättningen är att identifiera eventuella sjukliga specifika förändringar från cellen. I fallet med solida tumörer är syftet att fånga upp analyter som läcker från tumörcellerna. Exempel på sådana analyter är muterat DNA eller andra tumörmarkörer (se Figur 2.2, avsnitt 3.2.1 Indextest, samt tabell 5.1). Man får på så sätt också en summerad molekylär bild av den maligna sjukdomen.

Det finns även andra medicinska och tekniska fördelar med metoden. I korthet lyfts vanligen fram att den är säkrare (frånvaro av tumörspridningsrisken), kan upprepas för att kunna monitorera insatt terapi över tid, vidare är det enklare för patienten och sjukvården att lämna/ta provet från en kroppsvätska såsom blod eller urin. Det finns dessutom fördelaktiga tekniska aspekter då metoden kan automatiseras och skalas upp så att stora mängder prover kan analyseras samtidigt.

Dock finns det för närvarande inte några enskilda mutationer som kan bekräfta malignitet, det vill säga att de neoplastiska cellerna har ett invasivt växtsätt. I stort sett samma spektrum av mutationer ses i premaligna som maligna tillstånd till exempel adenom (som vid tjocktarmspolyper) jämfört med adenocarcinom (tjocktarmscancer). Globalt läggs därför för närvarande stora insatser på metoder som fokuserar på tidig detektion och identifiering av förändringsmönster (mutationer, metylering, fragmentering etc.) för att på så sätt mer träffsäkert få fram en större sannolikhet för malignitet än vad analys av enskilda analyter kan göra.

Att mäta mutationer i DNA i vätskebiopsier är en av de tester som anses ha stor framtida potential. Analyserna sker oftast med antingen en PCR-baserad eller en sekvenseringsbaserad teknik där PCR används för att studera enstaka mutationer medan sekvensering kan detektera ett stort antal mutationer. Vätskebiopsianalysen kräver dock ofta att analyserna har väldigt hög känslighet där enskilt muterade molekyler behöver detekteras. Traditionella tekniker har inte denna känslighet därför har digital PCR och digital sekvensering utvecklats som uppfyller ställda krav och möjliggör klinisk tillämpad utveckling.

Figur 2.2 Översiktlig uppdelning och information om vätskebiopsins substanser (analyt) som analyseras, samt vilka olika kroppsvätskor som dessa kan vara lösta i.

Exempel på substanser (analyter) för analys	Exempel på etablerade tumör-markörer	Exempel på vätskor som analyten kan vara löst i		
• Cirkulerande tumörceller • DNA • Punktmutationer • Infogad el borttaget mtrl • Variation i antal genkopior • Translokationer • Fragmenteringsmönster • DNA-metylering • RNA • BudbärarRNA • MikroRNA • Långt icke-kodandeRNA	• Blodplättar • Extracellulära vesikler • Metaboliter • Sockerarter • Fetter • Fettsyror • peptider • Proteiner • Epitoper • Glykosylering • Fosforylering	• AFP • CA125 • CA199 • CA153 • CEA • HE4 • PSA • mfl	• Avföring • Blod • Bukhålevätska • Cystvätska • Galla • Ledvätska • Lymfa • Magsaft • Modersmjölk • Ryggmärgsvätska • Saliv	• Sköljvätska från bronkträdets • Slem från näsa • Spott • Svett • Tårvätska • Urin • Var • Vätska från livmoder • äggledare • vagina

3. Metod

En projektplan för denna rapport utarbetades av projektgruppen och fastställdes genom beslut den 2023-04-24 av projektansvarig chef.

Arbetet är genomfört utifrån riktlinjerna i PRISMA [6] och SBU:s metodbok [7].

3.1 Fråga

Talar det aktuella vetenskapliga kunskapsläget för att vätskebiopsier vid diagnostik av äggstockscancer skulle vara kliniskt användbart för rutinbruk idag?

3.2 Metod för översikt av effekter på hälsa

3.2.1 Urvalskriterier

För att en studie skulle inkluderas krävdes att den uppfyllde följande kriterier enligt vedertagen PIRO-metod (population, indextest, referenstest, utfallsmått och studiedesign). Aktuellt PIRO enligt nedan.

Population

Kvinnor (18 år eller äldre) med misstänkt äggstockscancer.

