

# HTA-enheten CAMTÖ

Rapport 2018: 10

Diagnostisk tillförlitlighet för kolorektala  
levermetastaser med CT, PET-CT och MR  
– metaanalys och hälsoekonomiska implikationer



## HTA-grupp:

Louise Olsson, överläkare, docent<sup>1</sup>  
Håkan Geijer, överläkare, docent<sup>1, 2</sup>  
Yang Cao, statistiker, docent<sup>3, 4</sup>  
Lars Hagberg, hälsoekonom, docent<sup>5</sup>  
Rolf Ahlzen, överläkare, docent, etiker<sup>1</sup>  
Liz Holmgren, bibliotekarie<sup>6</sup>

<sup>1</sup>HTA-enheten CAMTÖ, Region Örebro län

<sup>2</sup>Röntgenkliniken, Universitetssjukhuset, Örebro

<sup>3</sup>Klinisk Epidemiologi och Biostatistik, Kliniskt Forskningscentrum, Region Örebro län

<sup>4</sup>Biostatistik-enheten, Institutet för Miljömedicin, Karolinska Institutet, Stockholm

<sup>5</sup>Universitetssjukvårdens Forskningscentrum, Region Örebro län

<sup>6</sup>Medicinska biblioteket, Örebro universitet

## Externa granskare:

Peter Nygren, överläkare, professor, onkologikliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Agneta Noren, överläkare, docent, Institutionen för kirurgiska vetenskaper,

Uppsala universitet

## HTA-enheten CAMTÖ

Irène Pettersson

Box 1324

701 85 Örebro

irene.pettersson@regionorebrolan.se

[www.regionorebrolan.se/camto](http://www.regionorebrolan.se/camto)

2018-02-28

HTA-rapport 2018: 10

## Bindningar och jäv

Föreligger ej.

## Innehåll

Abstract .....	4
Sammanfattning .....	5
Populärvetenskaplig sammanfattning .....	7
<b>I Diagnostisk tillförlitlighet</b>	
Introduktion .....	9
Material och metoder .....	13
Resultat .....	15
Diskussion .....	28
<b>II Hälsoekonomisk analys</b>	
Introduktion .....	32
Material och metoder .....	32
Resultat .....	33
Diskussion .....	35
<b>III Etik</b> .....	36
<b>IV Sammanfattning</b>	
Tillförlitlighet, hälsoekonomi och etik .....	37
<b>Referenser</b> .....	39
Appendix 1. Search strategies .....	45
Appendix 2. Excluded articles .....	46
Appendix 3: Forest plots patient level .....	52
Appendix 4: Forest plots lesion level .....	55
Appendix 5: Prospective and retrospective studies .....	56
Appendix 6: Funnel pots .....	57
Appendix 7: Predictive values .....	60

## Summary in English

### Background

Radiological investigations of the liver in colorectal cancer patients serve two purposes; to identify patients with generalized disease (preoperative staging) and secondly, to provide accurate information for decisions on treatment, in particular selecting patients who will benefit from liver surgery. Oncological, but even more so surgical treatment of colorectal liver metastases (CRLM) has improved lately. This underlines the importance of reliable diagnostic methods, to make sure each patient gets the optimal treatment.

The aim of this systematic review was to compare the accuracy of CT, FDG PET-CT and MRI for CRLM, and to explore any health economic implications of the choice of radiological method, as well as to explore the ethical consequences of different choices.

### Methods

A literature search was performed by librarians in PubMed, Cochrane Library and Embase for 2006-2016. Two independent reviewers selected studies for full-text reading and risk of bias was assessed using the QUADAS-2 tool. Data was extracted by two independent reviewers, applicable studies included in a meta-analysis and summary estimates of sensitivity and specificity and their 95% confidence intervals (CIs) were calculated. Based on the result of the meta-analysis, cost-effectiveness for various scenarios was calculated.

### Results

Out of 3160 initial hits, 145 remained for full-text reading and 35 studies were finally included, of which 34 were based on patients with already known or suspected liver metastases. Data from 24 studies were complete and included in a meta-analysis.

Patient-level analyses showed that sensitivity for CRLM was 89 % (95 % CI 74-96) for CT, 94 % (86-98) for PET-CT and 90 % (72-97) for MRI, i.e. all methods seem to identify patients with liver metastases to a similar extent, and none is perfect as there are false negative outcomes for all three methods. The negative predictive value was estimated to be high and similar for all three methods, i.e. a negative outcome is associated with a true low risk of CRLM.

Patient-level specificity was 74 % (34-94) for CT, 95 % (84-98) for PET-CT and 91 % (77-97) for MR, i.e. a larger proportion of patients investigated with CT is probably false positive. Health economic analyses showed that, due to the large proportion of false positives, it is cost-effective to add another imaging modality for investigating the liver before any decisions on treatment. This held true both for investigating all patients with a second method, or even better, only those with a positive outcome on CT.

Lesion-level sensitivity was for CT 76 % (95 % CI 68-82), PET-CT 80 % (64-90) and MR 94 % (91-96), i.e. MR identifies the largest proportion of CRLMs. Specificity for CT was 64 % (52-75), for PET-CT 89 % (63-98) and for MR 83 % (78-88), i. e. no significant difference between PET-CT and MRI.

## Conclusion

The current evidence on the accuracy of CT, PET-CT and MRI for CRLM is considered insufficient - limited due to a lack of directness, heterogeneity between the studies and low precision. However, based on available studies, the high rate of false positives for CT makes it cost-effective to add another imaging modality before any decision on treatment is made. Lesion-level analyses showed MRI had the significantly lowest rate of false negatives, and this is crucial in order to avoid non-radical liver surgery.

## Sammanfattning på svenska

### Bakgrund

Kartläggning av levern vid kolorektal cancer syftar dels till att fastställa sjukdomens stadium vid diagnos (påvisa generalisering), dels till att ge ett fullgott underlag inför beslut om behandling. Onkologisk men framför allt kirurgisk behandling av kolorektala levermetastaser (CRLM) har förbättrats påtagligt under de senaste årtiondena. Vid ställningstagande till leverkirurgi är kännedom om antalet metastaser och deras lokalisering i levern avgörande för att ett korrekt behandlingsbeslut ska kunna fattas. Tillförlitlig diagnostik är en förutsättning för att ta tillvara de nya möjligheterna och för att varje patient ska få optimal behandling.

Syftet med denna systematiska översikt med metaanalys var att jämföra tillförlitligheten hos CT, FDG PET-CT och MR för kolorektala levermetastaser samt att undersöka de hälsoekonomiska konsekvenserna av valet av radiologisk metod.

### Metod

Litteratursökning gjordes i PubMed, Cochrane Library och Embase för perioden 2006-2016. Två oberoende granskare gick igenom materialet och utvalda studier kvalitetsgranskades med hjälp av ett särskilt formulär (QUADAS-2). Data extraherades likaså av två oberoende granskare och studier med kompletta data inkluderades i en metaanalys. Sammanvägd sensitivitet och specificitet, inklusive 95 % konfidensintervall beräknades med en "random-effects model". Baserat på resultaten i metaanalysen, beräknades kostnadseffektivitet för flera scenarier.

### Resultat

Efter borttagande av dubletter återstod 3160 träffar, varefter 145 kvarstod för fulltextläsning och 35 gick vidare till kvalitetsgranskning. 34/35 (97 %) studier inkluderade patienter med kända eller med olika grad av ökad misstanke om levermetastaser. Slutligen inkluderades 24 studier i en metaanalys.

På patientnivå var sensitiviteten för CT 89 % (95 % CI 74-96), PET-CT 94 % (86-98) och MR 90 % (72-97), dvs alla metoderna identifierar patienter med CRLM i ungefär samma utsträckning, och alla klassificerade en viss andel av patienterna som falskt negativa. Negativt prediktivt värde var likartat högt för alla tre metoderna, dvs ett negativt utfall är associerat med en låg risk för CRLM och alla tre metoderna kan därför användas för att utesluta CRLM med samma grad av säkerhet. Specificitet för CRLM med CT var 74 % (34-94), PET-CT 95 % (84-98) och MR 91 % (77-97), dvs en större andel klassificeras troligen som falskt positiva med CT. Till följd av de falskt positiva, visade hälsoekonomisk analys att det är kostnadseffektivt att göra en annan undersökning i tillägg till CT, innan man fattar beslut om behandling. Det förefaller gälla om det omfattar alla patienter med kolorektal cancer, eller ännu mer fördelaktigt om det görs en uppföljande undersökning enbart på patienter med positivt utfall på CT. På lesionsnivå var sensitiviteten för CT 76 % (95 % CI 68-82), PET-CT 80 % (64-90) och MR 94 % (91-96), med andra ord identifierar MR den största andelen sanna CRLM. Specificitet för CRLM med CT var 64 % (52-75), PET-CT 89 % (63-98) samt MR 83 % (78-88), dvs ingen signifikant skillnad mellan PET-CT och MR.

### **Konklusion**

Den tillgängliga evidensen för tillförlitlighet av CT, PET-CT och MR för påvisande av CRLM bedöms sammantaget som otillräcklig - begränsad på grund av brister i överförbarheten, heterogenitet mellan studier och låg precision. Utifrån tillgängliga studier innebär den höga andelen falskt positiva med CT att det är kostnadseffektivt att lägga till en annan undersökning innan beslut om behandling fattas. På lesionsnivå hade MR den lägsta andelen falskt negativa och detta är avgörande för att undvika icke-radikal leverkirurgi.

## Populärvetenskaplig sammanfattning

Tjock- och ändtarmscancer är den tredje vanligaste cancerformen i Sverige och var sjätte patient har spridning till levern, levermetastaser, redan när sjukdomen upptäcks. Levern är också den vanligaste platsen för metastaser som kan uppkomma senare. Sammanlagt rör det sig om ett drygt tusental patienter per år som drabbas av spridning till levern från tjock- och ändtarmscancer. Behandlingsmöjligheterna för levermetastaser har förbättrats under senare år och det gör det allt viktigare att man använder en tillförlitlig metod för att undersöka levern. Det är viktigt att man fångar upp de patienter som verkligen har spridning till levern samt att man får en korrekt bild av hur omfattande den är för att kunna fatta rätt beslut om behandling. Det är också viktigt att de metoder man använder med stor grad av säkerhet kan känna igen de patienter som inte har levermetastaser så att de inte utsätts för behandling i onödan.

Levern kan undersökas med olika röntgenmetoder såsom datortomografi (skiktröntgen, CT), DT kombinerat med positronemissionstomografi dvs med radioaktivt märkt socker (PET-CT) och magnetkamera (MR). Syftet med detta projekt var att jämföra tillförlitligheten för att påvisa spridning till levern av tjock- och ändtarmscancer mellan dessa tre metoder. Ett annat syfte var att jämföra metoderna ur hälsoekonomisk synvinkel.

Med hjälp av bibliotekarie påträffades drygt 3000 studier i den vetenskapliga litteraturen som möjligen kunde vara aktuella. Efter en noggrann urvalsprocess kvarstod 35 studier som passade in på syftet med projektet och slutligen 24 vetenskapliga studier där all nödvändig information fanns beskriven. Med hjälp av en statistisk metod (meta-analys) kunde resultaten från de 24 studierna slås samman och de tre röntgenmetoderna jämföras vad gäller diagnostik av dottersvulster i levern från tjock- och ändtarmscancer.

När man jämför de tre röntgenmetodernas förmåga att påvisa vilka **patienter** som faktiskt har levermetastaser fanns ingen statistiskt säker skillnad. Alla tre metoderna kan identifiera de patienter som verkligen har spridning till levern med ungefär samma grad av säkerhet. Det innebär också att samtliga tre metoder missar en liten andel av dessa patienter.

Om inga metastaser påträffades vid undersökning, var alla tre metoderna också ungefär lika tillförlitliga att detta var korrekt, dvs de har en hög och likartad förmåga att utesluta spridning till levern.

När man jämförde metodernas förmåga att påvisa vilka patienter som inte har levermetastaser föreföll skiktröntgen klassificera störst andel patienter som falskt positiva. Det innebär att på skiktröntgen såg det ut som en metastas men det visade sig senare vara felaktigt. Till följd av andelen falskt positiva visade hälsoekonomiska beräkningar att det är fördelaktigt att det görs en uppföljande undersökning med en annan metod. Det gäller om man undersöker alla patienter med tjock- och ändtarmscancer med en annan metod men det blir ännu mer säkert

att det är hälsoekonomiskt värdefullt om man gör det enbart för de patienter som har ett positivt utfall (har metastas) med skiktröntgen. Både hälsoekonomi och det etiska kravet att bara behandla personer om behandlingen ligger i deras intresse talar således för en uppföljande undersökning med magnetkamera vid positiv skiktröntgen.

När man jämförde de tre röntgenmetodernas förmåga att korrekt påvisa vilka **förändringar i levern** som faktiskt är levermetastaser var magnetkamera (MR) mer tillförlitligt än de bägge övriga metoderna.

Sammanfattningsvis kan sägas att frågan om vilket röntgenmetod som är mest tillförlitlig för att påvisa spridning till levern vid tjock- och ändtarmscancer är otillräckligt undersökt. Studien är gjorda på ett speciellt urval av patienter och de visar inte helt entydiga resultat. Utifrån den forskning som är tillgänglig förefaller det dock hälsoekonomiskt lönsamt att komplettera skiktröntgen, med en stor andel falskt positiva, med ytterligare en annan röntgenmetod. Magnetkamera hade högst förmåga att känna igen förändringar i levern som verkligen var levermetastaser. Det är viktig information inför beslut om leverkirurgi, så att man undviker att operera patienter i onödan då de har en alltför omfattande spridning i levern.



# I Diagnostisk tillförlitlighet

## Introduktion

Kolorektal cancer är den tredje vanligaste cancerformen i Sverige, efter prostata- och bröstcancer. Varje år insjuknar omkring sex tusen individer. Prognosen har successivt förbättrats och sammantaget är 5-årsöverlevnaden nu drygt 60 %. Stadium vid diagnos är den viktigaste prognostiska faktorn. Vid lokaliserad sjukdom som går att operera radikalt är 5-årsöverlevnaden cirka 90 % medan den vid spridning till fjärrorgan utom räckhåll för radikal kirurgi är mindre än 10 % (1, 2).

Levern är den vanligaste lokaliseringen för fjärrmetastaser. Omkring 15 % uppskattas ha spridning enbart till levern vid diagnos (synkrona metastaser) och ytterligare upp emot 10 % har samtidig spridning till andra organ, vanligtvis lungor eller bukhinna. Även om spridd sjukdom inte påvisas vid tiden för diagnos kan den uppkomma senare (metakrona metastaser), vanligtvis inom 2-3 år och det beräknas drabba 10-15 % av alla. Sammanfattningsvis är levermetastaser den vanligaste orsaken till dödlig utgång vid kolorektal cancer.

Leverkirurgin, och därmed möjligheterna att operera bort metastaser, har utvecklats påtagligt under de senaste decennierna. I takt med att man lärt sig utnyttja den anmärkningsvärda autoregenererande kapaciteten hos levern har allt större ingrepp blivit möjliga i rutinsjukvården. I Sverige används ofta neoadjuvant cytostatika före leverkirurgi, och det blir också allt vanligare att ge antitumoral "konverteringsbehandling" med det uttalade målet att krympa metastaser och möjliggöra operation av levermetastaserna.

Femårsöverlevnaden efter leverresektion på grund av kolorektala metastaser är idag drygt 40 %, vilket ska jämföras med några få procent för de som inte genomgår operation. Trots att indikationerna vidgats och man nu opererar patienter med betydligt mer omfattande levermetastaser än tidigare, har behandlingsresultaten fortsatt att utvecklas positivt. Palliativ behandling vid levermetastaser innefattar numera oftast medicinsk antitumoral behandling med cytostatika och ibland tillägg av antikroppar. En mindre andel patienter bedöms ha så spridd sjukdom i levern och så nedsatt allmäntillstånd vid diagnos att det inte blir aktuellt med någon antitumoral behandling alls.

En viktig aspekt inför beslut om behandling av kolorektal cancer är valet av radiologisk metod för att påvisa och kartlägga eventuella levermetastaser. I dagsläget genomgår 98 % av alla elektiva patienter med kolon- och rektalcancer en preoperativ kartläggning av lever och lunga med datortomografi (DT) enligt nationella kvalitetsregisterdata (1, 2). Hur stor andel eller vilka patientkategorier som genomgår kompletterande undersökningar i tillägg till CT av levern är oklart. Inför leveroperation görs emellertid i de flesta fall en undersökning med magnetreso-

nanstomografi (MR) för att i detalj kunna planera för operationen. MR kan utföras på ett flertal olika sätt, med leverspecifika eller icke-leverspecifika kontrastmedel och med tekniskt olika varianter, exempelvis diffusionsviktad bildtagning (DWI). För en del patienter görs i tillägg också positronemissionstomografi med fluor-18 märkt glukos kombinerad med CT (PET-CT) i syfte att kartlägga sjukdomsspridning utanför levern som skulle kontraindicera levermetastaskirurgi. Bilderna från PET och CT-undersökningarna fusioneras med varandra för att förbättra den anatomiska lokaliseringen.

Kartläggning av levern hos patienter med kolorektal cancer fyller med andra ord två syften. Dels ingår den i den primära diagnostiken med kartläggning av sjukdomens utbredning (preoperativ stadiindelning), dels är den ett avgörande underlag för beslut om behandling. I den första situationen är det angeläget med en undersökning med så hög sensitivitet som möjligt för att undvika falskt negativa utfall (missa patienter som har generaliserad sjukdom med spridning till levern). Inför behandlingsbeslut, planering av leverkirurgi och/eller antitumoral behandling, är det angeläget med en hög specificitet, för att undvika falskt positiva utfall (behandla på felaktigt underlag) men det är också angeläget med en hög sensitivitet för att inte missa metastaser och felaktigt behandla med kurativ intention när spridningen i själva verket är alltför avancerad för detta.

