

Screening för prostatacancer med PSA- prov

Vetenskapligt underlag
Bilaga

Denna publikation skyddas av upphovsrättslagen. Vid citat ska källan uppges. För att återge bilder, fotografier och illustrationer krävs upphovsmannens tillstånd.

Publikationen finns som pdf på Socialstyrelsens webbplats. Publikationen kan också tas fram i alternativt format på begäran. Frågor om alternativa format skickas till alternativaformat@socialstyrelsen.se.

Förord

Socialstyrelsen har i detta dokument samlat det vetenskapliga underlaget för screening för prostatacancer med PSA-prov. Detta underlag är en uppdatering av det underlag som togs fram vid den tidigare bedömningen av prostatacancerscreening år 2014.

Inom ramen för detta arbete gjordes en systematisk litteratursökning efter vetenskapliga publikationer. I bilaga 1 redovisas sökmetodiken samt det vetenskapliga underlag som ligger till grund för utfallsmåtten **död i prostatacancer, metastatisk prostatacancer** och **prostatacancerincidens** samt hur dessa har värderats. Underlaget har tagits fram och granskats av externa experter.

Socialstyrelsens rekommendation om screening för prostatacancer och myndighetens modell för att bedöma, införa och följa upp nationella screeningprogram finns publicerad på myndighetens webbplats: www.socialstyrelsen.se/riktlinjer/nationellascreeningprogram.

Innehåll

Förord	3
Bakgrund	7
1. Tillståndet ska vara ett viktigt hälsoproblem	8
2. Tillståndets naturlförlopp ska vara känt	11
3. Tillståndet ska ha en symtomfri fas som går att upptäcka.....	13
4. Det ska finnas en lämplig testmetod.....	14
5. Det ska finnas åtgärder som ger bättre effekt i tidigt skede än vid klinisk upptäckt.....	16
6. Screeningprogrammet ska minska dödlighet, sjuklighet eller funktionsnedsättning som är förknippat med tillståndet	18
7. Testmetoden och fortsatt utredning ska accepteras av avsedd population	21
8. Åtgärder vid tillståndet ska vara klarlagda och accepteras av avsedd population	22
9. Hälsovinster ska överväga de negativa effekterna av screeningprogrammet	23
Ordförklaringar	28
Referenser	29
Bilaga 1. Uppdatering av kunskapsunderlag – effektstudier för screening med PSA-prov	33

Bakgrund

Ett nationellt screeningprogram innebär att en del av befolkningen bjuds in till testning med syfte att hitta en viss sjukdom eller ett visst tillstånd innan symtom uppkommit. Syftet med screeningen är att öka möjligheterna att kunna sätta in behandling och åtgärder tidigt och därmed minska sjuklighet och för tidig död. De nationella screeningprogram som finns i Sverige rekommenderas av Socialstyrelsen och har genom omfattande utvärderingar visat tydligt att testningen både är till nytta för befolkningen och leder till minskad sjuklighet och/eller död i de aktuella tillstånden.

Screening för prostatacancer innebär att symptomfria män bjuds in till en nationell, organiserad testning med syfte att hitta behandlingskrävande prostatacancer i tid för att med behandling minska sjuklighet och för tidig död i sjukdomen.

Socialstyrelsen rekommenderade år 2014 att hälso- och sjukvården inte bör erbjuda screening för prostatacancer med test av prostataspecifikt antigen, förkortat PSA. Avgörande för rekommendationen var att de negativa effekterna, i form av oro, diagnostik och behandling av prostatacancer som inte skulle behöva behandlas och påverkan på sexualfunktion och urinkontinens efter operation och strålbehandling, var för omfattande vid screening med PSA-test.

Socialstyrelsen bedömde därmed att de negativa effekterna i form av överdiagnostik och överbehandling vägde tyngre på befolkningsnivå, än de positiva i form av minskad dödlighet och sjuklighet i prostatacancer. Bedömningen från 2014 baserades på en genomgång av den vetenskapliga litteraturen om screening med PSA-prov. Eftersom nya forskningsresultat har publicerats sedan dess blev screening för prostatacancer aktuell för ny bedömning.