Indextest

Analyter:

- Icke cellbundna nukleinsyror
 - Cirkulerande fritt DNA
 - Cirkulerande tumör DNA
 - Cirkulerande fritt RNA
- Cirkulerande tumörceller
- Tumörpåverkade blodplättar
- Exosomes
- Etablerade tumörmarkörer

Vätsketyper:

- Blod
- Saliv

- Skölvätska från äggledare, livmoder, vagina
- Cystvätska
- Urin

Referenstest

- Morfologisk diagnos (PAD) för epitelial äggstockscancer
- För fall-kontroll studier är PAD obligat för tumörfallen men inte nödvändigt för kontrollerna.

Utfallsmått

- Diagnostisk träffsäkerhet, sensitivitet och specificitet
- Areal under kurvan
- Positiva och negativa prediktiva värden,
- Diagnostiska oddskvoter

3.2.1.1 Studiedesign

Systematiska översikter, primärstudier: i förekommande fall RCT och andra kontrollerade studier samt prospektiva och retrospektiva fall-kontrollstudier.

3.2.2 Process för urval av studier

3.2.2.1 Litteratursökning

I projektets början skapades och utfördes en litteratursökning i Medline i. Litteratursökning hade inte en uttömmande ansats. Sökstrategin redovisas i [Bilaga 1](#).

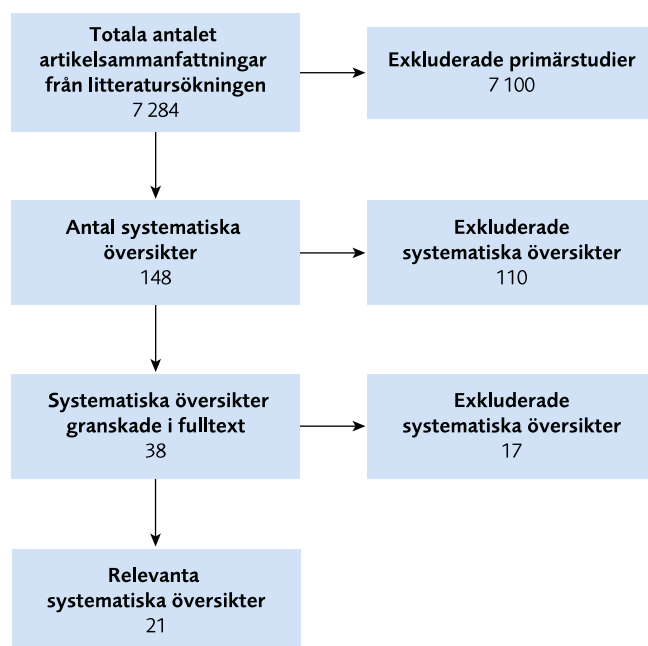
3.2.2.2 Bedömning av relevans

Projektledarna vid SBU:s kansli granskade oberoende av varandra de artikelsammanfattningar som identifierades i litteratursökningen. Granskningen genomfördes med hjälp av verktyget Rayyan [8]. De artikelsammanfattningar som bedömdes uppfylla urvalskriterierna beställdes i fulltext och granskades av samma personer, oberoende av varandra i verktyget Covidence [9]. Eventuella oenigheter löstes i konsensus inom gruppen. Studier som inte uppfyllde kriterierna exkluderas och orsak till exklusion noterades ([Bilaga 2](#)).

4. Urval av studier

Litteratursökningen i databasen Medline resulterade i totalt i 7 284 artikelsammanfattningar, varav 38 systematiska översikter beställdes och lästes i fulltext. Av dessa bedömdes 21 systematiska översikter vara relevanta (Figur 4.1). Exkluderade studier redovisas i Bilaga 2.

Figur 4.1 Flödesschema för litteratursökning.



5. Resultat

Totalt identifierades 21 relevanta systematiska översikter. De ingående primärstudierna var delvis överlappande eftersom tidsperioden för sökningen var bred och flera systematiska översikter kan vara uppdateringar av föregående. Vi har inte granskat de inkluderade systematiska översikternas risk för snedvridning utan redovisar här endast vad som finns publicerat och lyfter därmed inte resultat från de systematiska översikterna. Då vi inte genomfört en uttömmande litteratursökning kan det finnas fler systematiska översikter, men sannolikt skulle dessa inte förändra vår bedömning. En välfungerande metod för att genom vätskebiopsi diagnosticera äggstockscancer skulle också förväntas få ett så tydligt genomslag i den vetenskapliga litteraturen att den borde fångas upp även i en sökning med de avgränsningar vi använt. De inkluderade 21 systematiska översikterna är sammanfattade i tabell 5.1.