För kartläggning av sjukdomens utbredning/stadium är kännedom om metodens tillförlitlighet på patientnivå tillräckligt:

	<b>Patienten har kolorektala levermetastaser</b>	<b>Patienten har INTE kolorektala levermetastaser</b>	
Testet påvisar minst en metastas i patientens lever	a	b	a+b
Testet påvisar ingen metastas i patientens lever	c	d	c+d
	a+c	b+d	a+b+c+d

För kartläggning av levern inför behandlingsbeslut behövs kännedom om metodens tillförlitlighet på lesionsnivå:

	<b>Lesionen är en kolorektal metastas</b>	<b>Lesionen är INTE en kolorektal metastas</b>	
Testet klassificerar lesionen som metastas	a	b	a+b
Testet klassificerar inte lesionen som en metastas	c	d	c+d
	a+c	b+d	a+b+c+d

De två dokument i Sverige som sammanfattar den rekommenderade behandlingen vid kolorektal cancer, Nationellt vårdprogram från Cancercentrum i Samverkan (3) och Nationella riktlinjer från Socialstyrelsen (4), är inte helt samstämmiga i sina rekommendationer vad gäller utredning av levern avseende kolorektala metastaser. I det nationella vårdprogrammet rekommenderas MR med leverspecifikt kontrastmedel i den preoperativa utredningen vid misstänkta levermetastaser och PET-CT först när levermetastaser har diagnostiserats för att klarlägga om extrahepatisk spridning föreligger. Socialstyrelsen skriver å andra sidan i de Nationella riktlinjerna att sjukvården bör "erbjuda personer med lokalt återfall eller levermetastaser eller andra metastaser av tjock- eller ändtarmscancer undersökning med PET-DT inför eventuell kurativt syftande behandling" och ger inga rekommendationer avseende användning av MR.

De allt bättre resultaten av leverkirurgi vid kolorektal metastasering och en tilltagande användning av antitumoral medicinsk behandling, både med sikte på leveroperation och i palliativt syfte, ökar kraven på tillförlitlighet av den radiologiska diagnostiken. Ett klagande av evidensläget för val av radiologisk utredning bedömdes därför angeläget.

### **Syfte**

Syftet med denna systematiska översikt var att kartlägga det vetenskapliga underlaget och jämföra tillförlitligheten av CT, PET-CT och MR för påvisande av kolorektala levermetastaser samt att jämföra metoderna ur hälsoekonomisk synvinkel.

## Material och metoder

Studien registrerades som systematisk översikt i PROSPERO (International prospective register of systematic reviews (study ID CRD42016032671) (5).

Följande begränsningar (PICO) fastställdes inför arbetet:

<b>Patients</b>	Patienter med kolorektal cancer som genomgår utredning av levern, antingen som del av primärdiagnostisk kartläggning eller som en del av uppföljning
<b>Intervention</b>	Radiologisk utredning av levern med CT, PET-CT eller MR
<b>Comparison</b>	Histopatologisk undersökning, radiologisk eller klinisk uppföljning
<b>Outcome</b>	Sensitivitet, specificitet

Referensstandard i studierna utgjordes således av histopatologisk undersökning, eller uppföljning med upprepade radiologiska undersökningar eller att patienterna följdes kliniskt.

### Litteratursökning

En litteratursökning gjordes av informationsspecialist i databaserna PubMed, Embase och Cochrane Library från 2006 fram till 2016-11-23. Söksträngarna redovisas i Appendix 1.

### Inklusions- och exklusionskriterier

Originalstudier avseende vuxna patienter över 18 år med kolorektal cancer som deltog i diagnostiska randomiserade kontrollerade studier (RCT) eller kohortstudier var aktuella för inklusion. Följande typer av publikationer exkluderades: ledare, kommentarer, fallrapporter, översiktsartiklar samt dubletter. Vidare exkluderades studier med otillräcklig information avseende efterfrågade data (exempelvis sensitivitet och specificitet), om ämnesområdet var felaktigt, om studien inkluderat för få deltagare (en arbiträr gräns på <20 patienter sattes före selektion av artiklar påbörjades) samt om studien avsåg utvärdering av en specifik behandling.

### Selektionsprocess

Titel och abstrakt från sökresultatet granskades av två bedömare oberoende av varandra (HG, LO). De studier som någon av granskarna ansåg relevanta gick vidare till fulltextläsning. De studier som kategoriserades som relevanta vid fulltextläsning valdes ut för kvalitetsgranskning. Eventuell oenighet mellan bedömarna löstes i samråd. Slutligen kvalitetsgranskades artiklarna med hjälp av ett formulär för utvärdering av diagnostiska test (QUADAS-2) (6). Oenighet mellan bedömarna vad gäller kvalitetsgranskning löstes i samförstånd.

Data extraherades av två forskare oberoende av varandra (YC, LO) och vid avvikande uppfatt-

ning löstes detta i samråd. Sant och falskt positiva samt sant och falskt negativa utfall extraherades på såväl patient- som lesionsnivå. Vidare inhämtades information om eventuell cytostatikabehandling före radiologisk undersökning samt storlek på levermetastaserna (mindre eller större än 1 cm). För undersökning med MR extraherades även information om olika subtyper av undersökningen, såsom val av kontrastmedel och DWI.

## Statistics

Sensitivity and specificity were calculated from the data for each study evaluated. Summary estimates of sensitivity and specificity and their 95% confidence intervals (CIs) were calculated after anti-logit transformation of the mean logit sensitivity and logit specificity and respective standard errors. These intervals take into account the heterogeneity beyond chance between studies using conventional random effects model (7).

The impact of unobserved heterogeneity was assessed using the quantity  $I^2$ , which describes the percentage of total variation across studies that is attributable to the heterogeneity rather than chance (8).  $I^2$  lies between 0% and 100%. A value of 0% indicates no observed heterogeneity, and values greater than 50% suggest substantial heterogeneity. According to the Cochrane (9), heterogeneity is presumed to exist between the included studies and therefore random effects models are fitted. Study-specific summarized sensitivity and specificity with corresponding heterogeneity statistics were presented in forest plots.

Test of publication bias was conducted by a regression of diagnostic odds ratio against  $1/(\text{square root of effective sample size})$ , with  $P < 0.10$  for the slope coefficient indicating significant asymmetry (10).

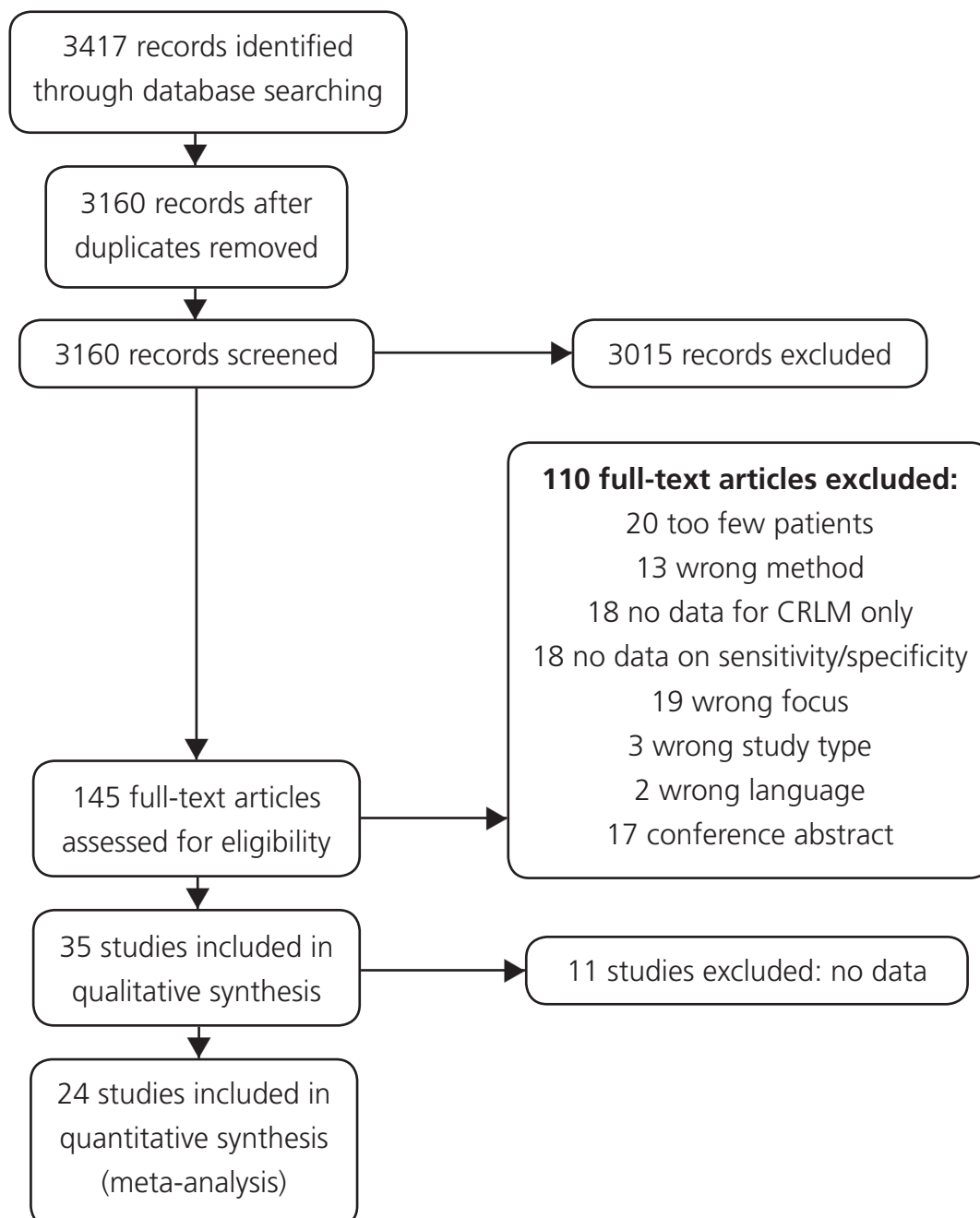
To meta-analyze diagnostic accuracy data, the hierarchical summary receiver operating characteristic (HSROC) model was used, which assumes that there is an underlying ROC curve in each study that characterize the accuracy and asymmetry of the curve (11). The method accounts for the correlation between sensitivity and specificity. The summary receiver operating characteristic (SROC) curve with the prediction region, summary point and its confidence region was presented using a SROC plot. Confidence and prediction regions in the SROC space were constructed using the estimates from the bivariate model (7, 12).

All the analysis were conducted in Stata SE version 14.2 (StataCorp 2017, College Station, TX, USA).

## Resultat

Litteratursökningen gav totalt 3417 träffar som reducerades till 3160 efter borttagande av dubletter. Totalt 145 artiklar gick vidare till fulltextläsning och av dessa kvarstod 35 efter bedömning av relevans, och med hänsyn taget till inklusion- och exklusionskriterier (Figur 1). En redovisning av orsaker till exklusion av artiklar på fulltextnivå återfinns i Appendix 2. Slutligen inkluderades 24 studier i en metaanalys.

**Figure 1** Study flow diagram



De 35 artiklar som inkluderades, totalt omfattande 2845 individer, redovisas i Tabell 1. Så gott som alla studier, 34/35 (97 %), baserades på patienter som antingen var opererade eller remitterade för operation av levermetastaser, eller hade olika grad av misstanke om levermetastaser. I endast ett fall utgjordes studiepopulationen av patienter med kurativt opererad kolorektal cancer som ingick i ett uppföljningsprogram (13). Fyra studier fokuserade på synkrona levermetastaser (14-17) och fem på metakrona levermetastaser (13, 18-21). För majoriteten av studierna framgick inte tidsaspekten kring metastaserna eller redovisades inte synkrona och metakrona metastaser separat. Endast drygt hälften av studierna, 19/35 (54 %) var genomförda med prospektiv design (Tabell 1).



**Table 1** Basic characteristics of included studies

Author, year, country	Population, age and sex	Design	Patient spectrum	CRLM	CT	PET-CT	MRI (subtype)
Akiyoshi, 2009, Japan (14)	n=65, info on age missing, 36 M, 29 F	Retrospective	Patients with colorectal cancer and suspected CRLM or increased CEA levels	Synchronous	X		
Bagia, 2015, Australia (22)	n=62, median age 64 (IQR 56-70), 39 M, 23 F	Prospective	All patients had liver surgery	Not stated			Gd-EOB-DTPA
Berger-Kulemann 2012, Austria (23)	n=23, mean age 62 (range 48-82), 13 M, 10 F	Prospective	All had liver surgery	Not stated			Gd-EOB-DTPA
Blyth, 2008, UK (24)	n=84, median age (range 35-86), 54 M, 38 F (8 pats excluded)	Retrospective	All had liver surgery	Not stated			SPIO
Cantwell 2008, USA (25)	n= 33, mean age 63, 22 M, 11 F	Retrospective	Imaging database of CRC patients with 1-10 suspected CRLM	Not stated			Gd
Chan 2012, Ireland (26)	n=30, mean 59 (range 42-74), 18 M, 12 F	Retrospective	Consecutive referrals for CRLM	Not stated	X	X	Gd
Cho 2015, Rep of Korea (15)	n=65, mean age 67 (SD 11), 35 M, 30 F	Prospective	Patients had equivocal hepatic lesions < 1 cm on preoperative CT (65/ 494; 13%)	Synchronous			Gd-EOB-DTPA
Chua 2007, UK (27)	n=75, missing info on age and sex	Retrospective	Patients presenting at an institute for nuclear medicine with suspected metastatic liver disease	Not stated	X	X	
Chung 2011, Rep of Korea (28)	n=47, mean age 60 (range 23-82), 31 M, 16 F	Retrospective	All had liver surgery and less than six CRLM	Not stated			Gd-EOB-DTPA and DWI
Coenegrachts 2009, Belgium (29)	n=24, mean age 65 (SD 11), 14 M, 10 F	Prospective	Patients who had suspected CRLM detected at US or had elevated blood tests (CEA, liver enzymes)	Not stated		X	SPIO
Colagrande 2016, Italy (30)	n=54, mean age 70 (range 45-75), 35 M, 19 F	Retrospective	All had liver surgery and 1-5 non-mucinous CRLM	Not stated			Gd-EOB-DTPA and DWI
Deleau 2011, France (18)	n=78, mean 64 (range 33-86), 37 M, 41 F	Retrospective	All had suspected recurrence in whom FDG-PET/CT was performed	Metachronous	X	X	
Eiber 2012, Germany (31)	n=68, mean 61 (range 40-80), 49 M, 19 F	Retrospective	CRC patients who had undergone both MRI-DWI and CT in less than 6 weeks were identified in a database	Not stated	X		DWI
Huguet 2007, UK (19)	n=31, mean 66 (range 39-83), 22 M, 9 F	Prospective	All were referred for CRLM surgery	Metachronous	X	X	
Kim 2015, Rep of Korea (32)	n=51, mean 62 (range 41-85), 39 M, 12 F	Prospective	All had suspected liver metastases on CT	Both	X		Gd-EOB-DTPA

Author, year, country	Population, age and sex	Design	Patient spectrum	CRLM	CT	PET-CT	MRI (subtype)
Koh 2012, UK (33)	n=72, mean 64 (range 46-78), 44 M, 28 F	Prospective	Patients with a known history of CRC were referred for known or suspected metastases at CT, US, MRI / FDG-PET and were potential candidates for surgery	Not stated			Gd-EOB-DTPA, DWI
Kong 2008, UK (34)	n=65, median age 65, 42 M, 23 F	Retrospective	Patients referred for PET/CT after review of all other imaging at a multi-disciplinary meeting in which patients were deemed to have potentially operable liver metastases	Not stated		X	Mn-DPDP
Kulemann 2011, Austria (35)	n=20, age 64 (range 52-77), 12 M, 8 F	Retrospective	All had liver surgery	Not stated	X		Gd-EOB-DTPA
Lee 2016, Rep of Korea (36)	n=55, mean 63 (SD 11), 42 M, 13 F	Retrospective	Patients with CRLM who underwent CT and PET-MRI	Not stated	X		Gd-EOB-DTPA
Lubezky 2007, Israel (37)	n=75, 66 (SD 9.8) and 61 (SD 10.9), F/M 0.50 and 0.92	Prospective	Patients with CRLM assigned to either immediate liver resection or neoadjuvant chemotherapy	Not stated	X	X	
Nanashima 2008, Japan (38)	n=47, mean age 61 (range 24-85), 32 M, 15 F	Retrospective	All had liver surgery	Both	X		SPIO-MRI
Odalovic 2015, Serbia (20)	n=73, mean age 60 (SD 11), 42 M, 31 F	Prospective	Patients with resected CRC referred for PET/CT with suspicion of metastatic recurrent colorectal cancer (by CT and CEA levels)	Metachronous	X	X	
Oh 2016, Rep of Korea (16)	n=108, mean age 65 (range 37-81), M, F missing information	Retrospective	Patients with CRC who underwent MRI after PET-CT as part of preoperative staging, identified in a database	Synchronous		X	Gd-EOB-DTPA
Orlacchio 2009, Italy (39)	n=467, mean age 64 (SD 10.2), 301 M, 166 F	Prospective	Patients with colorectal cancer and suspected CRLM	Not stated	X	X	
Patel 2014, USA (40)	n=30, mean age 62 (SD 10), 15 M, 15 F	Retrospective	Patients referred with CRLM	Not stated	X		Gd-EOB-DTPA
Ramos 2011, Spain (41)	n=97, age 63 (SD 9.4), 65 M, 32 F	Prospective	All referred to a liver surgery unit with suspected CRLM	Not stated	X	X	
Rappeport 2007, Denmark (42)	n=35, median age 62 (range 33-74), 16 M, 19 F	Prospective	All referred for surgery for suspected or verified CRLM	Not stated	X	X	X

Author, year, country	Population, age and sex	Design	Patient spectrum	CRLM	CT	PET-CT	MRI (subtype)
Regge 2006, Italy (43)	n=125, median age 64 (range 41-86), 61 M, 64 F	Prospective	Consecutive patients referred for CRC treatment; 82 /125 (66%) with primary CRC of whom 19 had synchronous CRLM and 43/125 (34%) with metachronous CRLM	Both	X		Mn-DPDP
Rojas Llimpe 2014, Italy (44)	n=51, median age 65 (range 28-79), 31 M, 20 F	Prospective	Patients presenting at an MDT with suspicious CRLM by CT or US	Both	X	X	Gd-EOB-DTPA
Scharitzer 2013, Austria (45)	n=35, mean age 65 (range 41-87), 35* M, 10* F	Prospective	Patients were candidates for surgical resection of CRLM, based on previous CT or US	Not stated	X		Gd-EOB-DTPA
Shiozawa 2016, Japan (17)	n=69, mean age 66 (SD 12), 46 M, 23 F	Prospective	Patients with suspected CRLM on ordinary US or CT. Only patients with less than five liver lesions were included	Synchronous			Gd-EOB-DTPA
Sofue 2014, Japan (21)	n=39, mean age 65 (range 45-79), 27 M, 12 F	Prospective	Patients suspected of having CRLM on the basis of CRC history, previous US and elevated CEA	Metachronous	X		X
Tanaka 2016, Japan (46)	n=168, mean age 63 (range 26-87), 100 M, 68 F	Retrospective	All patients had undergone hepatectomy for CRLM	Not stated			Gd-EOB-DTPA and DWI
Titu 2006, UK (13)	n=293, mean age 68 (range 31-89), 152 M, 141 F	Prospective	A cohort of patients who underwent curative surgery for CRC included in a program of liver surveillance	Metachronous			Gd
Wiering 2007, Netherlands (47)	n=131, mean age 63 (range 32-80), 73 M, 58 F	Prospective	All had liver surgery	Not stated	X	X	

Gd-EOB-DTPA, Mn-DPDP and SPIO are regarded as liver-specific contrast media while Gd is not. DWI = diffusion-weighted imaging

\*According to repor

## Metodologisk kvalitet

Bedömningen av metodologisk kvalitet redovisas i Figur 2. Alla studier utom en hade inkluderat patienter med kända eller misstänkta levermetastaser varför generaliserbarheten av resultaten till oselektade patientgrupper måste ifrågasättas. Vad gäller risk för bias bedömdes 18/35 (51 %) studier bedömdes ha en låg risk för bias inom alla domäner, för fem förelåg oklarhet inom en domän och tolv (34 %) studier hade hög risk för bias inom åtminstone en domän.