Denna rapport innehåller det vetenskapliga underlaget för Socialstyrelsens bedömning och rekommendation om PSA-prov för prostatacancerscreening av män mellan 50–70 år. Upplägget av arbetet med denna rekommendation och bedömningsunderlag har följt den modell som beskrivs i ”Nationella screeningprogram – modell för bedömning, införande och uppföljning”. Modellen följer de kriterier för screening som etablerats av Wilson och Jungner för Världshälsoorganisationen år 1968 och som därefter reviderats av Socialstyrelsen. Modellen innehåller 15 kriterium som bör vara uppfyllda för att screening ska kunna rekommenderas. I detta underlag beskrivs de nio första kriterierna. Övriga kriterier finns beskrivna i separata bilagor.

Socialstyrelsens rekommendation om screening för prostatacancer och myndighetens modell för att bedöma, införa och följa upp nationella screeningprogram finns publicerad på myndighetens webbplats: www.socialstyrelsen.se/riktlinjer/nationellascreeningprogram.

1. Tillståndet ska vara ett viktigt hälsoproblem

Tillståndet (det som screeningprogrammet avser att upptäcka) ska leda till allvarliga konsekvenser, till exempel leda till för tidig död, svår skada eller funktionsnedsättning. Screening kan också vara aktuellt för tillstånd med mindre allvarliga konsekvenser men som på andra sätt är viktiga för samhället eller individen genom att en tidig åtgärd kan leda till sparade resurser eller minskat lidande. Tillståndets konsekvenser ska alltså sammantaget vara ett viktigt hälsoproblem men det kan vara viktigt ur olika aspekter för den enskilda individen och för samhället.

Förekomst och dödlighet

Prostatacancer är ett stort hälsoproblem. Det är Sveriges vanligaste cancerform bland män och utgör cirka en tredjedel av all cancer hos män. År 2015 diagnostiserades 10 440 nya fall av prostatacancer, varav 5 259 bland män mellan 50 och 70 år. Genomsnittsåldern vid diagnos är 70 år. Sjukdomen är ovanlig före 50 års ålder. Cirka en av åtta män diagnostiseras med prostatacancer före 75 års ålder. Insjuknandet i prostatacancer har fördubblats under perioden 1990–2010, främst på grund av ökad diagnostisk aktivitet men även på grund av det ökande antalet äldre män i befolkningen.

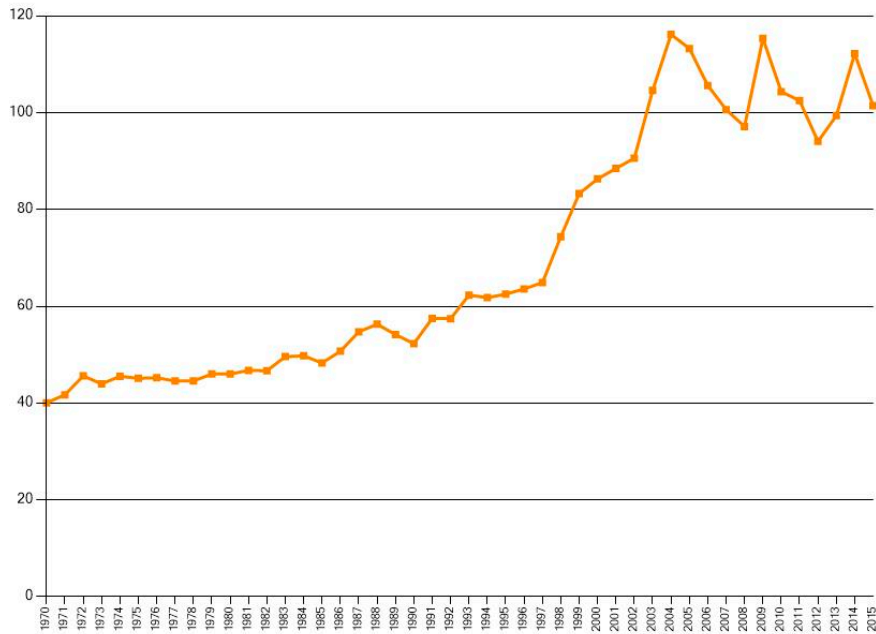
Vidare är prostatacancer den vanligaste orsaken till cancerrelaterad död bland svenska män. Omkring 5 procent av alla män i Sverige dör av prostatacancer. År 2015 avled 2 357 män av prostatacancer [1]. Jämförelsevis avled 1 423 kvinnor av bröstcancer och 268 personer avled i trafikolyckor [1]. Bland män med prostatacancer i släkten är riskerna för symtomgivande cancer och död i prostatacancer högre. Många män som har prostatacancer dör dock av andra orsaker.

Män som dör av prostatacancer lever emellertid ofta sina sista år med spridning av cancer till skelettet. Såväl männens lidande som resursförbrukningen i sjukvården är betydande under dessa sista levnadsår. Medianåldern vid död i prostatacancer är cirka 82 år.