De 21 systematiska översikterna som har utvärderat vätskebiopsier (analyser i en kroppsvätska) publicerades mellan åren 2012 och 2023. Knappt tre fjärdedelar av översikterna är från Kina, övriga från Europa och Nordamerika. Översikterna har identifierat primärstudier med huvudsaklig design fall–kontrollstudier. I majoriteten av de inkluderade primärstudierna var uppgifterna oklara om datainsamlingen var prospektiv eller retrospektiv. I mindre än en fjärdedel av primärstudierna var data insamlat prospektivt. Det totala antalet primärstudier i respektive systematiska översikt varierade mellan 5 och 60 (median 12). De primärstudier som ingick i översikterna har oftast studerat få individer, antalet studier med ≥ 100 deltagare i fall- och kontrollgruppen varierade mellan 0 och 16 (median 1).

De analyser som utvärderades i översikterna var framför allt de välkända tumörmarkörerna CA125 och HE4. Det förekom även i en varierande utsträckning analyser av CA199, CEA, p53, osteopontin, mesotelin och olika varianter av sjukdomsspecifika nukleinsyrasekvenser inklusive cfDNA och metylerat DNA. Den vätska som analyten studerades i var oftast serum eller plasma, men i en mindre andel publikationer studerades även analyser i urin eller ascites (vätska i bukhålan).

Genomgången av översikternas redovisning av primärstudierna visar att forskningen är för heterogen avseende population, kontrollgrupp, studiedesign, analyser och analysmetoder, för att det ska vara möjligt att utvärdera vätskebiopsins träffsäkerhet.

För sjukdomsfallen i fall–kontrollstudierna var diagnosen verifierad med mikroskopisk vävnadsanalys (PAD, patologisk anatomisk diagnos) i samtliga fall. Diagnoserna för de i studierna ingående kontrollerna varierade mellan kvinnor med benign gynekologisk tumör, annan benign

gynekologisk åkomma eller friska kontroller utan närmare specifikation (UNS). För patienterna med benign tumör verifierades detta med PAD, ultraljud eller annan klinisk bedömning UNS. Endokrinologiskt status för fallen och kontrollerna var genomgående ofullständigt angivet. Provtagnings tiden var genomgående pre-operativ för de prospektiva studierna, medan provtagnings tiden var ofullständigt rapporterad för studierna med retrospektiv datainsamling.

Den identifierade heterogeniteten kan sammanfattas enligt nedan (se även Tabell 5.1):

- tidpunkt för provtagningen, vanligen ej specificerat
- antalet prover från fall och kontroller
- analyten som studerades, ibland ensam, eller i kombination med andra analyter
- tidpunkten för själva analysen var vanligen ospecificerad, oklar förvaringstid
- redovisning endokrint status för fall/kontrollerna
- redovisning av spridningsgraden av tumören
- variation i tröskelvärden för samma analyt mellan olika studier
- diagnosen för äggstockscancer fallens kontroller skiftade, liksom hur och när diagnosen ställts
- preanalytisk upparbetning och förvaring av prov.

Tabell 5.1 Sammanfattning av relevanta systematiska översikter från databasen Medline.