**Figure 2** Summary of risk of bias and applicability concerns

	Risk of Bias				Applicability Concerns		
	Patient Selection	Index Test	Reference Standard	Flow and Timing	Patient Selection	Index Test	Reference Standard
Akiyoshi 2009	Low	Low	High	Unclear	High	Low	Low
Bagia 2015	High	Low	Low	Low	High	Low	Low
Berger-Kulemann 2012	Low	Low	Low	Low	High	Low	Low
Blyth 2008	Low	Low	High	Low	High	Low	Low
Cantwell 2008	High	Low	Low	Low	High	Low	Low
Chan 2012	Low	Low	High	High	High	Low	Low
Cho 2015	Low	Low	Low	Low	High	Low	Low
Chua 2007	Low	High	Low	Low	High	Low	Low
Chung 2011	High	Low	Low	Low	High	Low	Low
Coenegrachts 2009	Low	Low	Low	Low	High	Low	Low
Colagrande 2016	Low	Low	Low	Low	High	Low	Low
Deleau 2011	Low	Low	Low	Low	High	Low	Low
Eiber 2012	Low	Low	Low	Low	High	Low	Low
Huguet 2007	Low	Low	Low	Unclear	High	Low	Low
Kim 2015	High	Low	Low	Low	High	Low	Low
Koh 2012	Low	Low	Low	Low	High	Low	Low
Kong 2008	Low	Low	Low	Unclear	High	Low	Low
Kulemann 2011	Low	Low	Low	Low	High	Low	Low
Lee 2016	Low	Low	Low	Low	High	Low	Low
Lubezky 2007	Unclear	Low	Low	Low	High	Low	Low
Nanashima 2008	High	Low	Low	Low	High	Low	Low
Odalovic 2015	Unclear	Low	Low	Low	High	Low	Low
Oh 2016	High	Low	Low	Low	High	Low	Low
Orlacchio 2009	Low	Low	Low	Low	High	Low	Low
Patel 2014	Low	High	High	High	High	Low	Unclear
Ramos 2011	Low	Low	Low	Low	High	Low	Low
Rappeport 2007	Low	Low	Low	Low	High	Low	Low
Regge 2006	Low	Low	Low	Low	High	Low	Low
Rojas Llimpe 2014	Low	Low	High	Low	High	Low	Low
Scharitzer 2013	Low	Low	Low	Low	High	Low	Low
Shiozawa 2016	Low	Low	Low	Unclear	High	Low	Low
Sofue 2014	Low	Low	Low	Low	High	Low	Low
Tanaka 2016	Low	Low	Low	Low	High	Low	Low
Titu 2006	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Wiering 2007	Low	Low	Low	Low	High	Low	Low

● High     
 ? Unclear     
 ● Low

### Sammanvägd diagnostisk träffsäkerhet (tillförlitlighet)

För 24 studier fanns tillräckligt med data angående sant och falskt positiva samt sant och falskt negativa utfall för att studierna skulle kunna inkluderas i en metaanalys. För 13 studier fanns data på patientnivå och för 15 studier på lesionsnivå, och i endast fyra studier rapporterades utfall på bägge nivåerna.

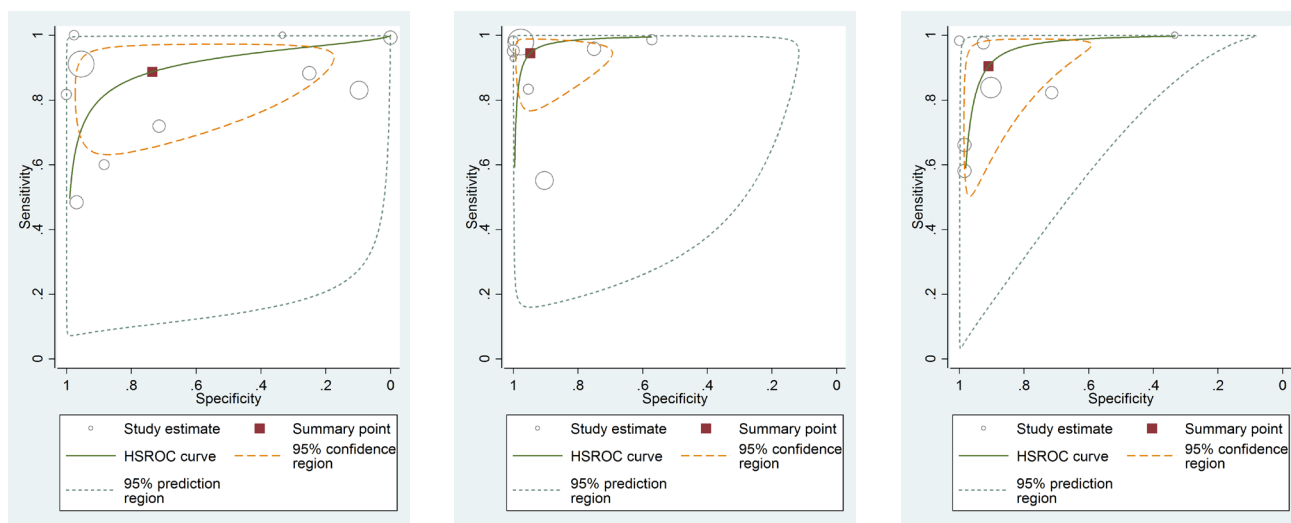
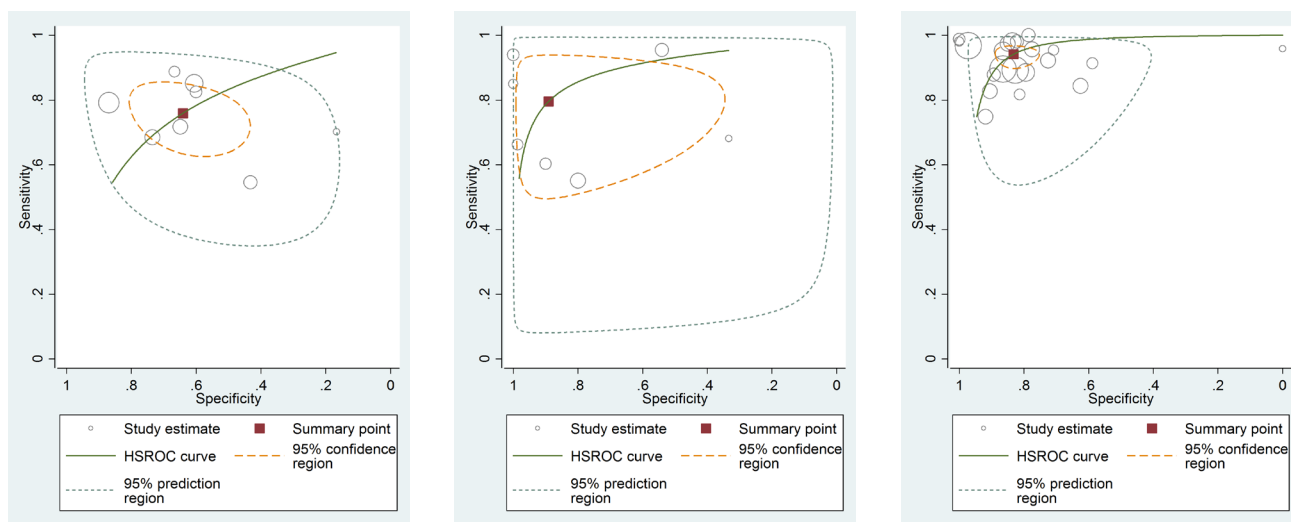
På patientnivå förelåg ingen signifikant skillnad mellan de tre undersökningsmetoderna vad gäller sensitivitet för att påvisa levermetastaser (Tabell 2). Inte heller för specificitet förelåg någon signifikant skillnad även om punkttestimatet för CT (74 %) var betydligt lägre, och med ett mycket brett konfidensintervall, jämfört med de övriga två metoderna. Motsvarande ROC-kurvor återfinns i Figur 3 a och forest plots finns redovisade i Appendix 3 A-C. För samtliga tre metoder och för både sensitivitet och specificitet förelåg hög heterogenitet mellan studierna ( $I^2 > 75 \%$ ).

**Table 2** Estimated sensitivity and specificity with 95% confidence interval for colorectal liver metastases by CT, PET-CT and MRI. (n) indicates the number of subgroups used for the calculations.

Patient level	CT (n=10)	PET-CT (n=8)	MRI (n=7)
Sensitivity	0.89 (0.74-0.96)	0.94 (0.86-0.98)	0.90 (0.72-0.97)
Specificity	0.74 (0.34-0.94)	0.95 (0.84-0.98)	0.91 (0.77-0.97)

Lesion level	CT (n=8)	PET-CT (n=7)	MRI (n=21)
Sensitivity	0.76 (0.68-0.82)	0.80 (0.64-0.90)	0.94 (0.91-0.96)
Specificity	0.64 (0.52-0.75)	0.89 (0.63-0.98)	0.83 (0.78-0.88)

På lesionsnivå hade MR en signifikant högre sensitivitet (94 %; 91-96) än övriga två metoder och CT (64 %; 52-75) en signifikant lägre specificitet än MR (83 %; 78-88) medan PET-CT hade högst punkttestimat (89 %). Motsvarande ROC-kurvor återfinns i Figur 3 b och forest plots finns redovisade i Appendix 4 A-C. För samtliga tre metoder och vid beräkning av både sensitivitet och specificitet förelåg hög heterogenitet mellan studierna ( $I^2 > 75 \%$ ).

**Figure 3a** ROC curves patient level (from left) CT, FDG PET-CT and MRI**Figure 3b** ROC-curves lesion level for (from left) CT, FDG PET-CT and MRI.

### Sensitivitetsanalys

Bland de studier som inkluderat patienter med kända eller med misstanke om levermetastaser (n=33) jämfördes de som hade låg risk för bias i alla domäner (n=17) med de som inte hade det (n=16). För studier med låg risk för bias uppvisade den sammanvägda sensitiviteten och specificiteten generellt mycket breda konfidensintervall och ingen signifikant skillnad mellan de tre metoderna förelåg på patientnivå. På lesionsnivå hade MR en signifikant högre sensitivitet (91 %) än CT (74 %) med det för PET-CT förelåg otillräckligt med studier för att tillförlitligheten skulle kunna beräknas (Tabell 3).

I tillägg genomfördes ytterligare en sensitivetsanalys baserat på studiedesign (Appendix 5). Inga signifikanta skillnader noterades av den sammanvägda tillförlitligheten för sensitivitet och specificitet bland studier med prospektiv jämfört med studier med retrospektiv design. Noteras kan dock att för studier med enbart prospektiv design var punkttestimatet för specificitet för CT endast 58 % (11-94) och bland de retrospektiva studierna hade både MR och PET-CT mycket hög sensitivitet.

**Table 3** Estimated sensitivity and specificity for colorectal liver metastases by CT, PET-CT and MRI, comparing studies with low vs not low risk of bias. Empty space indicates lack of data, n is number of subgroups used for the calculations.

<b>Patient level</b>			
<b>Low risk of bias</b>	CT (n=7)	PET-CT (n=4)	MRI (n=4)
Sensitivity	0.89 (0.71-0.97)	0.94 (0.73-0.99)	0.80 (0.57-0.92)
Specificity	0.66 (0.16-0.95)	0.92 (0.72-0.98)	0.88 (0.42-0.99)

<b>Not low risk of bias</b>	CT (n=3)	PET-CT (n=4)	MRI (n=3)
Sensitivity		0.95 (0.89-0.98)	
Specificity		0.97 (0.73-0.99)	

<b>Lesion level</b>			
Low risk of bias	CT (n=4)	PET-CT (n=2)	MRI (n=10)
Sensitivity	0.74 (0.61-0.84)		0.91 (0.85-0.94)
Specificity	0.68 (0.50-0.82)		0.86 (0.78-0.91)

<b>Not low risk of bias</b>	CT (n=4)	PET-CT (n=5)	MRI (n=11)
Sensitivity	0.78 (0.70-0.84)	0.76 (0.57-0.88)	0.96 (0.94-0.98)
Specificity	0.64 (0.56-0.71)	0.94 (0.42-1.00)	0.81 (0.73-0.87)

### Studieperiod

Resultat från äldre studier publicerade under 2006-2011 jämfördes med mer aktuella studier från 2012-2016 (Tabell 4). På patientnivå återfanns alltför få studier från den senare perioden för att ett sammanvägt resultat skulle kunna beräknas, d v s de sammanlagda resultaten på patientnivå härrör mestadels ifrån äldre studier och det gäller samtliga tre undersökningsmetoder.

På lesionsnivå noterades ett högre punkttestimat vad gäller sensitivitet för CT under den senare (81 %) jämfört med den första perioden (71 %). På lesionsnivå hade MR en högre sensitivitet på lesionsnivå (96 % respektive 93 %) än CT under bägge perioderna. För PET-CT saknas studier på lesionsnivå under den senare perioden.

**Table 4** Estimated sensitivity and specificity for colorectal liver metastases by CT, PET-CT and MRI, comparing patient and lesion level by study period. Empty space indicates lack of data, n is number of subgroups used for the calculations.

Patient level			
<b>2006-2011</b>	CT (n=8)	PET-CT (n=6)	MRI (n=5)
Sensitivity	0.92 (0.78-0.98)	0.95 (0.85-0.99)	0.90 (0.63-0.98)
Specificity	0.71 (0.20-0.96)	0.91 (0.75-0.97)	0.90 (0.66-0.97)

<b>2006-2011</b>	CT (n=2)	PET-CT (n=2)	MRI (n=2)
Sensitivity			
Specificity			

Lesion level			
<b>2006-2011</b>	CT (n=4)	PET-CT (n=5)	MRI (n=7)
Sensitivity	0.71 (0.58-0.82)	0.84 (0.66-0.94)	0.96 (0.86-0.99)
Specificity	0.63 (0.52-0.72)	0.93 (0.63-0.99)	0.85 (0.80-0.89)

<b>2012-2016</b>	CT (n=4)	PET-CT (n=2)	MRI (n=14)
Sensitivity	0.81 (0.78-0.84)		0.93 (0.91-0.95)
Specificity	0.64 (0.39-0.84)		0.81 (0.72-0.87)



### Exponering för cytostatika

För den överväldigande majoriteten (18/24) av studier i metaanalysen saknades information avseende exponering för cytostatika före undersökning, eller redovisades inte de grupper som fått respektive inte fått cytostatika separat. I endast två studier beskrevs patienterna säkert ha erhållit cytostatika före undersökning, vilket är otillräckligt för att analysera påverkan av cytostatika på den diagnostiska tillförlitligheten för levermetastaser med CT, PET-CT och MR. Istället redovisas sammanvägt resultat för gruppen studier där patienterna inte erhållit cytostatika (sex studier) jämfört med övriga (Tabell 5). Data fanns enbart tillgängligt på lesionsnivå och endast för MR fanns tillräckligt med data för att kunna jämföra utfallet i de bägge kategorierna (ingen cytostatika jämfört med samtliga övriga studier).

I jämförelse med samtliga studier (Tabell 2) sågs ingen skillnad i tillförlitlighet för CT eller MR baserat enbart på studier där viss cytostatikaexponering troligen förekommit, medan det för PET-CT noterades en något lägre sensitivitet om 69 % (53-92) i den senare gruppen.

**Table 5** Accuracy of colorectal liver metastases on a lesion level, comparing definitely no chemotherapy prior to radiological examination vs. all other studies. Empty space indicates lack of data, n is number of subgroups used for the calculations.

No chemotherapy	CT (n=2)	PET-CT (n=3)	MRI (n=9)
Sensitivity			0.94 (0.91-0.96)
Specificity			0.87 (0.77-0.93)

All other studies	CT (n=10)	PET-CT (n=8)	MRI (n=14)*
Sensitivity	0.75 (0.68-0.81)	0.69 (0.53-0.82)	0.94 (0.89-0.97)
Specificity	0.64 (0.53-0.74)	0.86 (0.68-0.95)	0.80 (0.72-0.87)

### Metastasstorlek

Det fanns otillräckligt med data för att beräkna skillnader i tillförlitlighet i relation till storlek på metastaser då endast en studie i metaanalysen redovisade storlek på metastaserna (15).

### Olika typer av MR-undersökning

Utfallet för olika typer av MR-undersökning (+ / - leverspecifikt kontrastmedel, samt DWI) analyserades separat. På patientnivå fanns endast data för undersökning med leverspecifikt kontrastmedel vilket visade sensitivitet och specificitet på 95 % och 89 % (Tabell 6). På lesionsnivå för undersökningar med leverspecifikt kontrastmedel noterades en likartad sensitivitet (94 %) medan specificiteten var 79 %. Det förelåg ingen statistisk säker skillnad mellan undersökning med leverspecifikt kontrastmedel och DWI.

**Table 6** Estimated pooled sensitivity and specificity for colorectal liver metastases by subtype of MRI, comparing non-liver specific contrast agent, liver specific contrast agent, and diffusion weighted imaging (DWI). Empty space indicates lack of data, n is number of subgroups used for the calculations.

Patient level			
	Non liver-specific contrast agent (n=1)	Liver-specific contrast agent (n=5)	DWI (n=0)
Sensitivity		0.95 (0.76-0.99)	
Specificity		0.89 (0.63-0.97)	

Lesion level			
	Not liver-specific contrast agent (n=1)	Liver-specific contrast agent (n=10)	DWI (n=4)
Sensitivity		0.94 (0.90-0.97)	0.90 (0.88-0.91)
Specificity		0.79 (0.70-0.86)	0.83 (0.77-0.88)

### Publikationsbias

Det gjordes även en bedömning avseende eventuell publikationsbias (Appendix 6). Sammanfattningsvis förelåg inga säkra tecken till detta.