Medan insjuknandet i prostatacancer har ökat i Sverige, har den åldersstandardiserade dödligheten i prostatacancer legat relativt konstant över tid med en nedgång de senaste 15 åren med 32 procent. Detta kan förklaras av förbättrad diagnostik och behandling (se figur 2). Denna nedgång kan jämföras med utvecklingen i till exempel i USA, där aktiviteter för prostatacancerscreening introducerades i slutet av 1980-talet och den åldersstandardiserade dödligheten har minskat med 51 procent från maxnivån 1993 till 2014, till följd av en kombination av förbättrad diagnostik och behandling. [2, 3]

Figur 1 och 2. Åldersstandardiserad incidens och dödlighet för prostatacancer i Sverige, standardiserat enligt befolkningen för världen.

Nya cancerfall. Åldersstandardiserad incidens per 100 000 enligt befolkningen för världen, Ålder: 0-85+, Män, Riket, Diagnos:177 Prostata (blåshalskörtel), oavsett tumörtyp



Socialstyrelsens statistikdatabas 2017-03-23

Dödsorsaksstatistik, Dödstal, åldersstandardiserade enligt världsbefolkningen, C61 Malign tumör i prostata, Riket, Ålder: 0-85+, Män



Socialstyrelsens statistikdatabas 2017-03-22

Källa: Socialstyrelsens statistikdatabas [1].

Prostata-specifikt antigen (PSA)

Prostatacancer är möjlig att upptäcka i ett tidigt skede, innan några symtom framträtt, med hjälp av ett vanligt blodprov där halten av prostata-specifikt antigen (PSA) mäts. PSA är ett äggviteämne (protein) som produceras i prostatan och utsöndras till sädesvätskan.

PSA finns även i mycket låga halter i blodet hos personer med en normal prostata. Halten i blodet stiger vid alla prostata-sjukdomar. Den vanligaste orsaken till ett ökat PSA-värde i blodet är godartad prostataförstoring – ett tillstånd som drabbar de flesta män över medelåldern. Andra vanliga orsaker till höga PSA-värden är prostatacancer och infektion eller inflammation i prostatan.

I Sverige finns inte något nationellt screeningprogram för prostatacancer i dag, men PSA-testet började användas som en del i klinisk praxis för att diagnostisera prostatacancer omkring år 1990. PSA-testning har blivit allt vanligare i Sverige, dels för diagnostik i rutinsjukvård, dels för utredning av män som till exempel har vattenkastningssymtom – men också som en del av systematisk testning av symptomfria män som önskar få sitt PSA taget (särskilt i storstadsregioner).

År 2011 var andelen PSA-testade män i Stockholms län 46 procent i åldersgruppen 50–59 år, 68 procent i åldersgruppen 60–69 år och 77 procent i åldersgruppen 70–79 år [4]. I riket uppskattas upptaget av PSA-testning ha ökat från nära 0 år 1997 till 56 procent år 2007 [5].

Med ökat PSA-användande stiger insjuknandet i prostatacancer på grund av tidig diagnostik. PSA-användandet i Sverige ökade betydligt mer under tidsperioden 2000–2009 jämfört med 1990–1999 och var vanligare i vissa län jämfört med andra. PSA-testning blev till exempel mer vanligt i Göteborg- och Bohuslän, Västerbotten och Malmö och mindre vanligt i Örebro, Södermanland och Östergötland.

När man jämför de län i Sverige som hade en tidig och kraftigt ökad diagnostik av prostatacancer av män i åldrarna 50–74 år jämfört med de län som hade en långsammare och mindre ökning till följd av sent upptag av PSA-testning, så minskade dödligheten i prostatacancer med 19 procent (relativ risk 0,81, 95 % konfidensintervall 0,73–0,90) [6]. Dessa län hade också högre användning av strålbehandling och radikal prostatektomi [6].

2. Tillståndets naturalförlopp ska vara känt

Tillståndets naturalförlopp, och framför allt utvecklingen från latent till symtomgivande sjukdom, ska vara beskrivet på gruppnivå. För tillstånd som inte är progressiva är det i stället konsekvenserna av tillståndet som ska vara kända. Tillståndet ska hos flertalet personer leda till allvarliga problem om ingen åtgärd sätts in.