Författare År Land Referens	Studiedesign		Analyt Vätska	Population	
	Totalt antal studier	Antal studier med ≥100 deltagare/arm		Fall Provtagningsstid	Kontroll Provtagningsstid
Ferraro et al. 2013 Italien [10]	Prospektiva 16 st 6 st ≥100 deltagare/arm		CA125 och HE4 Serum	PAD verifierad OC Provtagningsstid: vanligen pre-op	Benign gyneko- logisk tumör Provtagningsstid: vanligen pre-op
Fortner et al. 2017 Tyskland [11]	Fall-kontroll Prospektiv 29 st 1 st ≥100 deltagare/arm		85 st. olika tumör- associerade autoantikroppar (ej samma i alla) Serum	PAD verifierad OC. Provtagningsstid: pre-op	Benign gyneko- logisk tumör eller friska kontroller uns Provtagningsstid: vanligen pre-op
Guo et al. 2017 Kina [12]	Fall-kontroll Prospektiv 12 st 0 st ≥100 deltagare/arm		CA125, CA199 och CEA Serum	PAD verifierad OC Provtagningsstid: pre-op	Benign gyneko- logisk tumör eller friska kontroller uns Provtagningsstid: vanligen pre-op
Hu et al. 2015 Kina [13]	Huvudsakligen fall-kontroll Oklar datainsamling 13 st 3 st ≥100 deltagare/arm		Osteopontin Serum eller plasma	PAD verifierad för fall-kontrolldesign Provtagningsstid: ej rapporterad	Ej angivet Provtagningsstid: ej rapporterad
Hulstaert et al. 2021 Belgien [14]	Fall-kontroll Retro- och prospektiva insamling 34 st Oklart antal studier ≥100 deltagare/arm		Totalt 75 olika RNA-markörer (ej samma i alla) Majoritet i serum eller plasma, minoritet i urin eller ascites	PAD verifierad OC Provtagningsstid: vanligen pre-op	Benign gyneko- logisk tumör eller friska kontroller uns Provtagningsstid: ej rapporterad

Jia et al. 2017 Kina [15]	Fall-kontroll Oklar datainsamling 7 st 0 st ≥100 deltagare/arm	HE4 Majoritet i serum, minoritet i urin	PAD verifierad OC Provtagningstid: ej rapporterad	Benign gyneko- logisk tumör eller friska kontroller uns Provtagningstid: ej rapporterad
Lan et al. 2016 Kina [16]	Fall-kontroll Oklar datainsamling 17 st 1 st ≥100 deltagare/arm	Osteopontin, +/- CA125 Serum eller plasma	PAD verifierad OC Provtagningstid: ej rapporterad	Benign gyneko- logisk tumör, annan benign gyneko- logisk sjukdom, friska kontroller Provtagningstid: ej rapporterad
Lan et al. 2016 Kina [17]	Fall-kontroll Majoriteten retrospektiv datainsamling 15 st 3 st ≥100 deltagare/arm	KLK subtyper Serum	PAD verifierad OC Provtagningstid: ej rapporterad	Benign gyneko- logisk tumör, friska kontroller uns Provtagningstid: ej rapporterad
Li et al. 2015 Kina [18]	Fall-kontroll Retro- och prospektiv datainsamling 19 st 0 st ≥100 deltagare/arm	LPA Serum	PAD verifierad OC Provtagningstid: ej rapporterad	Benign gyneko- logisk tumör, annan benign gyne- kologisk sjukdom, friska kontroller uns Provtagningstid: ej rapporterad
Lin et al. 2013 Kina [19]	Fall-kontroll Oklar datainsamling 11 st Oklart antal ≥100 deltagare/arm	HE4 och CA125 Serum	PAD verifierad OC Provtagningstid: ej rapporterad	Friska kontroller uns Provtagningstid: ej rapporterad
Lin et al. 2012 Kina [20]	Fall-kontroll Oklar datainsamling 18 st Oklart antal ≥100 deltagare/arm	HE4, CA125 och mesotelin Serum	PAD verifierad OC Provtagningstid: ej rapporterad	Friska kontroller uns Provtagningstid: ej rapporterad
Lu et al. 2015	Fall-kontroll	LPA	PAD verifierad OC	Benign gyneko- logisk tumör