### Evidensgradering

Sammanvägning av evidensgraden enligt GRADE har gjorts utifrån SBU:s metodbok.

### Patientnivå

Detta projekt fokuserar på diagnostik och därmed utgår evidensgraderingen från ⊕⊕⊕⊕ trots den inte baserar sig på randomiserade kontrollerade studier. Avdrag görs för brister i överförbarhet -1 (baserar sig så gott som enbart på studier vilka inkluderat patienter med opererade, kända eller misstänkta levermetastaser), precision -1 (breda konfidensintervall) och heterogenitet -1 mellan studierna. Det bedöms därmed föreligga ett otillräckligt vetenskapligt underlag (⊕) avseende tillförlitligheten av CT, PET/DT och MR för diagnostisk kartläggning av levern bland patienter med kolorektal cancer på patientnivå.

**Table 7** Summary of findings and certainty of evidence

Outcome	Number of studies Study design	Absolute effect	Comments	Certainty of evidence GRADE
Accuracy patient level	13 Cross-sectional	<b>Sensitivity</b> CT 89 (74-96) PET-CT 94 (86-98) MR 90 (72-97) <b>Specificity</b> CT 74 (34-94) PET-CT 95 (84-98) MR 91 (77-97)	-1 directness -1 precision -1 heterogeneity	⊕
Accuracy lesion level	15 Cross-sectional	<b>Sensitivity</b> CT 76 (68-82) PET-CT 80 (64-90) MR 94 (91-96) <b>Specificity</b> CT 64 (52-75) PET-CT 89 (63-98) MR 83 (78-88)	-1 directness -1 heterogeneity	⊕⊕

### Lesionsnivå

Eftersom det är en diagnostisk studie utgår evidensgraderingen från (⊕⊕⊕⊕) men avdrag görs för brister i överförbarhet -1 (patienter med opererade, kända eller misstänkta levermetastaser) och heterogenitet -1 mellan studierna. Det föreligger ett begränsat vetenskapligt underlag (⊕⊕) för att MR har högre sensitivitet än övriga metoder och en högre specificitet än CT vad gäller tillförlitlighet på lesionsnivå.

## Diskussion

### *Jämförelse av tillförlitlighet av de tre metoderna*

Studier kring tillförlitligheten för CT, PET-CT och MR för påvisande av kolorektala levermetastaser har eftersökts och 24 studier inkluderats i en metaanalys. På patientnivå påvisades inte någon statistiskt säkerställd skillnad mellan de tre metoderna, även om punkttestimatet för specificiteten för CT var betydligt lägre än för övriga två metoder. På lesionsnivå hade MR en signifikant högre sensitivitet än övriga metoder och CT hade signifikant lägre specificitet än MR.

Resultaten är emellertid samstämmiga med tidigare kartläggningar. Agency for Healthcare Research (AHRQ), USA publicerade 2014 en sammanställning baserat på nio identifierade studier kring preoperativ utredning avseende metastaser på lesionsnivå och fann att i valet mellan CT och MR var OR 1,33 (95 % CI 1,01 - 1,76) till förmån för MR (48). Exakt sensitivitet för MR var ej beräknad, men analysen förordade MR. I valet mellan CT och PET-CT hade sensitiviteten uppskattats till 84 % respektive 60 %, men evidensen bedömdes otillräckligt för att man närmare skulle kunna dra någon slutsats mellan dessa två metoder.

NIH Research Technology Assessment Programme publicerade en rapport 2011 i syfte att utvärdera PET-CT för preoperativ kartläggning vid kolorektal cancer, men redovisade inte levermetastaser för sig (49). Nielke et al inkluderade 39 studier 1990-2010 men rapporterade inte resultaten för FDG-PET och PET-CT separat (50), och samma gäller för Maffione et al (51). Maas fokuserade på utvärdering av helkroppsundersökningar för att påvisa både lokal- och fjärrecidiv men utan att redovisa utfall för levern separat (52). I samtliga fall är det således svårt att jämföra resultaten med upplägget i föreliggande systematiska översikt.

Floriani et al inkluderade 25 artiklar från perioden 2000-2008 för att jämföra MR, CT FDG-PET och ultraljud (53). Metaanalys på patientnivå fann en sensitivitet för CT på 74 % och MR på 81 % och specificitet på 96 % respektive 97 %. På lesionsnivå var sensitiviteten 83 % för CT och 86 % för MR. Sammantaget hade MR högre sensitivitet än CT på patientnivå, medan den på lesionsnivå var lika.

Vreugdenburg et al inkluderade nio studier under perioden 1991-2016 för att jämföra tillförlitlighet mellan CT och MR med leverspecifikt kontrastmedel (54). På patientnivå bedömdes MR ha en signifikant högre sensitivitet än CT (RR 1,21; 95 % CI 1,05 - 1,39), samt likartad specificitet (RR 1,01; 95 % CI 0,95 - 1,07). Även på lesionsnivå var MRI signifikant mer sensitivt än CT (RR 1,29; 95 % CI 1,18 - 1,40) och specificiteten likartad (RR 0,97; 95 % CI 0,91 - 1,04).

Slutligen påträffades en metaanalys av Wu et al som utvärderat MR med DWI (55). Totalt

11 studier inkluderades 2000-2012 och DWI-MR beräknades ha en sensitivitet på 87 % och specificitet på 90 %, utan signifikant skillnad gentemot kontrastförstärkt MR (beskrivet som vävnadsspecifik kontrast och Gd). En metaanalys från 2016 av Vilgrain et al omfattande 39 studier och visade på en lägre sensitivitet för DWI än Gd-MR, men att kombination av de båda subtyperna medför högst sensitivitet (56). Det påträffades ingen signifikant skillnad vad gäller specificitet mellan DWI och Gd-MR.

Sammanfattningsvis förefaller således resultatet av föreliggande metaanalys inte avvika från tidigare sammanställningar, även om den omfattar en senare period och ett större antal studier. Generaliserbarheten av den sammanvägda tillförlitligheten bör emellertid ifrågasättas. De flesta studier inkluderade patienter med säkra eller starkt misstänkta levermetastaser. En enda studie baseras på oselektade patienter med kolorektal cancer som genomgått kurativ kirurgi (n=293) och 37 (13 %) utvecklade levermetastaser under follow-up (13). Denna tydliga selektion för jämförelse av diagnostisk tillförlitlighet mellan tre olika radiologiska metoder bland patienter där tillståndet redan är känt talar för ett systematiskt fel i riktning mot ökad sensitivitet och minskad specificitet (57). I tillägg förefaller patienterna ha varit yngre än genomsnittsåldern för diagnos av kolorektal cancer, vilket talar för en generellt friskare population och det är oklart om det inverkar på utfallet av de radiologiska undersökningarna. Prospektiv eller retrospektiv design har bedömts vara en mindre trolig orsak till systematiska fel (57). Det är dock av intresse att punkttestimatet för specificitet för CT var så pass lågt som 58 % (11-94) när analysen begränsades till studier med prospektiv design, dock med mycket brett konfidensintervall.

En sensitivitetsanalys har gjorts på basen av förekomst av systematiska fel i studierna. Inga signifikanta skillnader framkom mellan studier som bedömts ha bättre kvalitet än övriga och de relativa skillnaderna mellan de tre radiologiska metoderna kvarstod. Detta talar för ett robust resultat. Det bör dock påpekas att det återkommande förelåg svårigheter att läsa ut information från studierna och att kvalitetsgranskningen av studierna därmed är behäftad med osäkerhet.

Vi fann viktiga skillnader i tillförlitlighet mellan patient- och lesionsnivå, där sensitiviteten var påtagligt lägre på lesionsnivå för CT och PET-CT men oförändrat hög för MR. Endast en mindre andel av patienter med kolorektal cancer och spridning till levern har endast en eller två levermetastaser, dvs majoriteten har ett flertal metastaser och rimligen är det mer troligt att någon av dem diagnosticeras på patientnivå. Även specificiteten var lägre för alla tre metoderna på lesionsnivå. Såsom nämnts tidigare rapporterade endast fyra studier resultat på både patient- och lesionsnivå, varför analyserna på patient- respektive lesionsnivå också kan betingas av att det rör sig om två olika patientpopulationer.

En viktig observation i vår metaanalys var dock inte bara den låga specificiteten för CT på patientnivå utan också dess breda konfidensintervall (0.74; 0.34-0.94). Var fjärde patient klassificeras således som falskt positiv och med hänsyn taget till statistisk osäkerhet kan det vara mer än så. På lesionsnivå var 1/3 lesioner falskt positiv med CT. Denna stora osäkerhet kring fynd påträffade med CT driver rättmätigt på behovet av kompletterande undersökningar. Vidare kan de många falskt positiva lesionerna med CT bidra till ett första intryck av att cancersjukdomen är mer spridd än den verkligen är, och att patienten undanhålls bedömning för leverkirurgi och/eller onkologisk behandling. Om lesioner påträffade med CT inte följs upp kan det verka i riktning mot att patienter erhåller felaktig underbehandling där kirurgisk behandling av levermetastaser inte diskuteras. Det kan också bli överbehandling, patienter ser ut att vara operabla men den kurativa potentialen överskattas (58). En kompletterande och mer precis undersökning efter ett positivt utfall på CT där patienten klassificerats med levermetastaser är därför angelägen.

Sensitiviteten för de tre metoderna var ungefär jämbördig på patientnivå. Eftersom CT i dagsläget används för en första kartläggning kan man uppskatta att omkring var tionde patient med kolorektala levermetastaser blir klassificerad som falskt negativ. Inför utformande av uppföljningsprogram och i synnerhet tidpunkt för den första postoperativa kontrollen av levern är detta viktig information. Den låga sensitiviteten för CT på lesionsnivå (0.76; 0.68-0.82) understryker vikten av att det görs en uppföljande MR inför kirurgi. På lesionsnivå hade MR hade en signifikant högre sensitivitet än CT och PET-CT. Detta är viktigt då antal metastaser och deras plats i levern är av avgörande betydelse för bedömningen om det föreligger kurativ behandlingspotential med kirurgi eller om situationen är palliativ.

Utifrån den sammanvägda tillförlitlighet som beräknats i vår metaanalys utifrån tillgängliga studier (Table 2) och med en uppskattad frekvens av synkrona levermetastaser på 15 % (och även 20 %) har motsvarande prediktiva värden för CT, PET-CT och MRI beräknats (se Appendix 7). Det negativt prediktiva värdet är högt för alla tre metoderna (0,98 och 0,99 vid en frekvens synkrona levermetastaser om 15 %). I den mån metaanalysens resultat överensstämmer med det sanna värdet torde därmed en negativ undersökning på patientnivå starkt tala för att patienten inte har levermetastaser och alla tre metoderna kan användas för att utesluta spridning till levern vid ett negativt utfall på undersökningen. Det positivt prediktiva värdet för CT på patientnivå var dock endast 0,38, dvs de flesta patienter som med CT klassificeras ha levermetastaser är falskt positiva. I den mån metaanalysens resultat överensstämmer med det sanna värdet torde därmed ett positivt utfall av CT inte kunna användas som underlag för beslut om behandling.

Vår systematiska översikt har fokuserat på utredning av levern vid kolorektal cancer. En kontraindikation för leverkirurgi vid levermetastasering är förekomst av extrahepatisk cancerväxt, med undantag för spridning till körtlar i ligamentum duodenale. Om CT eller PET-CT är mest lämpligt för att kartlägga spridning till t ex paraaortala körtlar har inte studerats i samband med detta projekt men det är en angelägen fråga inför beslut om leverkirurgi. Socialstyrelsen påtalar att handläggningen ändras för var fjärde patient efter att PET-CT har utförts inför leverkirurgi, eftersom det ökar möjligheterna att påvisa just extrahepatisk sjukdom. Flera enskilda studier stöder detta varför en mer systematisk genomgång blir en angelägen uppgift då det speglar en viktig aspekt inför beslut om behandling vid generaliserad kolorektal cancer (59, 60). En modell med initial rutinmässig CT, därefter bedömning i multidisciplinär konferens och sedan ställningstagande till ytterligare utredning med MR och PET-CT har beräknats innebära kortast tid till behandlingsbeslut till lägsta kostnad (61). I en annan studie föreslås att patienter med rektalcancer, som ändå rutinmässigt sänds till MR-undersökning för att kartlägga operabilitet av primärtumören, i samma seans genomgår MR-undersökning av levern (62).

Sammanfattningsvis är dock de resultat som redovisas i denna metaanalys inte säkert helt överförbara på den oselektade patientgrupp som sänds till rutinmässig radiologisk utredning av levern som ett led i primärdiagnostiken vid kolorektal cancer, eller som deltar i ett uppföljningsprogram med radiologiska kontroller efter operation. Bristen på adekvata studier bland oselektade patienter som kommer till primärutredning för en så pass vanlig klinisk frågeställning som förekomst av levermetastaser vid kolorektal cancer är anmärkningsvärd. Vidare har endast en pågående studie kunnat påträffas, avseende kort-MR med DWI som snabbscreening bland patienter med kolorektal cancer utan tecken till levermetastaser på CT (SERENADE) (63). Resultat väntas föreligga först 2019, efter inklusion av 300 patienter.

Studier kring diagnostisk tillförlitlighet för undersökning av levern med ultraljud är i hög grad beroende av undersökarens kompetens och erfarenhet. Därmed tillkommer ytterligare en faktor som på ett påtagligt sätt gör bedömningen av kunskapsläget kring diagnostik av levermetastaser än mer komplext. Ultraljud har inte inkluderats i föreliggande rapport och vi förordar att tillförlitligheten av ultraljudsundersökning av levern hos patienter med kolorektal cancer är föremål för en separat HTA-kartläggning.

## II Hälsoekonomisk analys

### Introduktion

I dagsläget genomgår patienter med nydiagnosticerad kolorektal cancer i Sverige en CT-undersökning av levern för att klarlägga om det föreligger intrahepatisk spridning eller inte. I ovanstående jämförelse vad gäller tillförlitligheten mellan CT, PET-CT och MR påvisades inga signifikanta skillnader på patientnivå men däremot stora skillnader i punkttestimaten för specificitet. På lesionsnivå noterades att CT har både signifikant lägre sensitivitet och specificitet än MR. De behandlingsalternativ som fattas på basen av den radiologiska kartläggningen av levern vid kolorektal cancer är kostsamma. Därmed har de, utöver terapeutiska och prognostiska implikationer för den enskilda patienten, också hälsoekonomiska konsekvenser.

### Syfte

Syftet var att utifrån tillgängliga data om tillförlitlighet från vår metaanalys jämföra kostnadseffektivitet för tre alternativ

1. undersöka levern hos samtliga patienter med enbart CT,
2. CT lever för alla och i tillägg MR eller PET-CT för alla,
3. CT lever för alla och i tillägg MR eller PET-CT enbart för de som har ett positivt utfall på CT.

### Material och metoder

För att analysera kostnadseffektivitet vid de olika alternativen har ett flertal antaganden gjorts vilka presenterats nedan.

Vi har inte kunnat uppskatta värdet av en eventuell synergistisk effekt som kan uppkomma då flera radiologiska metoder används. De uppgifter om tillförlitlighet som framkommit i vår metaanalys vid jämförelse av CT, PET-CT och MR mot referensstandard (histologisk undersökning, uppföljning) har använts.

Kostnader för palliativ cytostatika för patienter med levermetastaser ingår inte heller i analysen. Oavsett behandling förväntas patienterna dö i cancer. Med få undantag kommer samtliga förr eller senare få palliativ cytostatika och kostnaden är inte undvikbar. Däremot är kirurgisk och onkologisk behandling en onödig och undvikbar kostnad för de patienter som har en falskt positiv radiologisk diagnos. Såväl kostnader för palliativ cytostatika och livskvalitetsförluster i samband med behandlingen av denna grupp ingår i analysen i och med att de kan undvikas med bättre diagnostik.

### *Analyserna av kostnadseffektivitet bygger på följande underlag:*

- Andelen patienter med synkrona levermetastaser vid kolorektalcancer uppskattades till 15 procent (64).
- Sensitivitet och specificitet som tidigare presenterats i rapporten, beräknat i meta-analysen har använts (Tabell 2).



- Kostnader för den antitumorala behandling som ges i dagsläget är svår att uppskatta. Socialstyrelsen ger uttryck för att det ofta inte är möjligt att bedöma kostnaderna då avtal om nya läkemedel ofta är hemliga samt att det saknas information om hur många patienter som får vilken behandling vid levermetastaser (4). Neoadjuvant behandling som ges inför operation är mindre kostsam då det enbart handlar om kemoterapi men för de patienter som har mer omfattande levermetastaser men ändå är aktuella för leverkirurgi (s k konverteringssituationer) ges ofta tillägg med dyr antikroppsbehandling. Hur stor andel patienter med levermetastaser som bedöms aktuella för leverkirurgi och som tillhör respektive kategori är inte känt i detalj och varierar troligen. Ett tilltagande antal patienter bedöms dock som möjliga att konvertera till kirurgi. I beräkningarna har en kostnad för preoperativ antitumoral behandling inför operation av kolorektala levermetastaser om i genomsnitt 90000 använts.
- Angående kostnader för palliativ onkologisk behandling, dvs för de patienter som inte är aktuella för leverkirurgi men som inte är i livets slutskede, råder osäkerhet om kostnaden. Med anledning av detta har både 50 000 och 200 000 kronor använts som alternativ i beräkningarna för palliativ onkologisk behandling. Möjligen är det högre beloppet korrekt för patienter där behandlingen fullföljs men det är osäkert om en palliativ behandling som inleds utifrån ett falskt positivt röntgenfynd (verkligen) fullföljs i samma utsträckning som vid ett sant positivt röntgenutlåtande.
- Det saknas randomiserade studier för effekten av kirurgisk resektion av kolorektala levermetastaser och därmed också för effekt av behandlingen uttryckt som kvalitetsjusterade levnadsår (QALY). Det finns uppgifter om olika lång överlevnad efter olika behandling (64), men val av behandling beror på patientens tillstånd. Beräkningar har därför gjorts för två alternativ - att operation (eventuellt i kombination med cytostatika) ger en effekt på 0,5 alternativt 2,0 QALY. Vidare antas att operation (och eventuell onkologisk behandling) innebär 0,2 QALY, och palliativ onkologisk behandling 0,1 QALY, i livskvalitetsförlust för de med falskt positiv diagnos.
- Kostnader för radiologiska undersökningar bygger på prislista för Region Örebro län 2017 (65).

Störst betydelse för kostnadseffektivitet har kostnaden för palliativ onkologisk behandling vid falskt positiv diagnos och effekt i vunna QALY av operation av levermetastaser (i kombination med eventuell onkologisk behandling). För dessa variabler har två scenarier kalkylerats som representerar lågt respektive högt utfall.