Av förståeliga skäl finns inga moderna studier som avspeglar naturalförloppet vid prostatacancer utan behandling. Däremot finns ett antal studier av förloppet hos patienter i olika sjukdomsstadier som observerats utan behandling tills de fått symtom och hormonbehandling.

Naturalförloppet vid prostatacancer har bred spännvidd. Små härdar av cancerceller i prostatakörteln är mycket vanliga hos medelålders och äldre män utan symtom. De flesta växer långsamt, så långsamt att flertalet av dem inte orsakar symtom under resterande livstid. Symtom från prostatacancer, såsom vattenkastningsbesvär, trötthet, anemi eller smärtor från skelettmetastaser, är tecken på avancerad eller metastaserad sjukdom när bot inte längre är möjlig. Prostatacancer som diagnostiseras vid symtom är nästan alltid avancerad och obotlig.

Prostatacancers mikroskopiska utseende och aggressivitet graderas enligt Gleasonsystemet på en skala (Gleasonsumma) från 6 till 10 [7]. Prostatacancer med Gleasonsumma 10 är den mest allvarliga formen av prostatacancer. Mer än 90 procent av den prostatacancer som diagnostiseras i Sverige i dag har Gleasonsumma 6 eller 7.

De senaste åren har ändringar av definitionerna av Gleasonsumma 6 och forskningen om dess biologiska egenskaper lett till att prostatacancer med Gleasonsumma 6 numera betraktas som ett tillstånd som ytterst sällan har potential att metastasera eller på annat vis ge en allvarlig sjukdom.

Den cancerspecifika 10-årsöverlevnaden (utan kurativt syftande behandling) för lokaliserad prostatacancer med Gleasonsumma ≤ 7 är 80–95 procent. Detta i motsats till lokalt avancerad prostatacancer utan fjärrmetastaser, där 5-årsöverlevnaden (utan kurativt syftande behandling) är 10–50 procent. Vid lymfkörtelmetastasering är medianöverlevnaden sex år med hormonell behandling. Män med skelettmetastaser vid diagnos har en medianöverlevnad på tre år, men enstaka patienter lever i tio år eller mer. [8]

Även om viss prostatacancer med Gleasonsumma 7 (till exempel vid liten utbredning av Gleason summa $3+4=7$) kan vara beskedlig i ett antal fall, är det till stor del diagnostik och behandling av cancer med Gleasonsumma 6 (så kallad lågrisk prostatacancer) som har utgjort den negativa effekten av PSA-testning hos män utan symtom. De flesta män som diagnostiseras med prostatacancer med Gleasonsumma 6 har ett förhöjt PSA-värde på grund av en samtidig godartad prostataförstoring, inte på grund av sin cancer. Forskningen har därför strävat efter att finna metoder som kan identifiera

män med prostatacancer med Gleasonsumma 7–10, utan att behöva utsätta män med Gleasonsumma 6 för vävnadsprov och obehaget att kanske få en cancerdiagnos och behandling i onödan.

Icke-metastaserad prostatacancer delas in i riskgrupper baserat på mikroskopisk bild (Gleasonsumma), cancerutbredning (lokalt stadium) och PSA-värde. Tabell 1 visar hur prostatacancer som diagnostiseras efter screening med PSA-prov är fördelad mellan olika riskgrupper samt prognosen för män i dessa riskgrupper utan botande behandling.

Tabell 1. Fördelning mellan olika riskgrupper för prostatacancer diagnostiserad efter PSA-screening, samt prognos per riskgrupp [9, 10]

Riskgrupp	Ungefärlig andel av PSA-upptäckta prostatacancer	15-års-dödlighet i prostatacancer utan kurativt syftande terapi
Lågrisk	50 %	8 %*
Mellanrisk	40 %	20 %
Högrisk utan spridning	10 %	40 %

Lågrisk = kliniskt tumörstadium T1-2, Gleasonsumma 6 eller lägre och PSA-värde <10 µg/l.

Mellanrisk = T1-2, Gleasonsumma 7 och/eller 10 ≤ PSA <20 µg/l.

Högrisk utan spridning (lokaliserad högriskcancer) = T1-2, Gleasonsumma 8–10 och/eller 20 ≤ PSA <50 µg/l.

* Man räknar med att majoriteten av dessa dödsfall inte beror på den diagnostiserade cancer med Gleasonsumma 6, utan på en icke-diagnostiserad cancer med högre Gleasonsumma med annan lokalisering i prostata, eftersom prostatacancer ofta förekommer på flera ställen samtidigt (multifokalt).