Kina [21]	Prospektiv datainsamling 6 st 0 st≥100 deltagare/arm	Serum	Provtagningsstid: vanligen pre-op	Provtagningsstid: majoriteten pre-op
Scaletta et al. 2017 Italien [22]	Fall-kontroll Oklar datainsamling 45 st 16 st≥100 deltagare/arm	HE4 Serum eller plasma	PAD verifierad OC Provtagningsstid: ej rapporterad	Benign gyneko- logisk tumör, friska kontroller uns Provtagningsstid: ej rapporterad
Shi et al. 2015 Kina [23]	Fall-kontroll Oklar datainsamling 60 st 13 st≥100 deltagare/arm	Tumör- associerade antigen eller auto-antikroppar (CA125, p53 och HE4) Serum	PAD verifierad OC Provtagningsstid: ej rapporterad	Benign gyneko- logisk tumör, friska kontroller utan närmare specifikation Provtagningsstid: ej rapporterad
Terp et al. 2023 Danmark [24]	Fall-kontroll Retro- och prospektiv datainsamling 29 st 0 st≥100 deltagare/arm	Metylet cellfritt- DNA Serum el plasma	PAD verifierad OC Provtagningsstid: ej rapporterad	Benign gyneko- logisk tumör, annan benign gyneko- logisk sjukdom, friska kontroller uns Provtagningsstid: ej rapporterad
Wang et al. 2017 Kina [25]	Fall-kontroll Oklar datainsamling 10 st 1 st≥100 deltagare/arm	Micro-RNA Serum eller plasma	PAD verifierad OC Provtagningsstid: ej rapporterad	Friska kontroller uns Provtagningsstid: ej rapporterad
Wu et al. 2012 Kina [26]	Fall-kontroll Prospektiv datainsamling 9 st 1 st≥100 deltagare/arm	HE4 Serum	PAD verifierad OC Provtagningsstid: vanligen pre-op	Friska kontroller utan närmare specifikation Provtagningsstid: ej rapporterad
Yang et al. 2016 Kina [27]	Fall-kontroll Oklar datainsamling 5 st 2 st≥100 deltagare/arm	KLK subtyper Serum	PAD verifierad OC Provtagningsstid: ej rapporterad	Benign gyneko- logisk tumör, friska kontroller uns Provtagningsstid: ej rapporterad

Yu et al. 2012 Kina [28]	Fall-kontroll	HE4	PAD verifierad OC	Benign gyneko- logisk sjuk, friska kontroller utan närmare specifikation
	Oklar datainsamling	Serum	Provtagningsstid: ej rapporterad	Provtagningsstid: ej rapporterad
	12 st 2 st ≥ 100 deltagare/arm			
Zhang et al. 2014 Kina [29]	Fall-kontroll	p53 antikroppar	PAD verifierad OC	Friska kontroller uns
	Oklar datainsamling	Serum	Provtagningsstid: ej rapporterad	Provtagningsstid: ej rapporterad
	11 st Oklart antal studier med ≥ 100 deltagare/arm			
Zhou et al. 2016 Kina [30]	Fall-kontroll	cfDNA	PAD verifierad OC	Friska kontroller uns
	Oklar datainsamling	Serum eller plasma	Provtagningsstid: ej rapporterad	Provtagningsstid: ej rapporterad
	9 st 0 st ≥ 100 deltagare/arm			

CA125 = Cancerantigen 125; **CA199** = Cancerantigen 199; **CEA** = Carcinoembryonalt antigen; **HE4** = Humant epididymis protein 4; **KLK** = Kallekrein familjen; **LPA** = fosfolipiden lysosfatidin syra; **cfDNA** = cellfritt DNA; **Mesotelin** = adhesions protein; **OC** = ovarial(äggstocks)cancer; **Osteopontin** = extracellulärt protein; **PAD** = patologisk anatomisk diagnos; **pre-op** = före operation; **UNS** = utan närmare specifikation

6. Diskussion

I denna rapport var syftet att sammanställa det aktuella kunskapsläget utifrån identifierade systematiska översikter för diagnostik av äggstockscancer med vätskebiopsier. Vår sammanställning av översikterna visade att metodiken i de ingående primärstudierna, med olika analyter, uppvisade en stor variation.

Vår tolkning är att det vetenskapliga fältet för närvarande inväntar en större mognadsgrad och kan betraktas vara i en expansiv och utforsande fas. Som en konsekvens av ovanstående heterogenitet bedömdes en granskning av de systematiska översikternas risk för snedvridning inte meningsfull och en vidare bedömning av originalstudier ansågs inte fruktbar. Detta ledde även till att någon vidare sökning i andra databaser inte heller genomfördes.

Det bör poängteras att de rapporterade effektmått från primärstudier och översikter överensstämmer med vår rapports effektmått. Heterogeniteten var dock alltför stor för att motivera bedömning av risk för systematisk snedvridning av översikterna, samt för att sammanvägning och vetenskaplig tillförlitlighetsbedömning skulle vara genomförbar.