## Resultat

Incidensen levermetastaser bland patienter med kolorektal cancer är 15 procent och av de som har levermetastaser får 20 procent behandling med operation, oftast i kombination med cytostatika. Därmed uppskattas att 3 procent av alla undersökta med nypupptäckt kolorektal

cancer genomgår operation av levermetastaser.

Sensitivitet och specificitet har tidigare redovisats (Tabell 2). I och med att 85 procent av patienter med nyupptäckt kolorektal cancer inte har levermetastaser och att palliativ onkologisk behandling är kostsam blir specificiteten för de diagnostiska metoderna en viktig faktor för kostnadseffektivitet. I flera beräkningsalternativ överstiger kostnaden för palliativ cytostatika för de med falskt positiva utfall kostnaden för den radiologiska undersökningen. Vid enbart undersökning med CT (punktskattning för specificitet 74 procent) är kostnaden för undersökningen 3 470 kr, medan kostnaden för palliativ onkologisk till patienter med falskt positiv diagnos (vid 200 000 kr per behandling) i genomsnitt är 35 400 kr per undersökt patient. Motsvarande för CT i kombination med PET-CT (punktskattning för specificitet 95 procent) är 19 790 kr respektive 6 800 kr.

Kostnadseffektivitet av att komplettera CT med MR respektive PET-CT framgår av nedanstående tabeller. Kostnadseffektiviteten beräknas för två strategier – uppföljande undersökning med MR eller PET-CT kan göras för alla eller enbart för de patienter som hade ett positivt utfall på CT.

När CT kompletteras med MR för alla patienter är det i alla fyra alternativ en besparing och en vinst i QALY (Tabell 8). När CT kompletteras med PET-CT för alla patienter är det i två av alternativen en besparing och vinst i QALY och i två av alternativen en kostnadsökning i kombination med vinst i QALY, med en acceptabel kostnadseffektivitet (Tabell 9).

När MR eller PET-CT görs enbart för patienter med levermetastaser på DT sjunker kostnaden medan minskningen i vunna QALYs är marginell. Det är därmed mer kostnadseffektivt att komplettera DT med MR eller PET-CT enbart för de patienter som har ett positivt utfall/ levermetastaser enligt DT än att komplettera med ytterligare undersökning för alla patienter (Tabell 8 och 9). Det innebär en besparing i samtliga scenarion, även vid låg QALY-vinst (0,5) och låg kostnad (50 000).

**Table 8** Cost-effectiveness of MRI in patients initially investigated with CT liver comparing MRI in all patients or only for those with CRLM on CT. Two alternatives for both costs and effects are shown.

Estimated costs of palliative chemotherapy	All patients are investigated with MRI		Only patients with a positive outcome on CT are investigated with MRI	
	Effect 0.5 QALY	Effect 2.0 QALY	Effect 0.5 QALY	Effect 2.0 QALY
50 000 SEK	Saving 1585 SEK, QALY 0.017	Saving 1585 SEK, QALY 0.018	Saving 5700 SEK, QALY 0.017	Saving 5700 SEK, QALY 0.017
200 000 SEK	Saving 18 925 SEK QALY 0.017	Saving 18 925 SEK QALY 0.018	Saving 23040 SEK, QALY 0.017	Saving 23 040 SEK, QALY 0.017

**Table 9** Cost-effectiveness of PET-CT in patients initially investigated with CT, comparing PET-CT in all patients or only for those with CRLM on CT. Two alternatives for both costs and effects are shown.

	All patients are investigated with PET-CT		Only patients with a positive outcome on CT are investigated with PET-CT	
	Effect 0.5 QALY	Effect 2.0 QALY	Effect 0.5 QALY	Effect 2.0 QALY
<b>Estimated costs of palliative chemotherapy</b>				
50 000 SEK	Cost 6 615 SEK, QALY 0.022; 303 782 SEK/ QALY	Cost 6 615 SEK, QALY 0.024; 276 628 SEK/ QALY	Saving 4033 SEK, QALY 0.021	Saving 4033 SEK, QALY 0.021
200 000 SEK	Saving 14 805 SEK, QALY 0.022	Saving 14 805 SEK, QALY 0.024	Saving 25 453 SEK, QALY 0.021	Saving 25 453 SEK, QALY 0.021

## Diskussion

Samtliga beräkningsalternativ visar att det ur hälsoekonomiskt perspektiv är värdefullt om ett positivt utfall med CT kompletteras med ytterligare radiologisk undersökning innan beslut om behandling fattas. Med de osäkra data vi har är det inte möjligt ur hälsoekonomisk synvinkel att avgöra om MR eller PET-CT är att föredra. Troligen är skillnaden i kostnadseffektivitet relativt liten.

Till och med strategin att **alla patienter** med kolorektal cancer skulle genomgå en annan undersökning (PET-CT eller MR) i tillägg till CT av levern gick att motivera ur hälsoekonomisk synvinkel. Det står därmed klart att mer resurser kan läggas på en tillförlitlig diagnostik av levermetastaser vid kolorektal cancer, och att det är hälsoekonomiskt fördelaktigt.

Kostnadseffektiviteten påverkas stort av förhållandet att endast 3 procent av alla undersökta bedöms ha operabla levermetastaser (opereras för levermetastaser i dagsläget), samtidigt som av alla undersökta patienter med kolorektal cancer är andelen falskt positiva stor (se Appendix 7; (221/1000) 22,1 % för CT, (42/1000) 4,2 % för PET-CT och (76/1000) 7,6 % för MR). Kostnaden och livskvalitetsförlusten för behandling av patienter med falskt positiv diagnos har en kraftigt negativ inverkan på kostnadseffektiviteten.

Den viktigaste faktorn för att stärka kostnadseffektiviteten är en högre specificitet. En (1) procentenhet ökad specificitet ger 1 500 kr i lägre kostnad per undersökt patient (vid 200 000 kr för palliativ cytostatika).

### III Etik

Värdet av en tillförlitlig diagnostik av levermetastaser från kolorektal cancer har ökat markant, sekundärt till framsteg i den kirurgiska behandlingen av sådana metastaser. 5-årsöverlevnaden skiljer sig markant mellan de som genomgår leverresektion för sådana metastaser (drygt 40 %), jämfört med dem som inte gör det (några få procent). Denna skillnad har en stor etisk tyngd, även med hänsyn tagen till att det rimligen rör sig om olika grupper där den som inte opereras redan från början har en sämre prognos.

Mycket står alltså på spel. Det finns givetvis en prioriteringsetisk fråga i detta, som vid alla större resurskrävande ingrepp. MR kräver en större resurs än CT och en kombination av dessa två konkurrerar med andra användningar av en begränsad resurs. Resursåtgången vid kirurgi är rimligen betydande, men om diagnostiken är tillförlitlig torde denna väl kunna försvaras (patienter i grupp 1B i den nationella prioriteringsordningen).

Om andelen falskt negativa är hög sviker sjukvården sin mest grundläggande etiska förpliktelse: att bota och lindra svår sjukdom när så är möjligt. Då missas personer för vilka kirurgi kunde betyda flera år av längre överlevnad. Visserligen sägs inget i dessa studier om livskvaliteten hos de som överlever i flera år efter leverkirurgi, men det finns starka skäl att tro att de önskar sig så lång överlevnad som möjligt med god palliativ vård mot slutet. En annan aspekt är att levermetastaser bedöms mindre avancerad än vad den faktiskt är och patienten erbjuds ett kurativt behandlingsupplägg på felaktiga grunder.

Vid många falskt positiva kommer personer att utsättas för kirurgiska ingrepp och antitumoral behandling vilka sannolikt inte gynnas av detta, vare sig vad gäller överlevnad eller livskvalitet. Som vid all behandling finns risker och det kan också medföra ett betydande obehag. Därtill innebär detta en misshushållning med resurser.

Den här presenterade systematiska översikten pekar (med en tydligt markerad osäkerhet på grund av studiepopulationernas sammansättning) på en betydande skillnad i diagnostisk precision mellan CT och MR, till förmån för MR. Skillnaden är så stor att den bedöms vara klart kliniskt signifikant, framför allt för att bland CT-positiva patienter identifiera de som bedöms ha nytta av levermetastaskirurgi.

## IV Sammanfattning

### Diagnostisk tillförlitlighet, hälsoekonomi och etik

Tillförlitligheten av CT, PET-CT och MR för att kartlägga levern vid kolorektal cancer har närmast uteslutande studerats i selekterade populationer med kända eller misstänkta levermetastaser. De studier som finns tillgängliga i dagsläget visar att det på patientnivå inte föreligger någon signifikant skillnad i sensitivitet mellan de tre radiologiska metoderna, och att samtliga underdiagnosticerar spridning till levern hos en viss andel av patienterna.

Det prediktivt negativa värdet är mycket högt för alla tre metoderna, vilket innebär att ett negativt utfall med lika stor säkerhet kan användas för att utesluta spridning till levern.

På patientnivå uppvisar CT ett betydligt lägre punktestimat för specificitet än PET-CT och MR, dvs CT klassificerar en större andel som falskt positiva. Hälsoekonomisk analys visar att det därför med god marginal innebär en besparing att patienter med ett positivt utfall på CT också genomgår MR eller PET-CT.

På lesionsnivå identifierar MR en signifikant högre andel lesioner som sant positiva jämfört med PET-CT, men med likartad specificitet. MR torde därför vara bäst ägnat för kartläggning av levern på lesionsnivå.

Utifrån de studier som vi kunnat identifiera är våra resultat entydiga. Beslut om behandling av patienter baserat på ett positivt utfall på enbart CT innebär en ökad risk att leda fel, och dessutom fördyra vården. I klinisk praxis görs troligen redan idag en del kompletterande undersökningar vid positivt utfall på CT. Våra beräkningar talar för att synsättet bör tillämpas mer systematiskt och att undantag från denna grundregel särskilt motiveras för varje enskild patient.

### Kunskapslucka

De studier som identifierats i föreliggande systematiska översikt baserar sig i stort sett enbart på förselektade patienter med kända eller misstänkta levermetastaser. På ett anmärkningsvärt sätt saknas studier som jämför diagnostiska metoder för att kartlägga levern hos oselecterade patienter med kolorektal cancer, antingen som del av primärdiagnostisk utredning eller för postoperativ surveillance. Kunskapsläget kan därmed komma att ändras med bättre upplagda studier.

Därmed har föreliggande projekt identifierat en tydlig och angelägen kunskapslucka. I första hand kan man tänka sig en praxisundersökning med kartläggning av utnyttjandet av radiologiska undersökningar av levern bland patienter med nydiagnosticerad kolorektal cancer. I vilken utsträckning följs ett positivt utfall på CT upp med andra undersökningar? Sker detta utifrån medicinska bedömningar eller är det associerat med andra variabler, som exempelvis

närheten till MR? Vidare är prospektiva studier för att jämföra tillförlitligheten för levermetastaser mellan radiologiska metoder bland oselektade patienter med kolorektal cancer ett angeläget område.

## Referenser

1. Regionala cancercentrum i samverkan. Koloncancer. Nationell kvalitetsrapport för år 2015 från Svenska Kolorektalcancerregistret 2015 [cited 2017 September 7]. Available from: <https://www.cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/tjock--och-andtarm-anal/kvalitetsregister/nationell-kvalitetsregisterrapport-tjocktarmscancer-2015.pdf>.
2. Regionala cancercentrum i samverkan. Rektalcancer. Nationell kvalitetsrapport för år 2016 från Svenska Kolorektalcancerregistret 2017 [cited 2017 September 7]. Available from: <https://www.cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/tjock--och-andtarm-anal/kvalitetsregister/rapporter-2017/rektal2016.pdf>.
3. Regionala cancercentrum i samverkan. Tjock- och ändtarmscancer. Nationellt vårdprogram 2016 [cited 2017 September 7]. Available from: [http://www.cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/tjock--och-andtarm-anal/vardprogram/nvpkolorektalcancer\\_2016-03-15.pdf](http://www.cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/tjock--och-andtarm-anal/vardprogram/nvpkolorektalcancer_2016-03-15.pdf).
4. Socialstyrelsen. Nationella riktlinjer för bröst-, prostata-, tjocktarms- och ändtarmscancervård: stöd för styrning och ledning Stockholm: Socialstyrelsen; 2015 [cited 2017 September 7]. Available from: <http://www.socialstyrelsen.se/Lists/Artikelkatalog/Attachments/19383/2014-4-2.pdf>.
5. Geijer H, Olsson L. Diagnostic imaging-added value of MRI and FDG PET-CT in colorectal cancer patients with and without liver metastases detected at CT. PROSPERO 2016 CRD42016032671 2016 [cited 2017 Sep 7]. Available from: [http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display\\_record.asp?ID=CRD42016032671](http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42016032671).
6. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med*. 2011;155(8):529-36.
7. Reitsma JB, Glas AS, Rutjes AW, Scholten RJ, Bossuyt PM, Zwinderman AH. Bivariate analysis of sensitivity and specificity produces informative summary measures in diagnostic reviews. *J Clin Epidemiol*. 2005;58(10):982-90.
8. Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med*. 2002;21(11):1539-58.
9. Macaskill P, Gatsonis CA, Deeks JJ, Harbord RM, Takwoingi Y. *Cochrane handbook for systematic reviews of diagnostic test accuracy*. Version 0.9. 0. London: The Cochrane Collaboration; 2010.
10. Deeks JJ, Macaskill P, Irwig L. The performance of tests of publication bias and other sample size effects in systematic reviews of diagnostic test accuracy was assessed. *J Clin Epidemiol*. 2005;58(9):882-93.
11. Rutter CM, Gatsonis CA. A hierarchical regression approach to meta-analysis of diagnostic test accuracy evaluations. *Stat Med*. 2001;20(19):2865-84.
12. Harbord RM, Deeks JJ, Egger M, Whiting P, Sterne JA. A unification of models for me-

- ta-analysis of diagnostic accuracy studies. *Biostatistics*. 2007;8(2):239-51.
13. Titu LV, Breen DJ, Nicholson AA, Hartley J, Monson JR. Is routine magnetic resonance imaging justified for the early detection of resectable liver metastases from colorectal cancer? *Dis Colon Rectum*. 2006;49(6):810-5.
  14. Akiyoshi T, Oya M, Fujimoto Y, Kuroyanagi H, Ueno M, Yamaguchi T, et al. Comparison of preoperative whole-body positron emission tomography with MDCT in patients with primary colorectal cancer. *Colorectal Dis*. 2009;11(5):464-9.
  15. Cho JY, Lee YJ, Han HS, Yoon YS, Kim J, Choi Y, et al. Role of gadoxetic acid-enhanced magnetic resonance imaging in the preoperative evaluation of small hepatic lesions in patients with colorectal cancer. *World J Surg*. 2015;39(5):1161-6.
  16. Oh JW, Oh SN, Choi JI, Choi MH, Yoo le R, Lee MA, et al. Does the Gadoxetic Acid-Enhanced Liver MRI Impact on the Treatment of Patients with Colorectal Cancer? Comparison Study with (1)(8)F-FDG PET/CT. *BioMed research international*. 2016;2016:8412071.
  17. Shiozawa K, Watanabe M, Ikehara T, Matsukiyo Y, Kogame M, Kikuchi Y, et al. Comparison of contrast-enhanced ultrasonography with Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI in the diagnosis of liver metastasis from colorectal cancer. *Journal of clinical ultrasound : JCU*. 2017;45(3):138-44.
  18. Deleau C, Buecher B, Rousseau C, Kraeber-Bodere F, Flamant M, des Varannes SB, et al. Clinical impact of fluorodeoxyglucose-positron emission tomography scan/computed tomography in comparison with computed tomography on the detection of colorectal cancer recurrence. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2011;23(3):275-81.
  19. Huguet EL, Old S, Praseedom RK, Balan KK, Gibbs P, Jamieson NV. F18-FDG-PET evaluation of patients for resection of colorectal liver metastases. *Hepatogastroenterology*. 2007;54(78):1667-71.
  20. Odalovic S, Artiko V, Sobic-Saranovic D, Stojiljkovic M, Petrovic M, Petrovic N, et al. The diagnostic performance and added value of F-FDG PET/CT in the detection of liver metastases in recurrent colorectal carcinoma patients. *Hell J Nucl Med*. 2015;18 Suppl 1:81-7.
  21. Sofue K, Tsurusaki M, Murakami T, Onoe S, Tokue H, Shibamoto K, et al. Does Gadoxetic acid-enhanced 3.0T MRI in addition to 64-detector-row contrast-enhanced CT provide better diagnostic performance and change the therapeutic strategy for the preoperative evaluation of colorectal liver metastases? *Eur Radiol*. 2014;24(10):2532-9.
  22. Bagia JS, Chai A, Chou R, Chu C, Rouse J, Sinclair E, et al. Prospective diagnostic test accuracy comparison of computed tomography during arterial portography and Primovist magnetic resonance imaging in the pre-operative assessment of colorectal cancer liver metastases. *HPB (Oxford)*. 2015;17(10):927-35.
  23. Berger-Kulemann V, Schima W, Baroud S, Koelblinger C, Kaczirek K, Gruenberger T, et al. Gadoxetic acid-enhanced 3.0 T MR imaging versus multidetector-row CT in the detection of colorectal metastases in fatty liver using intraoperative ultrasound and histopatholo-



- gy as a standard of reference. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2012;38(8):670-6.
24. Blyth S, Blakeborough A, Peterson M, Cameron IC, Majeed AW. Sensitivity of magnetic resonance imaging in the detection of colorectal liver metastases. *Ann R Coll Surg Engl*. 2008;90(1):25-8.
  25. Cantwell CP, Setty BN, Holalkere N, Sahani DV, Fischman AJ, Blake MA. Liver lesion detection and characterization in patients with colorectal cancer: a comparison of low radiation dose non-enhanced PET/CT, contrast-enhanced PET/CT, and liver MRI. *J Comput Assist Tomogr*. 2008;32(5):738-44.
  26. Chan VO, Das JP, Gerstenmaier JF, Geoghegan J, Gibney RG, Collins CD, et al. Diagnostic performance of MDCT, PET/CT and gadoxetic acid (Primovist((R))) enhanced MRI in patients with colorectal liver metastases being considered for hepatic resection: initial experience in a single centre. *Ir J Med Sci*. 2012;181(4):499-509.
  27. Chua SC, Groves AM, Kayani I, Menezes L, Gacinovic S, Du Y, et al. The impact of 18F-FDG PET/CT in patients with liver metastases. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007;34(12):1906-14.
  28. Chung WS, Kim MJ, Chung YE, Kim YE, Park MS, Choi JY, et al. Comparison of gadoxetic acid-enhanced dynamic imaging and diffusion-weighted imaging for the preoperative evaluation of colorectal liver metastases. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 2011;34(2):345-53.
  29. Coenegrachts K, De Geeter F, ter Beek L, Walgraeve N, Bipat S, Stoker J, et al. Comparison of MRI (including SS SE-EPI and SPIO-enhanced MRI) and FDG-PET/CT for the detection of colorectal liver metastases. *Eur Radiol*. 2009;19(2):370-9.
  30. Colagrande S, Castellani A, Nardi C, Lorini C, Calistri L, Filippone A. The role of diffusion-weighted imaging in the detection of hepatic metastases from colorectal cancer: A comparison with unenhanced and Gd-EOB-DTPA enhanced MRI. *Eur J Radiol*. 2016;85(5):1027-34.
  31. Eiber M, Fingerle AA, Brugel M, Gaa J, Rummeny EJ, Holzapfel K. Detection and classification of focal liver lesions in patients with colorectal cancer: retrospective comparison of diffusion-weighted MR imaging and multi-slice CT. *Eur J Radiol*. 2012;81(4):683-91.
  32. Kim HJ, Lee SS, Byun JH, Kim JC, Yu CS, Park SH, et al. Incremental value of liver MR imaging in patients with potentially curable colorectal hepatic metastasis detected at CT: a prospective comparison of diffusion-weighted imaging, gadoxetic acid-enhanced MR imaging, and a combination of both MR techniques. *Radiology*. 2015;274(3):712-22.
  33. Koh DM, Collins DJ, Wallace T, Chau I, Riddell AM. Combining diffusion-weighted MRI with Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI improves the detection of colorectal liver metastases. *Br J Radiol*. 2012;85(1015):980-9.