I en randomiserad kontrollerad screeningstudie i Göteborg (Göteborgsstudien) [9] inbjöds 10 000 män till PSA-screening vartannat år med prostatabiopsi (vävnadsprov) rekommenderat för män med PSA-värden över 3 µg/l. Cirka 75 procent av de tillfrågade deltog och över 90 procent av män med PSA över åtgärdsgränsen biopserades. En lika stor grupp, 10 000 män, lottades till en kontrollgrupp som inte erbjöds screening. Efter 14 års uppföljning (från 1995 till 2008) hade 1 138 män fått diagnosen prostatacancer i screeninggruppen och 718 män i kontrollgruppen. Tabell 2 visar hur riskgruppsfördelningen vid diagnos förhöll sig för gruppen som lottats till PSA-testning (screeninggrupp) jämfört med kontrollgruppen.

Tabell 2. Prostatacancerriskgrupp vid diagnos i Göteborgsstudien efter 14 års uppföljning för screeninggruppen som inbjöds till PSA-screening jämfört med kontrollgruppen [9]

Riskgrupp	Screeninggrupp	Kontrollgrupp
Låg risk	53 %	28 %
Mellanrisk	32 %	35 %
Högrisk	8 %	18 %
Avancerad sjukdom*	4 %	12 %
Okänt	3 %	8 %

* Avancerad sjukdom: lymfkörtelmetastaser (N1) eller fjärrmetastaser (M1) eller PSA-värde ≥100 µg/l.

3. Tillståndet ska ha en symtomfri fas som går att upptäcka

Tillståndet ska ha ett diagnostiserbart latent eller symtomfritt stadium. Om det finns en symtomfri fas i vilken tillståndet går att åtgärda måste det finnas en möjlighet att diagnostisera det i denna fas. Vid progressiva sjukdomar med ett snabbt förlopp kan denna latent eller symtomfria fas vara relativt kort. Screeningen kan därför komma att göras för tidigt eller för sent vilket leder till mindre nytta av programmet. Om den symtomfria fasen däremot är längre finns en risk att screening leder till överdiagnostik och överbehandling av tillstånd som ändå aldrig skulle ha lett till för tidig död, svår skada eller funktionsnedsättning.

Prostatacancer har en mycket lång symtomfri fas. Vid PSA-baserad screening tidigareläggs diagnosen i genomsnitt mellan fem till tio år [11]. Dock är den individuella variationen i denna så kallade ledtiden stor.

På grund av tidigarelagd diagnos får således många män leva längre med sin cancerdiagnos med PSA-testning jämfört med klinisk upptäckt på grund av symtom. Screening ökar sannolikheten för diagnos av långsamväxande, mer än av snabbväxande, cancer.

Uppskattningar av förekomsten av ”överdiagnostik”, det vill säga prostatacancer som inte annars hade diagnosticerats under mannens livstid, varierar i den vetenskapliga litteraturen mellan 2–67 procent, beroende på definitionen av överdiagnostik, metodologiska avväganden, screeningprogrammets natur och populationen som studeras [12].

4. Det ska finnas en lämplig testmetod

Testmetoden ska ha en vetenskapligt bevisad förmåga att med stor precision (utifrån sensitivitet, specificitet samt positivt och negativt prediktivt värde) hitta eller utesluta det aktuella tillståndet. Testmetoden ska ha utvärderats i den aktuella populationen. Om det efter ett initialt positivt screeningtest behövs kompletterande tester för att säkerställa diagnos eller behovet av åtgärder, ska även dessa testmetoder vara klarlagda och utvärderade. I ett screeningprogram ska testresultatets gränsvärden för efterföljande åtgärder vara väldefinierade.

PSA-metoden har acceptabel förmåga att hitta prostatacancer (sensitivitet) men faller inte sällan ut ”falskt positivt” (specificitet) det vill säga ger ett förhöjt värde av andra orsaker än prostatacancer såsom godartad prostataförstoring eller inflammation (prostatit). Cirka tre av fyra män med PSA-värden i ”gråzonen” (mellan 3–10 µg/l) har inte prostatacancer i efterföljande vävnadsprov [13].

Det finns vidare ett antal felkällor som kan påverka PSA-värdet, inklusive mätmetoden, hantering av provet, intraindividuell variation, urinvägsinfektion, urinstämna, kronisk njursvikt, hypogonadism och efter vävnadsprov. Specificiteten kan dock uppskattas till kring 90 procent vid en första testning [14] och ett regelbundet screeningprogram kan detektera majoriteten av prostatacancer medan de fortfarande är botbara [15].