För att en diagnostik principiellt skall ha en kliniskt tillräckligt god träffsäkerhet krävs både hög sensitivitet och specificitet. Sensitivitet speglar diagnostikens förmåga att verkligen identifiera sann sjukdom. En hög sensitivitet innebär att risken för falskt negativ diagnostik då blir liten, det vill säga att man skulle ha sjukdomen trots att genomförd diagnostik talar mot detta. En hög sensitivitet medför dock vanligen också att man får med många falskt positiva utfall.

Vidare förutsätter en träffsäker diagnostik att specificiteten är tillräckligt hög, dvs att risken för falskt positiva utfall är låg, sålunda att man kan undvika att diagnostiken talar för sjukdom när någon sådan inte finns. Detta är extra viktigt för testning vid låg risk för sjukdom.

Det vore därför av godo för den enskilde patienten samt hälso- och sjukvården om forskarsamhället gemensamt identifierade ett minsta godtagbart tröskelvärde för diagnostisk sensitivitet och specificitet för sjukdomar med en gemensam svårighetsgrad. Sådana försök är pågående, exempelvis via Early Detection Research Network, dotterorganisation till National Institutes of Health [31], men dess fullständiga genomslag och implementeringen kvarstår.

En vätskebiopsimetod för diagnostik av äggstockscancer med hög sensitivitet och specificitet skulle kunna leda till flera uppenbara fördelar för patienten:

- enkel och ofarlig provtagning som även kan utföras på vårdcentral
- undvikande av nålbiopsi som är ofördelaktig på grund av tumörspridningsrisk
- potentiellt tidigarelagd diagnos vilket kan leda till bättre prognos
- möjlighet för att följa terapi över tid och diagnostik vid eventuellt återfall

6.1 Överväganden för forskning

Det finns ett behov av bättre designade och större prospektiva studier, inkluderande uppgifter om endokrint status och tumörstadier, för patientpopulationen med tydligt demografiskt matchade kontrollgrupper samt tidpunkt för provtagning och provets handhavande. Vidare en bättre förståelse av vilken betydelse tidigarelagd diagnostik har för prognos. Därmed behöver också studier med tillräckligt lång uppföljningstid planeras och genomföras.

7. Medverkande

7.1 Projektgrupp

7.1.1 Sakkunniga

- Pernilla Dahm-Kähler, professor, överläkare, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborgs universitet
- Anders Edsjö, med dr, överläkare Region Skåne, Lunds universitet
- Anders Ståhlberg, professor, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborgs universitet

7.1.2 Kansli

- Jan Holst, projektledare
- Helena Domeij, biträdande projektledare
- Sigurd Vitols, biträdande projektledare
- Ann Kristine Jonsson, informationsspecialist
- Irini Åberg, projektadministratör
- Jenny Berg, hälsoekonom
- Jenny Odeberg, projektansvarig chef

7.1.3 Externa granskare

SBU anlitar externa granskare av sina rapporter. De har kommit med värdefulla kommentarer som förbättrat rapporten. SBU har dock inte alltid möjlighet att tillgodose alla ändringsförslag och de externa granskarna står därför inte med nödvändighet bakom samtliga slutsatser och texter i rapporten.

- Karin Sundfeldt, professor, överläkare, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborgs Universitet

7.1.4 Bindningar och jäv

Sakkunniga och externa granskare har i enlighet med SBU:s krav lämnat deklarationer om bindningar och jäv. SBU har bedömt att de förhållanden som redovisats där är förenliga med myndighetens krav på saklighet och opartiskhet.

8. Ordförklaringar och förkortningar

AFP

Alfa-Fetoprotein. Tumörmarkör för lever- o testikelcancer

Analyter

Enskild substanser

Ascites

Vätska i bukhålan

CA125

Cancerassocierat Antigen 125. Tumörmarkör för äggstockscancer

CA153

Cancerassocierat Antigen 153. Tumörmarkör för olika cancerformer, framför allt bröstcancer.

CA199

Cancerassocierat Antigen 199. Tumörmarkör för mag-tarmcancer, framför allt bukspottkörtel- och gallgångscancer.