34. Kong G, Jackson C, Koh DM, Lewington V, Sharma B, Brown G, et al. The use of 18F-FDG PET/CT in colorectal liver metastases--comparison with CT and liver MRI. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008;35(7):1323-9.
35. Kulemann V, Schima W, Tamandl D, Kaczirek K, Gruenberger T, Wrba F, et al. Preoperative detection of colorectal liver metastases in fatty liver: MDCT or MRI? *Eur J Radiol*. 2011;79(2):e1-6.
36. Lee SJ, Seo HJ, Kang KW, Jeong SY, Yi NJ, Lee JM, et al. Clinical Performance of Whole-Body 18F-FDG PET/Dixon-VIBE, T1-Weighted, and T2-Weighted MRI Protocol in Colorectal Cancer. *Clin Nucl Med*. 2015;40(8):e392-8.
37. Lubezky N, Metser U, Geva R, Nakache R, Shmueli E, Klausner JM, et al. The role and limitations of 18-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) scan and computerized tomography (CT) in restaging patients with hepatic colorectal metastases following neoadjuvant chemotherapy: comparison with operative and pathological findings. *J Gastrointest Surg*. 2007;11(4):472-8.
38. Nanashima A, Takeshita H, Sawai T, Sumida Y, Abo T, Tanaka K, et al. Preoperative assessment of liver metastasis originating from colorectal carcinoma: is super paramagnetic iron oxide particles-magnetic resonance imaging (SPIO-MRI) useful for screening? *Hepato-gastroenterology*. 2008;55(86-87):1750-3.
39. Orlacchio A, Schillaci O, Fusco N, Broccoli P, Maurici M, Yamgoue M, et al. Role of PET/CT in the detection of liver metastases from colorectal cancer. *La Radiologia medica*. 2009;114(4):571-85.
40. Patel S, Cheek S, Osman H, Jeyarajah DR. MRI with gadoxetate disodium for colorectal liver metastasis: is it the new "imaging modality of choice"? *J Gastrointest Surg*. 2014;18(12):2130-5.
41. Ramos E, Valls C, Martinez L, Llado L, Torras J, Ruiz S, et al. Preoperative staging of patients with liver metastases of colorectal carcinoma. Does PET/CT really add something to multidetector CT? *Ann Surg Oncol*. 2011;18(9):2654-61.
42. Rappeport ED, Loft A, Berthelsen AK, von der Recke P, Larsen PN, Mogensen AM, et al. Contrast-enhanced FDG-PET/CT vs. SPIO-enhanced MRI vs. FDG-PET vs. CT in patients with liver metastases from colorectal cancer: a prospective study with intraoperative confirmation. *Acta radiologica (Stockholm, Sweden : 1987)*. 2007;48(4):369-78.
43. Regge D, Campanella D, Anselmetti GC, Cirillo S, Gallo TM, Muratore A, et al. Diagnostic accuracy of portal-phase CT and MRI with mangafodipir trisodium in detecting liver metastases from colorectal carcinoma. *Clin Radiol*. 2006;61(4):338-47.
44. Rojas Llimpe FL, Di Fabio F, Ercolani G, Giampalma E, Cappelli A, Serra C, et al. Imaging in resectable colorectal liver metastasis patients with or without preoperative chemotherapy: results of the PROMETEO-01 study. *British journal of cancer*. 2014;111(4):667-73.
45. Scharitzer M, Ba-Ssalamah A, Ringl H, Kolblinger C, Grunberger T, Weber M, et al. Preope-

- rative evaluation of colorectal liver metastases: comparison between gadoxetic acid-enhanced 3.0-T MRI and contrast-enhanced MDCT with histopathological correlation. *Eur Radiol.* 2013;23(8):2187-96.
46. Tanaka M, Kishi Y, Esaki M, Nara S, Miyake M, Hiraoka N, et al. Feasibility of Routine Application of Gadoxetic Acid-Enhanced MRI in Combination with Diffusion-Weighted MRI for the Preoperative Evaluation of Colorectal Liver Metastases. *Ann Surg Oncol.* 2016;23(12):3991-8.
47. Wiering B, Ruers TJ, Krabbe PF, Dekker HM, Oyen WJ. Comparison of multiphase CT, FDG-PET and intra-operative ultrasound in patients with colorectal liver metastases selected for surgery. *Ann Surg Oncol.* 2007;14(2):818-26.
48. Bruening W, Sullivan N, Paulson EC, Zafar H, Mitchell M, Treadwell J, et al. Imaging Tests for the Staging of Colorectal Cancer. AHRQ Comparative Effectiveness Reviews. Rockville (MD)2014.
49. Brush J, Boyd K, Chappell F, Crawford F, Dozier M, Fenwick E, et al. The value of FDG positron emission tomography/computerised tomography (PET/CT) in pre-operative staging of colorectal cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2011;15(35):1-192, iii-iv.
50. Niekel MC, Bipat S, Stoker J. Diagnostic imaging of colorectal liver metastases with CT, MR imaging, FDG PET, and/or FDG PET/CT: a meta-analysis of prospective studies including patients who have not previously undergone treatment. *Radiology.* 2010;257(3):674-84.
51. Maffione AM, Lopci E, Bluemel C, Giammarile F, Herrmann K, Rubello D. Diagnostic accuracy and impact on management of (18)F-FDG PET and PET/CT in colorectal liver metastasis: a meta-analysis and systematic review. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2015;42(1):152-63.
52. Maas M, Rutten IJ, Nelemans PJ, Lambregts DM, Cappendijk VC, Beets GL, et al. What is the most accurate whole-body imaging modality for assessment of local and distant recurrent disease in colorectal cancer? A meta-analysis : imaging for recurrent colorectal cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2011;38(8):1560-71.
53. Floriani I, Torri V, Rulli E, Garavaglia D, Compagnoni A, Salvolini L, et al. Performance of imaging modalities in diagnosis of liver metastases from colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI.* 2010;31(1):19-31.
54. Vreugdenburg TD, Ma N, Duncan JK, Riitano D, Cameron AL, Maddern GJ. Comparative diagnostic accuracy of hepatocyte-specific gadoxetic acid (Gd-EOB-DTPA) enhanced MR imaging and contrast enhanced CT for the detection of liver metastases: a systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis.* 2016;31(11):1739-49.
55. Wu LM, Hu J, Gu HY, Hua J, Xu JR. Can diffusion-weighted magnetic resonance imaging (DW-MRI) alone be used as a reliable sequence for the preoperative detection and characterisation of hepatic metastases? A meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2013;49(3):572-84.

56. Vilgrain V, Esvan M, Ronot M, Caumont-Prim A, Aube C, Chatellier G. A meta-analysis of diffusion-weighted and gadoxetic acid-enhanced MR imaging for the detection of liver metastases. *Eur Radiol.* 2016;26(12):4595-615.
57. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Group Q-S. A systematic review classifies sources of bias and variation in diagnostic test accuracy studies. *J Clin Epidemiol.* 2013;66(10):1093-104.
58. Zech CJ, Grazioli L, Jonas E, Ekman M, Niebecker R, Gschwend S, et al. Health-economic evaluation of three imaging strategies in patients with suspected colorectal liver metastases: Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI vs. extracellular contrast media-enhanced MRI and 3-phase MDCT in Germany, Italy and Sweden. *Eur Radiol.* 2009;19 Suppl 3:S753-63.
59. Fong Y, Saldinger PF, Akhurst T, Macapinlac H, Yeung H, Finn RD, et al. Utility of 18F-FDG positron emission tomography scanning on selection of patients for resection of hepatic colorectal metastases. *American journal of surgery.* 1999;178(4):282-7.
60. Lake ES, Wadhvani S, Subar D, Kauser A, Harris C, Chang D, et al. The influence of FDG PET-CT on the detection of extrahepatic disease in patients being considered for resection of colorectal liver metastasis. *Ann R Coll Surg Engl.* 2014;96(3):211-5.
61. Yip VS, Collins B, Dunne DF, Koay MY, Tang JM, Wieshmann H, et al. Optimal imaging sequence for staging in colorectal liver metastases: analysis of three hypothetical imaging strategies. *Eur J Cancer.* 2014;50(5):937-43.
62. Achiam MP, Logager VB, Skjoldbye B, Moller JM, Lorenzen T, Rasmussen VL, et al. Preoperative CT versus diffusion weighted magnetic resonance imaging of the liver in patients with rectal cancer; a prospective randomized trial. *PeerJ.* 2016;4:e1532.
63. Albrecht MH, Wichmann JL, Muller C, Schreckenbach T, Sakthibalan S, Hammerstingl R, et al. Assessment of colorectal liver metastases using MRI and CT: impact of observer experience on diagnostic performance and inter-observer reproducibility with histopathological correlation. *Eur J Radiol.* 2014;83(10):1752-8.
64. Noren A, Eriksson HG, Olsson LI. Selection for surgery and survival of synchronous colorectal liver metastases; a nationwide study. *Eur J Cancer.* 2016;53:105-14.
65. Region Örebro län. Prislista för Röntgenkliniken 2017. Örebro; 2017

## Appendix 1 Söksträngar

### PubMed

1. Colorectal cancer AND liver
2. (((("Diagnostic Imaging"[Mesh:noexp]) OR (((("Tomography, Emission-Computed"[Mesh]) OR "Tomography, X-Ray Computed"[Mesh]) OR "Magnetic Resonance Imaging"[Mesh]))) OR (((("diagnostic imaging") OR emission computed tomography) OR x-ray computed tomography) OR (magnetic resonance imaging OR MRI OR CT OR PET-CT OR PET/CT))))
3. 1 AND 2

### Cochrane Library

1. Colorectal cancer or colorectal neoplasms
2. Liver
3. 1 AND 2
4. diagnostic imaging or emission computed tomography or magnetic resonance imaging or MRI or CT or PET-CT or PET CT
5. 3 AND 4

### Embase

1. exp colorectal cancer/
2. exp computer assisted tomography/ (endast med intervention 2)
3. exp fluorodeoxyglucose f 18/
4. exp positron emission tomography/
5. exp computer assisted tomography/
6. 3 och 4 och 5
7. exp nuclear magnetic resonance imaging/
8. exp nuclear magnetic resonance imaging/
9. fluorodeoxyglucose f 18/
10. exp positron emission tomography/
11. exp computer assisted tomography/
12. 1 och 6
13. (1 och 2) och 7
14. 6 och 7 och 1
15. 12 eller 13 eller 14

## Appendix 2 Exkluderade artiklar

(17 konferensabstract ej redovisade)

1. Regionala cancercentrum i samverkan. Koloncancer. Nationell kvalitetsrapport för år 2015 från Svenska Kolorektalcancerregistret 2015 [cited 2017 September 7]. Available from: <https://www.cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/tjock--och-andtarm-anal/kvalitetsregister/nationell-kvalitetsregisterrapport-tjocktarmscancer-2015.pdf>.
2. Regionala cancercentrum i samverkan. Rektalcancer. Nationell kvalitetsrapport för år 2016 från Svenska Kolorektalcancerregistret 2017 [cited 2017 September 7]. Available from: <https://www.cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/tjock--och-andtarm-anal/kvalitetsregister/rapporter-2017/rektal2016.pdf>.
3. Regionala cancercentrum i samverkan. Tjock- och ändtarmscancer. Nationellt vårdprogram 2016 [cited 2017 September 7]. Available from: [http://www.cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/tjock--och-andtarm-anal/vardprogram/nvpkolorektalcancer\\_2016-03-15.pdf](http://www.cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/tjock--och-andtarm-anal/vardprogram/nvpkolorektalcancer_2016-03-15.pdf).
4. Socialstyrelsen. Nationella riktlinjer för bröst-, prostata-, tjocktarms- och ändtarmscancervård: stöd för styrning och ledning Stockholm: Socialstyrelsen; 2015 [cited 2017 September 7]. Available from: <http://www.socialstyrelsen.se/Lists/Artikelkatalog/Attachments/19383/2014-4-2.pdf>.
5. Geijer H, Olsson L. Diagnostic imaging-added value of MRI and FDG PET-CT in colorectal cancer patients with and without liver metastases detected at CT. PROSPERO 2016 CRD42016032671 2016 [cited 2017 Sep 7]. Available from: [http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display\\_record.asp?ID=CRD42016032671](http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42016032671).
6. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med*. 2011;155(8):529-36.
7. Reitsma JB, Glas AS, Rutjes AW, Scholten RJ, Bossuyt PM, Zwinderman AH. Bivariate analysis of sensitivity and specificity produces informative summary measures in diagnostic reviews. *J Clin Epidemiol*. 2005;58(10):982-90.
8. Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med*. 2002;21(11):1539-58.
9. Macaskill P, Gatsonis CA, Deeks JJ, Harbord RM, Takwoingi Y. Cochrane handbook for systematic reviews of diagnostic test accuracy. Version 0.9. 0. London: The Cochrane Collaboration; 2010.
10. Deeks JJ, Macaskill P, Irwig L. The performance of tests of publication bias and other sample size effects in systematic reviews of diagnostic test accuracy was assessed. *J Clin Epidemiol*. 2005;58(9):882-93.
11. Rutter CM, Gatsonis CA. A hierarchical regression approach to meta-analysis of diagnostic test accuracy evaluations. *Stat Med*. 2001;20(19):2865-84.

12. Harbord RM, Deeks JJ, Egger M, Whiting P, Sterne JA. A unification of models for meta-analysis of diagnostic accuracy studies. *Biostatistics*. 2007;8(2):239-51.
13. Titu LV, Breen DJ, Nicholson AA, Hartley J, Monson JR. Is routine magnetic resonance imaging justified for the early detection of resectable liver metastases from colorectal cancer? *Dis Colon Rectum*. 2006;49(6):810-5.
14. Akiyoshi T, Oya M, Fujimoto Y, Kuroyanagi H, Ueno M, Yamaguchi T, et al. Comparison of preoperative whole-body positron emission tomography with MDCT in patients with primary colorectal cancer. *Colorectal Dis*. 2009;11(5):464-9.
15. Cho JY, Lee YJ, Han HS, Yoon YS, Kim J, Choi Y, et al. Role of gadoxetic acid-enhanced magnetic resonance imaging in the preoperative evaluation of small hepatic lesions in patients with colorectal cancer. *World J Surg*. 2015;39(5):1161-6.
16. Oh JW, Oh SN, Choi JI, Choi MH, Yoo le R, Lee MA, et al. Does the Gadoxetic Acid-Enhanced Liver MRI Impact on the Treatment of Patients with Colorectal Cancer? Comparison Study with (1)(8)F-FDG PET/CT. *BioMed research international*. 2016;2016:8412071.
17. Shiozawa K, Watanabe M, Ikehara T, Matsukiyo Y, Kogame M, Kikuchi Y, et al. Comparison of contrast-enhanced ultrasonography with Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI in the diagnosis of liver metastasis from colorectal cancer. *Journal of clinical ultrasound : JCU*. 2017;45(3):138-44.
18. Deleau C, Buecher B, Rousseau C, Kraeber-Bodere F, Flamant M, des Varannes SB, et al. Clinical impact of fluorodeoxyglucose-positron emission tomography scan/computed tomography in comparison with computed tomography on the detection of colorectal cancer recurrence. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2011;23(3):275-81.
19. Huguet EL, Old S, Praseedom RK, Balan KK, Gibbs P, Jamieson NV. F18-FDG-PET evaluation of patients for resection of colorectal liver metastases. *Hepatogastroenterology*. 2007;54(78):1667-71.
20. Odalovic S, Artiko V, Sobic-Saranovic D, Stojiljkovic M, Petrovic M, Petrovic N, et al. The diagnostic performance and added value of F-FDG PET/CT in the detection of liver metastases in recurrent colorectal carcinoma patients. *Hell J Nucl Med*. 2015;18 Suppl 1:81-7.
21. Sofue K, Tsurusaki M, Murakami T, Onoe S, Tokue H, Shibamoto K, et al. Does Gadoxetic acid-enhanced 3.0T MRI in addition to 64-detector-row contrast-enhanced CT provide better diagnostic performance and change the therapeutic strategy for the preoperative evaluation of colorectal liver metastases? *Eur Radiol*. 2014;24(10):2532-9.
22. Bagia JS, Chai A, Chou R, Chu C, Rouse J, Sinclair E, et al. Prospective diagnostic test accuracy comparison of computed tomography during arterial portography and Primovist magnetic resonance imaging in the pre-operative assessment of colorectal cancer liver metastases. *HPB (Oxford)*. 2015;17(10):927-35.