PSA-provet är effektivt för upptäckt av prostatacancer (sensitivitet), men värdet på PSA-provet kan i sig självt inte identifiera tillståndet utan det krävs upprepad PSA-provtagning och efterföljande vävnadsprov av prostata för att ställa eller utesluta diagnosen. PSA-värden över omkring 20 µg/l talar starkt för avancerad prostatacancer.

Mycket låga värden av PSA utesluter i praktiken prostatacancer som behöver behandlas. Medelhöga värden (mellan 3 och 10 µg/l) kan tala för prostatacancer i tidigt, botbart skede, men beror oftare på godartad prostataförstoring. På grund av låg specificitet i detta PSA-spann behöver många män genomgå prostatabiopsi för att utesluta allvarlig cancer. Genom att sticka nålar i prostatakörteln riskeras dock små härdar av väldifferentierad cancer att hittas, vilket kan leda till överdiagnostik.

Åtgärdsgränsen för biopsi i screeningstudierna har varierat mellan 2,5 och 4 µg/l. Det positiva prediktiva värdet, definierat som andelen av dem som har ett PSA-värde över åtgärdsgränsen och som sedermera visar sig ha prostatacancer i efterföljande biopsi, var cirka 24 procent i en stor Europeisk PSA-screeningstudie [13].

Syftet med ett screeningprogram är att upptäcka prostatacancer som kan bli allvarlig på sikt. Mätning av PSA-nivån har hög träffsäkerhet för utveckling av allvarlig prostatacancer över en tjugohorisonter [16-18].

Medelålders män med ett lågt PSA-värde (under omkring 1 µg/l) har en mycket låg risk att utveckla allvarlig prostatacancer på 15–25 års sikt [16-18]. PSA-nivån är därför ett utmärkt test för att ”sortera bort” en stor andel av populationen (50–75 procent) som inte behöver vidare PSA-testning eller kompletterande tester och för framtagande av individualiserade testintervall (det vill säga oftare screening vid ett högre värde, mer sällan vid ett lägre värde).

Det negativa prediktiva värdet för transrektalt ultraljud (via ändtarmen) med vävnadsprovtagning av prostata vid PSA-värden över åtgärdsgränsen är måttligt högt för att utesluta prostatacancer som kan bli allvarlig på sikt. Man behöver därför följa upp med PSA-prov och eventuellt ytterligare vävnadsprov efter en tid.

I en svensk screeningstudie hade 10–20 procent av männen PSA-värden över åtgärdsgränsen (2,5–3,0 µg/l) vid varje screeningomgång. Omkring 30 procent hade någon gång ett PSA-värde över gränsen [9].

Senare års forskning har visat att män med låga PSA-värden (under omkring 1 µg/l, omkring hälften av männen) inte bara har mycket låg risk för att ha allvarlig prostatacancer, utan även har mycket låg risk att inom många år utveckla allvarlig prostatacancer [16-18]. Män med PSA-värden under omkring 1 µg/l kan därför screenas med glesare intervall, ungefär vart sjätte till åttonde år, och kan dessutom avsluta screeningen tidigare, vid 60–65 års ålder. [16, 18-24]

5. Det ska finnas åtgärder som ger bättre effekt i tidigt skede än vid klinisk upptäckt

Det måste finnas effektiva åtgärder vid det tillstånd som screeningen avser upptäcka. Dessutom ska effekten av åtgärden i tidig fas vara bättre än vid symtom för att screening ska vara aktuellt. Även åtgärdens negativa effekter (biverkningar och komplikationer) ska beaktas. Åtgärder som utförs vid ett screeningupptäckt tillstånd kan i vissa fall ha färre negativa effekter än åtgärder som utförs efter klinisk upptäckt.

Prostatacancer ger oftast symtom först när tumören är mycket stor eller spridd till andra organ. Innan PSA-provet började användas upptäcktes därför allvarlig prostatacancer nästan alltid när sjukdomen var allt för avancerad för att bot skulle vara möjlig. PSA-testning ökar möjligheterna att upptäcka och behandla prostatacancer i ett botbart skede och därmed förhindra utveckling av metastaserad sjukdom, lidande och död i sjukdomen.

PSA-testning kan emellertid också orsaka negativa konsekvenser såsom oro vid förhöjda värden och onödiga vävnadsprovtagning (biopsi), samt överdiagnostik och överbehandling av cancer som inte hade gett några symtom under männens livstid. Vävnadsprovtagningen kan medföra blödning och infektion; behandlingen kan försämra sexual-, tarm- eller urinfunktion och därmed minska livskvaliteten.