CEA

Carcinoembryonalt Antigen. Tumörmarkör för mag-tarmcancer, framför allt tjocktarm och rektum.

cfDNA

Cellfritt DNA

HE4

Humant Epidydimis Protein 4. Tumörmarkör för äggstockscancer.

Heterogenitet

Bristande samstämmighet

Prospektiva studier

Studie som går framåt i tiden, det vill säga att data om varje deltagare börjar samlas in vid den tidpunkt när denna deltagare tas in i studien

PSA

Prostataspecifikt Antigen. Tumörmarkör för prostatacancer.

9. Referenser

1. Broqvist M, Sandman L, Nordmark AW, Edin U, editors. Nationell modell för öppna prioriteringar inom hälso- och sjukvård : ett verktyg för rangordning. 2017.
2. Regionala Cancercentrum i samverkan. Nationellt vårdprogram äggstockscancer, icke epitelial. Stockholm: Regionala Cancercentrum i samverkan; 2018. Nationellt vårdprogram 1.1. [accessed Mars 5 2024]. Available from: <https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/diagnoser/aggstockscancer-icke-epitelial/vardprogram/>.
3. Regionala Cancercentrum i samverkan. Äggstockscancer med epitelial histologi Stockholm: Regionala Cancercentrum i samverkan; 2023. Nationellt vårdprogram. [accessed Mars 5 2024]. Available from: <https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/gynekologi/aggstockscancer/nationellt-vardprogram-aggstockscancer.pdf>.
4. Zhu JW, Charkhchi P, Akbari MR. Potential clinical utility of liquid biopsies in ovarian cancer. *Mol Cancer*. 2022;21(1):114. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12943-022-01588-8>.
5. The society of gynecologic oncology. FIGO Ovarian Cancer Staging. Chicago: The society of gynecologic oncology; 2014. [accessed Apr 09 2024]. Available from: https://www.sgo.org/wp-content/uploads/2012/09/FIGO-Ovarian-Cancer-Staging_1.10.14.pdf.
6. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *Bmj*. 2009;339:b2700. Available from: <https://doi.org/10.1136/bmj.b2700>.
7. SBU. Utvärdering av metoder i hälso- och sjukvården och insatser i socialtjänsten: en metodbok. Stockholm: Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU); 2023. [accessed 24 nov 2023]. Available from: <http://www.sbu.se/sv/var-metod/>.
8. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 2016;5(1):210. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4>.
9. Covidence systematic review software. Melbourne: Veritas Health Innovation. Available from: www.covidence.org.
10. Ferraro S, Braga F, Lanzoni M, Boracchi P, Biganzoli EM, Panteghini M. Serum human epididymis protein 4 vs carbohydrate antigen 125 for ovarian cancer diagnosis: a systematic review. *J Clin Pathol*. 2013;66(4):273-81. Available from: <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2012-201031>.
11. Fortner RT, Damms-Machado A, Kaaks R. Systematic review: Tumor-associated antigen autoantibodies and ovarian cancer early detection. *Gynecol Oncol*. 2017;147(2):465-80. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.07.138>.