23. Berger-Kulemann V, Schima W, Baroud S, Koelblinger C, Kaczirek K, Gruenberger T, et al. Gadoteric acid-enhanced 3.0 T MR imaging versus multidetector-row CT in the detection of colorectal metastases in fatty liver using intraoperative ultrasound and histopathology as a standard of reference. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2012;38(8):670-6.
24. Blyth S, Blakeborough A, Peterson M, Cameron IC, Majeed AW. Sensitivity of magnetic resonance imaging in the detection of colorectal liver metastases. *Ann R Coll Surg Engl*. 2008;90(1):25-8.
25. Cantwell CP, Setty BN, Holalkere N, Sahani DV, Fischman AJ, Blake MA. Liver lesion detection and characterization in patients with colorectal cancer: a comparison of low radiation dose non-enhanced PET/CT, contrast-enhanced PET/CT, and liver MRI. *J Comput Assist Tomogr*. 2008;32(5):738-44.
26. Chan VO, Das JP, Gerstenmaier JF, Geoghegan J, Gibney RG, Collins CD, et al. Diagnostic performance of MDCT, PET/CT and gadoteric acid (Primovist((R)))-enhanced MRI in patients with colorectal liver metastases being considered for hepatic resection: initial experience in a single centre. *Ir J Med Sci*. 2012;181(4):499-509.
27. Chua SC, Groves AM, Kayani I, Menezes L, Gacinovic S, Du Y, et al. The impact of 18F-FDG PET/CT in patients with liver metastases. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007;34(12):1906-14.
28. Chung WS, Kim MJ, Chung YE, Kim YE, Park MS, Choi JY, et al. Comparison of gadoteric acid-enhanced dynamic imaging and diffusion-weighted imaging for the preoperative evaluation of colorectal liver metastases. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 2011;34(2):345-53.
29. Coenegrachts K, De Geeter F, ter Beek L, Walgraeve N, Bipat S, Stoker J, et al. Comparison of MRI (including SS SE-EPI and SPIO-enhanced MRI) and FDG-PET/CT for the detection of colorectal liver metastases. *Eur Radiol*. 2009;19(2):370-9.
30. Colagrande S, Castellani A, Nardi C, Lorini C, Calistri L, Filippone A. The role of diffusion-weighted imaging in the detection of hepatic metastases from colorectal cancer: A comparison with unenhanced and Gd-EOB-DTPA enhanced MRI. *Eur J Radiol*. 2016;85(5):1027-34.
31. Eiber M, Fingerle AA, Brugel M, Gaa J, Rummeny EJ, Holzapfel K. Detection and classification of focal liver lesions in patients with colorectal cancer: retrospective comparison of diffusion-weighted MR imaging and multi-slice CT. *Eur J Radiol*. 2012;81(4):683-91.
32. Kim HJ, Lee SS, Byun JH, Kim JC, Yu CS, Park SH, et al. Incremental value of liver MR imaging in patients with potentially curable colorectal hepatic metastasis detected at CT: a prospective comparison of diffusion-weighted imaging, gadoteric acid-enhanced MR imaging, and a combination of both MR techniques. *Radiology*. 2015;274(3):712-22.



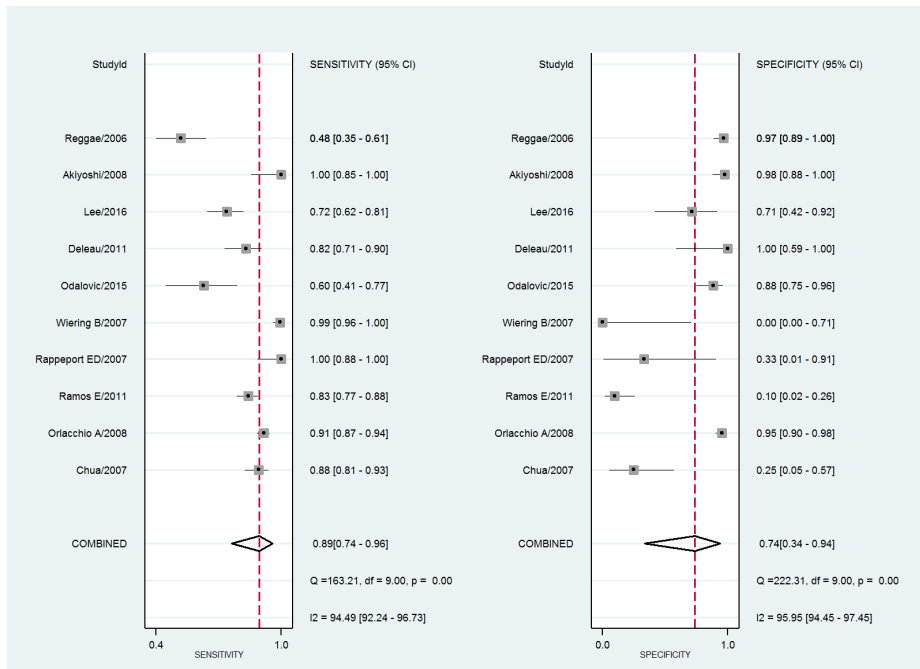
33. Koh DM, Collins DJ, Wallace T, Chau I, Riddell AM. Combining diffusion-weighted MRI with Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI improves the detection of colorectal liver metastases. *Br J Radiol.* 2012;85(1015):980-9.
34. Kong G, Jackson C, Koh DM, Lewington V, Sharma B, Brown G, et al. The use of 18F-FDG PET/CT in colorectal liver metastases--comparison with CT and liver MRI. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2008;35(7):1323-9.
35. Kulemann V, Schima W, Tamandl D, Kaczirek K, Gruenberger T, Wrba F, et al. Preoperative detection of colorectal liver metastases in fatty liver: MDCT or MRI? *Eur J Radiol.* 2011;79(2):e1-6.
36. Lee SJ, Seo HJ, Kang KW, Jeong SY, Yi NJ, Lee JM, et al. Clinical Performance of Whole-Body 18F-FDG PET/Dixon-VIBE, T1-Weighted, and T2-Weighted MRI Protocol in Colorectal Cancer. *Clin Nucl Med.* 2015;40(8):e392-8.
37. Lubezky N, Metser U, Geva R, Nakache R, Shmueli E, Klausner JM, et al. The role and limitations of 18-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) scan and computerized tomography (CT) in restaging patients with hepatic colorectal metastases following neoadjuvant chemotherapy: comparison with operative and pathological findings. *J Gastrointest Surg.* 2007;11(4):472-8.
38. Nanashima A, Takeshita H, Sawai T, Sumida Y, Abo T, Tanaka K, et al. Preoperative assessment of liver metastasis originating from colorectal carcinoma: is super paramagnetic iron oxide particles-magnetic resonance imaging (SPIO-MRI) useful for screening? *Hepatogastroenterology.* 2008;55(86-87):1750-3.
39. Orlacchio A, Schillaci O, Fusco N, Broccoli P, Maurici M, Yamgoue M, et al. Role of PET/CT in the detection of liver metastases from colorectal cancer. *La Radiologia medica.* 2009;114(4):571-85.
40. Patel S, Cheek S, Osman H, Jeyarajah DR. MRI with gadoxetate disodium for colorectal liver metastasis: is it the new "imaging modality of choice"? *J Gastrointest Surg.* 2014;18(12):2130-5.
41. Ramos E, Valls C, Martinez L, Llado L, Torras J, Ruiz S, et al. Preoperative staging of patients with liver metastases of colorectal carcinoma. Does PET/CT really add something to multidetector CT? *Ann Surg Oncol.* 2011;18(9):2654-61.
42. Rappeport ED, Loft A, Berthelsen AK, von der Recke P, Larsen PN, Mogensen AM, et al. Contrast-enhanced FDG-PET/CT vs. SPIO-enhanced MRI vs. FDG-PET vs. CT in patients with liver metastases from colorectal cancer: a prospective study with intraoperative confirmation. *Acta radiologica (Stockholm, Sweden : 1987).* 2007;48(4):369-78.
43. Regge D, Campanella D, Anselmetti GC, Cirillo S, Gallo TM, Muratore A, et al. Diagnostic accuracy of portal-phase CT and MRI with mangafodipir trisodium in detecting liver metastases from colorectal carcinoma. *Clin Radiol.* 2006;61(4):338-47.

44. Rojas Llimpe FL, Di Fabio F, Ercolani G, Giampalma E, Cappelli A, Serra C, et al. Imaging in resectable colorectal liver metastasis patients with or without preoperative chemotherapy: results of the PROMETEO-01 study. *British journal of cancer*. 2014;111(4):667-73.
45. Scharitzer M, Ba-Ssalamah A, Ringl H, Kolblinger C, Grunberger T, Weber M, et al. Preoperative evaluation of colorectal liver metastases: comparison between gadoxetic acid-enhanced 3.0-T MRI and contrast-enhanced MDCT with histopathological correlation. *Eur Radiol*. 2013;23(8):2187-96.
46. Tanaka M, Kishi Y, Esaki M, Nara S, Miyake M, Hiraoka N, et al. Feasibility of Routine Application of Gadoxetic Acid-Enhanced MRI in Combination with Diffusion-Weighted MRI for the Preoperative Evaluation of Colorectal Liver Metastases. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(12):3991-8.
47. Wiering B, Ruers TJ, Krabbe PF, Dekker HM, Oyen WJ. Comparison of multiphase CT, FDG-PET and intra-operative ultrasound in patients with colorectal liver metastases selected for surgery. *Ann Surg Oncol*. 2007;14(2):818-26.
48. Bruening W, Sullivan N, Paulson EC, Zafar H, Mitchell M, Treadwell J, et al. Imaging Tests for the Staging of Colorectal Cancer. AHRQ Comparative Effectiveness Reviews. Rockville (MD)2014.
49. Brush J, Boyd K, Chappell F, Crawford F, Dozier M, Fenwick E, et al. The value of FDG positron emission tomography/computerised tomography (PET/CT) in pre-operative staging of colorectal cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2011;15(35):1-192, iii-iv.
50. Niekel MC, Bipat S, Stoker J. Diagnostic imaging of colorectal liver metastases with CT, MR imaging, FDG PET, and/or FDG PET/CT: a meta-analysis of prospective studies including patients who have not previously undergone treatment. *Radiology*. 2010;257(3):674-84.
51. Maffione AM, Lopci E, Bluemel C, Giammarile F, Herrmann K, Rubello D. Diagnostic accuracy and impact on management of (18)F-FDG PET and PET/CT in colorectal liver metastasis: a meta-analysis and systematic review. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015;42(1):152-63.
52. Maas M, Rutten IJ, Nelemans PJ, Lambregts DM, Cappendijk VC, Beets GL, et al. What is the most accurate whole-body imaging modality for assessment of local and distant recurrent disease in colorectal cancer? A meta-analysis : imaging for recurrent colorectal cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011;38(8):1560-71.
53. Floriani I, Torri V, Rulli E, Garavaglia D, Compagnoni A, Salvolini L, et al. Performance of imaging modalities in diagnosis of liver metastases from colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 2010;31(1):19-31.

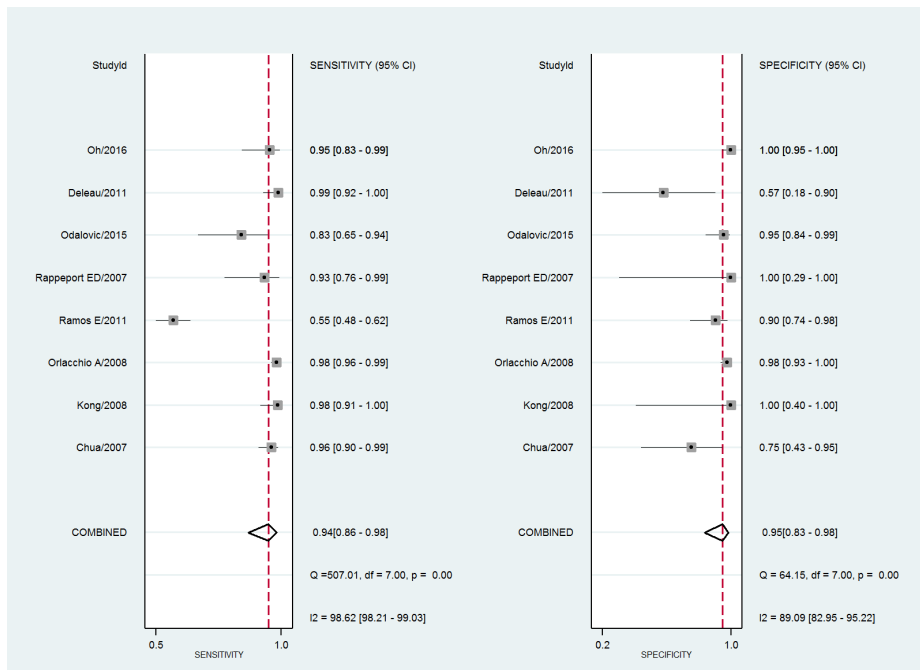
54. Vreugdenburg TD, Ma N, Duncan JK, Riitano D, Cameron AL, Maddern GJ. Comparative diagnostic accuracy of hepatocyte-specific gadoxetic acid (Gd-EOB-DTPA) enhanced MR imaging and contrast enhanced CT for the detection of liver metastases: a systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis.* 2016;31(11):1739-49.
55. Wu LM, Hu J, Gu HY, Hua J, Xu JR. Can diffusion-weighted magnetic resonance imaging (DW-MRI) alone be used as a reliable sequence for the preoperative detection and characterisation of hepatic metastases? A meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2013;49(3):572-84.
56. Vilgrain V, Esvan M, Ronot M, Caumont-Prim A, Aube C, Chatellier G. A meta-analysis of diffusion-weighted and gadoxetic acid-enhanced MR imaging for the detection of liver metastases. *Eur Radiol.* 2016;26(12):4595-615.
57. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Group Q-S. A systematic review classifies sources of bias and variation in diagnostic test accuracy studies. *J Clin Epidemiol.* 2013;66(10):1093-104.
58. Zech CJ, Grazioli L, Jonas E, Ekman M, Niebecker R, Gschwend S, et al. Health-economic evaluation of three imaging strategies in patients with suspected colorectal liver metastases: Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI vs. extracellular contrast media-enhanced MRI and 3-phase MDCT in Germany, Italy and Sweden. *Eur Radiol.* 2009;19 Suppl 3:S753-63.
59. Fong Y, Saldinger PF, Akhurst T, Macapinlac H, Yeung H, Finn RD, et al. Utility of 18F-FDG positron emission tomography scanning on selection of patients for resection of hepatic colorectal metastases. *American journal of surgery.* 1999;178(4):282-7.
60. Lake ES, Wadhvani S, Subar D, Kauser A, Harris C, Chang D, et al. The influence of FDG PET-CT on the detection of extrahepatic disease in patients being considered for resection of colorectal liver metastasis. *Ann R Coll Surg Engl.* 2014;96(3):211-5.
61. Yip VS, Collins B, Dunne DF, Koay MY, Tang JM, Wieshmann H, et al. Optimal imaging sequence for staging in colorectal liver metastases: analysis of three hypothetical imaging strategies. *Eur J Cancer.* 2014;50(5):937-43.
62. Achiam MP, Logager VB, Skjoldbye B, Moller JM, Lorenzen T, Rasmussen VL, et al. Preoperative CT versus diffusion weighted magnetic resonance imaging of the liver in patients with rectal cancer; a prospective randomized trial. *PeerJ.* 2016;4:e1532.
63. Albrecht MH, Wichmann JL, Muller C, Schreckenbach T, Sakthibalan S, Hammerstingl R, et al. Assessment of colorectal liver metastases using MRI and CT: impact of observer experience on diagnostic performance and inter-observer reproducibility with histopathological correlation. *Eur J Radiol.* 2014;83(10):1752-8.
64. Noren A, Eriksson HG, Olsson LI. Selection for surgery and survival of synchronous colorectal liver metastases; a nationwide study. *Eur J Cancer.* 2016;53:105-14.
65. Region Örebro län. Prislister för Röntgenkliniken 2017. Örebro; 2017