Män med förhöjda PSA-värden brukar utredas med 8 till 12 vävnadsprov från prostatakörteln. Eftersom upp emot hälften av alla medelålders och äldre män har små härdar av cancer i sin prostatakörtel, har denna rutin lett till utbredd överdiagnostik och överbehandling av kliniskt betydelselös prostatacancer (prostatacancer som inte hade gett mannen några symtom under hans livstid).

För prostatacancer utan spridning finns tre tänkbara åtgärder: operation, strålbehandling och uppföljning utan omedelbar behandling (aktiv monitorering). I en svensk screeningstudie var nästan en tredjedel av patienterna fortfarande obehandlade (aktiv monitorering) efter i genomsnitt sex till sju års uppföljning efter cancerdiagnosen [9].

Operation

Efter kirurgisk behandling av prostatacancer, diagnostiserad efter PSA-baserad screening, avlider endast 1–4 procent av prostatacancer inom 10 år [25-27]. Operation vid tidig prostatacancer ger dock ofta långvariga bieffekter med negativ inverkan på livskvaliteten. Enligt det svenska Nationella prostatacancerregistret (NPCR) har 85 procent av männen med en god erektionsförmåga före operationen erektil dysfunktion ett år efter operationen, medan 15 procent av dem har urinläckage (regelbundet byte av mer än ett skydd per dag) [28-32]. Dock uppger ca en tredjedel av männen i

denna åldersgrupp erektil dysfunktion redan före operation [33] och såväl potensförmåga som kontinens kan förbättras över tid [34] och med hjälpmedel såsom läkemedel, sprutor, bäckenbottenträning eller rekonstruktiva operativa åtgärder om dessa besvär skulle uppkomma efter en operation. Risken för bestående bieffekter är något mindre efter operation för screeningupptäckt prostatacancer än vid diagnostik i rutinsjukvården [35], eftersom en större andel av männen vid screening diagnostiseras medan canceren ännu är begränsad till prostatan, vilket ökar möjligheten att bevara de nerver som styr erektionsförmågan och kanske också minskar risken för inkontinens.

Strålbehandling

Den botande effekten av strålbehandling bedöms i kliniska studier likvärdig med den för kirurgi, men har inte kunnat värderas i randomiserade studier för screeningupptäckt prostatacancer [27, 36]. De vanligaste negativa effekterna av strålbehandling är erektionssvikt (omkring 60 procent av dem som hade god erektionsförmåga före behandling), ändtarmsbesvär (15 procent) samt tätare urinträngningar (5–10 procent) [28-30].

6. Screeningprogrammet ska minska dödlighet, sjuklighet eller funktionsnedsättning som är förknippat med tillståndet

Screeningprogrammets effekt ska ha utvärderats i väl genomförda randomiserade populationsbaserade studier. Programmet ska ha visat effekt på dödlighet, sjuklighet eller funktionsnedsättning i tillståndet i befolkningen. Vissa screeningprogram kan av praktiska eller etiska skäl inte utvärderas i randomiserade studier. För dessa kan dokumentation från flera, oberoende, vetenskapliga studier av förloppen med och utan screening vara ett alternativ.

De screeningprogram som utvärderas i de vetenskapliga underlagen har baserats på randomiserade kontrollerade studier jämförande PSA-screening med kontrollgrupper. De utfallsmått som studerats är följande:

- Död i prostatacancer (dödlighet).
- Metastatisk prostatacancer (sjuklighet).
- Prostatacancerincidens.

Det vetenskapliga underlagets evidensstyrka, det vill säga hur starkt det vetenskapliga stödet är, bedöms enligt den så kallade GRADE-metodiken (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) [37]. Där bedöms ett underlags tillförlitlighet och kvalitet utifrån en rad olika aspekter. Underlag kan bedömas som starkt, måttligt starkt, begränsat eller otillräckligt vetenskapligt underlag. Viktigt är att förstå att begreppen inte innebär att PSA-provet nödvändigtvis var ”starkt” eller ”begränsat” som diagnostiska test, utan att kvaliteten på det vetenskapliga underlaget är av en viss sort.

Död i prostatacancer

Flera rapporter från en europeisk randomiserad multicenterstudie (European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer, ERSPC [38]) och en svensk randomiserad studie (Göteborgsstudien [9]) bidrar till det samlade vetenskapliga underlaget avseende utfallsmåttet död i prostatacancer. Underlaget har bedömts förenligt med ”starkt vetenskapligt underlag” enligt GRADE.