12. Guo J, Yu J, Song X, Mi H. Serum CA125, CA199 and CEA Combined Detection for Epithelial Ovarian Cancer Diagnosis: A Meta-analysis. *Open Med (Wars)*. 2017;12:131-7. Available from: <https://doi.org/10.1515/med-2017-0020>.
13. Hu ZD, Wei TT, Yang M, Ma N, Tang QQ, Qin BD, et al. Diagnostic value of osteopontin in ovarian cancer: a meta-analysis and systematic review. *PLoS ONE*. 2015;10(5):e0126444. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0126444>.
14. Hulstaert E, Morlion A, Levanon K, Vandesompele J, Mestdagh P. Candidate RNA biomarkers in biofluids for early diagnosis of ovarian cancer: A systematic review. *Gynecol Oncol*. 2021;160(2):633-42. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2020.11.018>.
15. Jia MM, Deng J, Cheng XL, Yan Z, Li QC, Xing YY, et al. Diagnostic accuracy of urine HE4 in patients with ovarian cancer: a meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8(6):9660-71. Available from: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.14173>.
16. Lan Z, Fu D, Yu X, Xi M. Diagnostic values of osteopontin combined with CA125 for ovarian cancer: a meta-analysis. *Fam Cancer*. 2016;15(2):221-30. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10689-015-9847-3>.
17. Lan Z, Wang F, Yu X, Zeng X, Xi M. Diagnostic Accuracy of Serum Kallikrein-Related Peptidases for Ovarian Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Gynecol Cancer*. 2016;26(8):1366-74. Available from: <https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000000781>.
18. Li YY, Zhang WC, Zhang JL, Zheng CJ, Zhu H, Yu HM, Fan LM. Plasma levels of lysophosphatidic acid in ovarian cancer versus controls: a meta-analysis. *Lipids health dis*. 2015;14:72. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12944-015-0071-9>.
19. Lin J, Qin J, Sangvatanakul V. Human epididymis protein 4 for differential diagnosis between benign gynecologic disease and ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013;167(1):81-5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2012.10.036>.
20. Lin JY, Qin JB, Li XY, Dong P, Yin BD. Diagnostic value of human epididymis protein 4 compared with mesothelin for ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2012;13(11):5427-32. Available from: <https://doi.org/10.7314/apjcp.2012.13.11.5427>.
21. Lu Z, Chen Y, Hu Z, Hu C. Diagnostic value of total plasma lysophosphatidic acid in ovarian cancer: a meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer*. 2015;25(1):18-23. Available from: <https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000000319>.
22. Scaletta G, Plotti F, Luvero D, Capriglione S, Montera R, Miranda A, et al. The role of novel biomarker HE4 in the diagnosis, prognosis and follow-up of ovarian cancer: a systematic review. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2017;17(9):827-39. Available from: <https://doi.org/10.1080/14737140.2017.1360138>.
23. Shi JX, Qin JJ, Ye H, Wang P, Wang KJ, Zhang JY. Tumor associated antigens or anti-TAA autoantibodies as biomarkers in the diagnosis of ovarian cancer: a systematic review with meta-analysis. *Expert Rev Mol*

- Diagn. 2015;15(6):829-52. Available from: <https://doi.org/10.1586/14737159.2015.1035713>.
24. Terp SK, Stoico MP, Dybkaer K, Pedersen IS. Early diagnosis of ovarian cancer based on methylation profiles in peripheral blood cell-free DNA: a systematic review. Clin Epigenetics. 2023;15(1):24. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13148-023-01440-w>.
 25. Wang H, Wang T, Shi W, Liu Y, Chen L, Li Z. Comprehensive analysis on diagnostic value of circulating miRNAs for patients with ovarian cancer. Oncotarget. 2017;8(39):66620-8. Available from: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.18129>.
 26. Wu L, Dai ZY, Qian YH, Shi Y, Liu FJ, Yang C. Diagnostic value of serum human epididymis protein 4 (HE4) in ovarian carcinoma: a systematic review and meta-analysis. Int J Gynecol Cancer. 2012;22(7):1106-12. Available from: <https://doi.org/10.1097/IGC.0b013e318263efa2>.
 27. Yang F, Hu ZD, Chen Y, Hu CJ. Diagnostic value of KLK6 as an ovarian cancer biomarker: A meta-analysis. Biomed. 2016;4(6):681-6.
 28. Yu S, Yang HJ, Xie SQ, Bao YX. Diagnostic value of HE4 for ovarian cancer: a meta-analysis. Clin Chem Lab Med. 2012;50(8):1439-46. Available from: <https://doi.org/10.1515/cclm-2011-0477>.
 29. Zhang J, Xu Z, Yu L, Chen M, Li K. Assessment of the potential diagnostic value of serum p53 antibody for cancer: a meta-analysis. PLoS ONE. 2014;9(6):e99255. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0099255>.
 30. Zhou Q, Li W, Leng B, Zheng W, He Z, Zuo M, Chen A. Circulating Cell Free DNA as the Diagnostic Marker for Ovarian Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS ONE. 2016;11(6):e0155495. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0155495>.
 31. Division of Cancer Prevention at the National Cancer Institute. Bethesda USA: U.S Department of Health and Human Services. [accessed Mars 5 2024]. Available from: <https://prevention.cancer.gov/>.

Bilagor

- Bilaga 1 Sökstrategi
- Bilaga 2 Sammanställning av studier exkluderade efter relevansgranskning

Till bilagorna <https://www.sbu.se/376#bilaga>