## Appendix 3 A-C Forests plots on patient level for CT, PET-CT and MRI

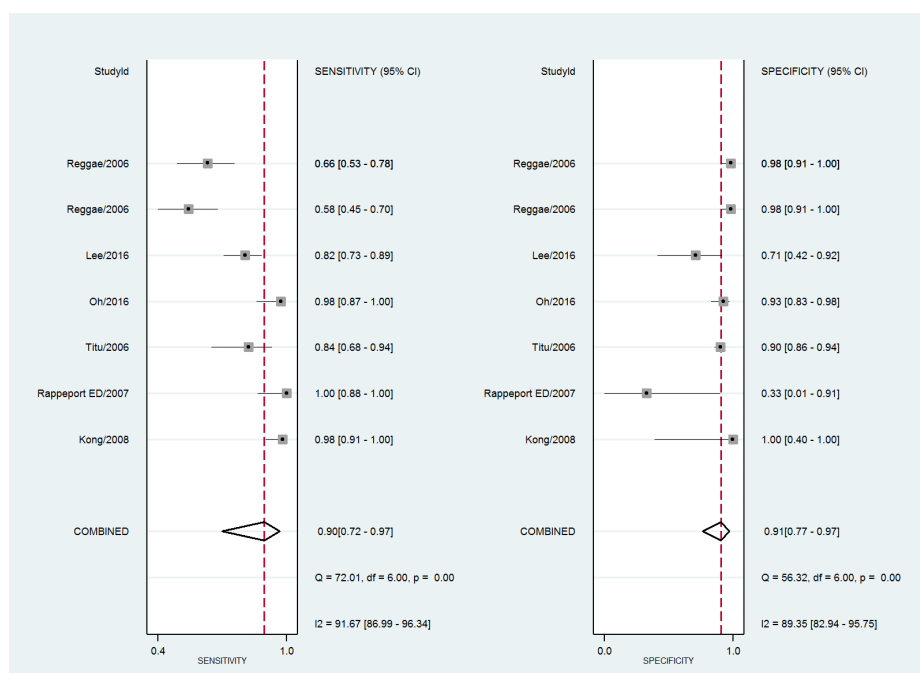
### A Patient level CT



### B Patient level PET-CT

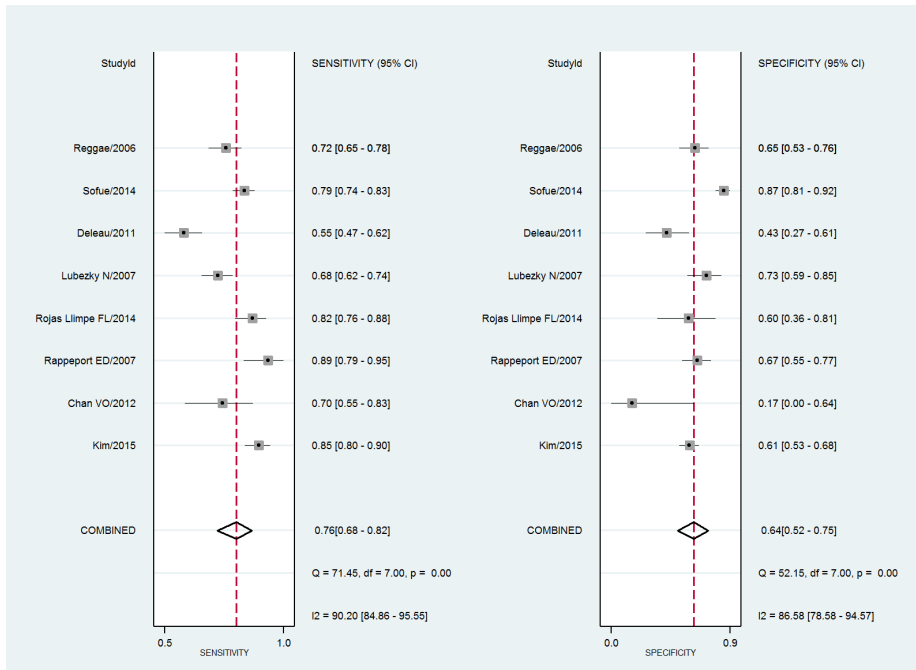


## C Patient level MRI

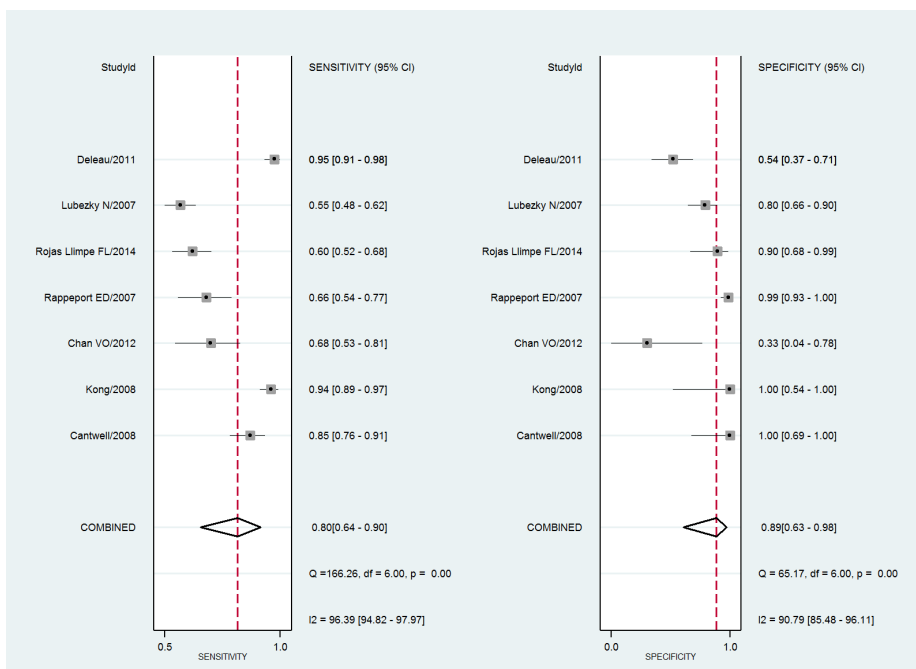


## Appendix 4 A-C Forests plot on lesion level for CT, PET-CT and MR

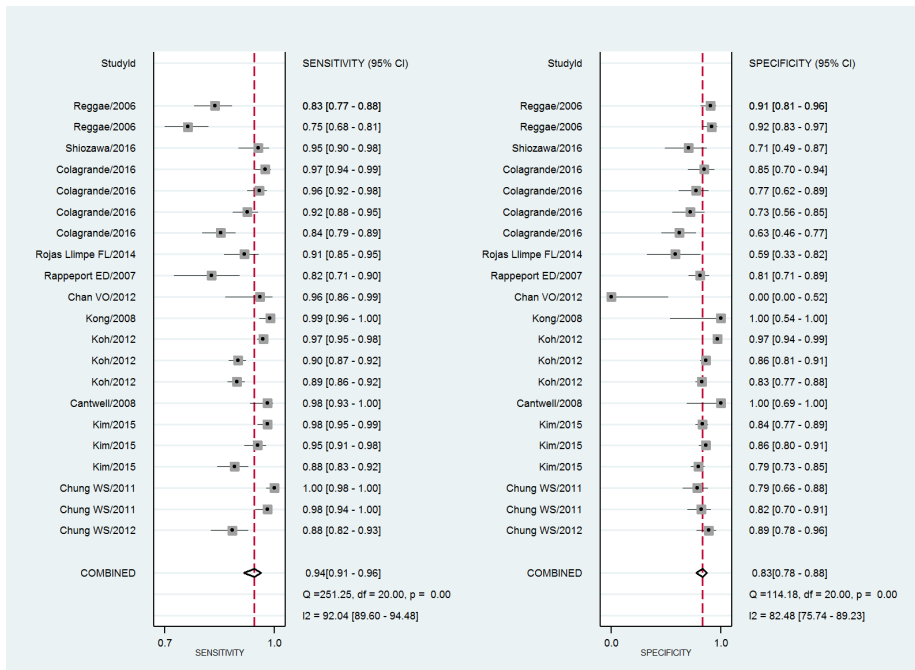
### A Lesion level CT



### B Lesion level PET-CT



### C Lesion level MRI



## Appendix 5 Prospective and retrospective studies

### Prospective studies

Accuracy of detecting colorectal liver metastases by CT, PET-CT and MRI based on prospective studies, showing patient and lesion level separately (n = number of subgroups used for the calculations, \* subtypes of MRI)

Patient level	CT (n=6)	PET-CT (n=4)	MRI (n=4)
Sensitivity	0.90 (0.65-0.98)	0.89 (0.66-0.97)	0.84 (0.53-0.96)
Specificity	0.58 (0.11-0.94)	0.96 (0.90-0.98)	0.92 (0.61-0.99)

Lesion level	CT (n=6)	PET-CT (n=3)	MRI (n=11)
Sensitivity	0.79 (0.73-0.85)		0.91 (0.87-0.94)
Specificity	0.71 (0.61-0.79)		0.86 (0.80-0.90)

### Retrospective studies

Accuracy of detecting colorectal liver metastases by CT, PET-CT and MRI, based on retrospective studies, showing patient and lesion level separately (n = number of subgroups used for the calculations, \* subtypes of MRI)

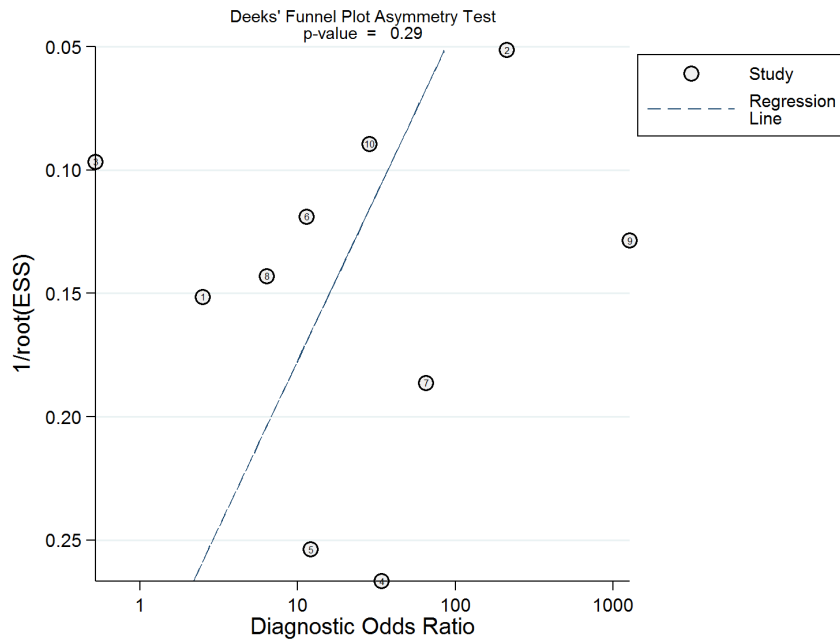
Patient level	CT (n=4)	PET-CT (n=4)	MRI (n=3)
Sensitivity	0.86 (0.72-0.94)	0.97 (0.94-0.98)	
Specificity	0.86 (0.36-0.99)	0.94 (0.44-1.00)	

Lesion level	CT (n=2)	PET-CT (n=4)	MRI (n=10)
Sensitivity		0.89 (0.77-0.95)	0.96 (0.93-0.98)
Specificity		0.85 (0.23-0.99)	0.80 (0.69-0.87)

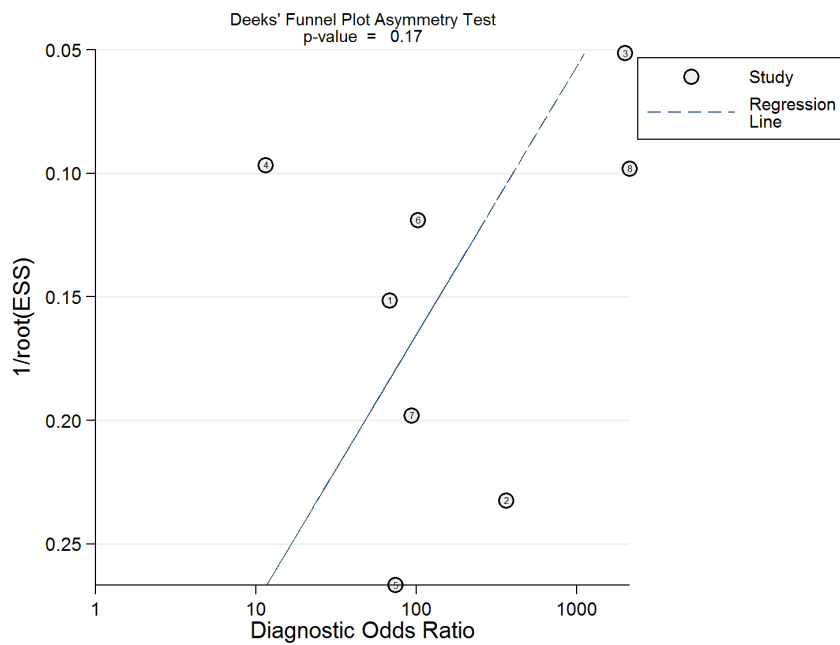


## Appendix 6 Funnel plots

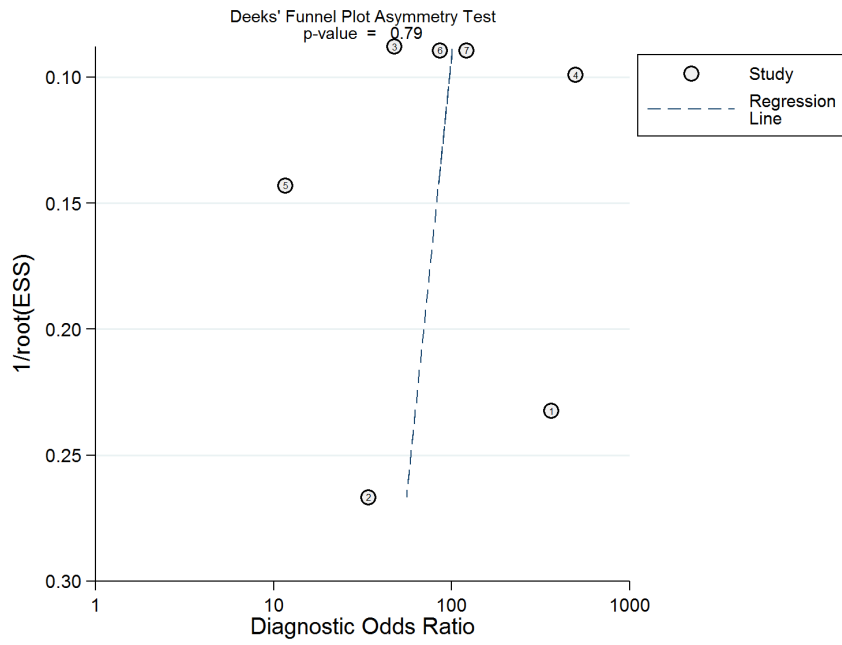
### Patient level, CT



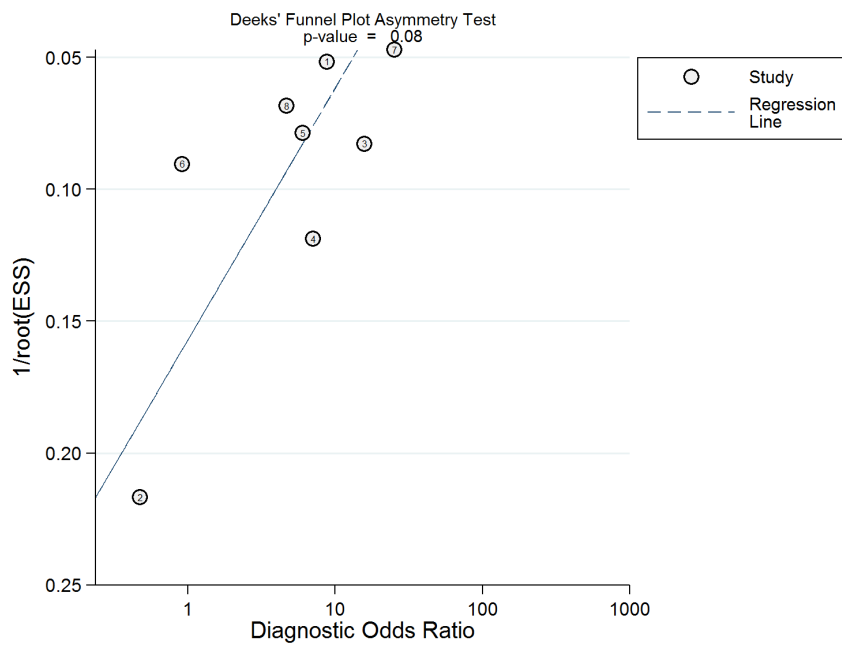
### Patient level, PET-CT



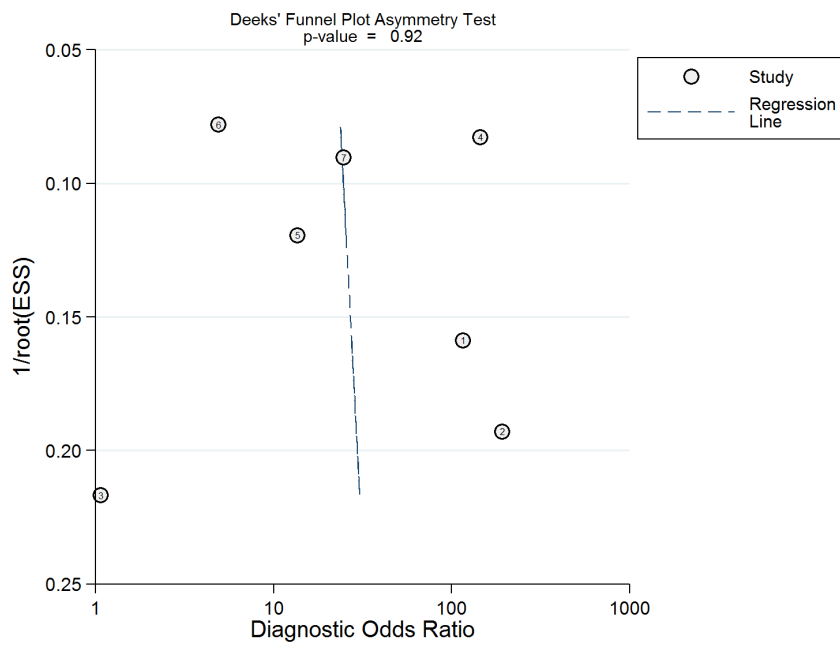
### Patient level, MRI



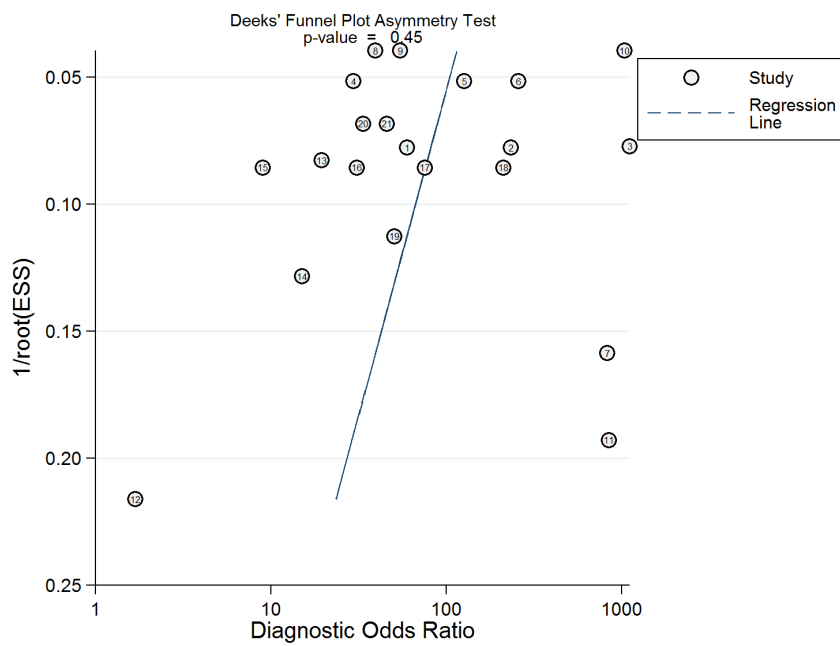
### Lesion level, CT



### Lesion level, PET-CT



### Lesion level, MRI



## Appendix 7 Positive and negative predictive values

### Predictive values based on accuracy calculated in meta-analysis (Table 2):

Patient level	CT (n=10)	PET-CT (n=8)	MRI (n=7)
Sensitivity	0.89 (0.74-0.96)	0.94 (0.86-0.98)	0.90 (0.72-0.97)
Specificity	0.74 (0.34-0.94)	0.95 (0.84-0.98)	0.91 (0.77-0.97)

### Predictive values and a prevalence of synchronous CRLM of 15 %:

	TRUE +	TRUE -		PPV	NPV
DT+	134	221	355	134/355 = 0.38	
DT-	16	629	645		629/645 = 0.98
	150	850	1000		
PET-CT +	141	42	183	141/183 = 0.77	
PET-CT -	9	808	817		808/817 = 0.99
	150	850	1000		
MR+	135	76	211	135/211 = 0.64	
MR-	15	774	789		774/789 = 0.98
	150	850	1000		

### Predictive values and a prevalence of synchronous CRLM of 20 %:

	TRUE +	TRUE -		PPV	NPV
DT+	178	208	386	178/386= 0.46	
DT-	22	592	614		592/614 = 0.96
	200	800	1000		
PET-CT +	188	40	228	188/228 = 0.82	
PET-CT -	12	760	772		760/772 = 0.98
	200	800	1000		
MR+	180	72	252	180/252 = 0.71	
MR-	20	728	748		728/748 = 0.97
	200	800	1000		