Från dessa randomiserade studier dras slutsatserna att erbjudande om regelbunden screening (med PSA-prov) av män, vid start mellan 50–64 år och med återinbjudan till screening vart annat år upp till 70 års ålder, minskade dödligheten i prostatacancer i den svenska randomiserade screeningsstudien (Göteborgsstudien) med 0,4 procent (95 % CI 0,17%, 0,64%) efter 14 år (absolut skillnad, intention-to-screen-analys). Detta

jämfört med män randomiserade till en kontrollgrupp, där viss grad av osystematisk PSA-testning förekom under senare studieår, vilket gav en relativ riskreduktion på 44 procent (95 % CI 18 %, 61 %) [9]. Dessa data baserades på 76 procent deltagarfrekvens (biopsitröskel PSA $\geq 2,5$ –3 $\mu\text{g/l}$) där 93 procent biopserades bland dem med förhöjda PSA-värden och låg andel PSA-testade vid studiestart.

Motsvarande minskning av regelbunden PSA-screening vart fjärde år i en västeuropeisk population (åtta Europeiska länder, ERSPC-studien) av män mellan 55–69 år var 1,3 färre dödsfall i prostatacancer per 1 000 män efter 13 års tid, motsvarande en relativ riskreduktion på 21 procent (95 % CI 9 %, 31 %) [38].

Tabell 3 visar absolut och relativ riskreduktion för män som inbjudits till screening i den europeiska, randomiserad studien (ERSPC) samt i den svenska, randomiserade studien (Göteborgsstudien), med uppföljning efter 9–14 år [9, 13, 14, 38].

För att förhindra ett dödsfall i prostatacancer efter 9 till 14 år behövde mellan 293 och 1 410 män bjudas in till screening. Vad man således ser när uppföljningstiden har blivit längre i publikationerna från de randomiserade studierna från 9 år till 14 år är att den relativa riskreduktionen i prostatacancerdöd håller i sig och att den absoluta riskreduktionen fortsätter öka.

Tabell 3. Absolut och relativ riskreduktion i prostatacancerdödlighet vid screening, jämfört med kontrollgrupp, i randomiserade screeningstudier i Europa och Sverige (ERSPC samt Göteborgsstudien)

Population	Screening-intervall	Uppföljningstid efter randomisering	Risk för död i prostatacancer utan screening (kontrollgrupp)	Absolut riskreduktion prostatacancerdödlighet	Relativ riskreduktion	Antal män som behöver bjudas in till screening för att förhindra ett dödsfall
Västeuropeiska män, 55–69 år vid studiestart	2–4 år i de flesta centra (2–7 år)	9 år	0,3 %	0,07 %	20 %	1 410
		11 år	0,4 %	0,11 %	21 %	1 055
		13 år	0,5 %	0,13 %	21 %	781
Svenska män, 50–64 år vid studiestart	2 år	14 år	0,9 %	0,40 %	44 %	293

Två observationsstudier som hade längre uppföljningstid (17–18 år), baserat på Göteborgsstudiens screeningarm, men jämfört med historiska kontrollgrupper för att undvika underskattning av överdiagnostik till följd av ”kontamination” av PSA-testning i den randomiserade kontrollgruppen talar för att effekten av screening på död i prostatacancer kvarstår efter 17–18 år och att effekten av regelbunden screening är större än vid osystematisk testning samt har lägre risk för överdiagnostik [39, 40]. Det samlade vetenskapliga underlaget från dessa studier är förenliga med ”otillräckligt vetenskapligt underlag” då de bedöms enligt GRADE.

Metastatisk prostatacancer

Sjukligheten i avancerad och spridd prostatacancer minskar med PSA-testning i något större omfattning än dödligheten baserat på ERSPC och Göteborgsstudien. Mer exakt minskar risken för metastatisk prostatacancer i en västeuropeisk population (ERSPC-studien) med 3,1 per 1 000 män efter 12–13 år, motsvarande en relativ riskreduktion på 40 procent (95 % CI 30 %, 48 %) [41, 42] (starkt vetenskapligt underlag).

Prostatacancerincidens

Sjukligheten i tidig prostatacancer (på grund av diagnos- och behandlingsrelaterade bieffekter) ökar eftersom screening dels leder till tidigare diagnos, dels till fler fall av diagnostiserad prostatacancer utan klinisk betydelse [11, 28]. Efter 13–14 års uppföljning och baserat på ERSPC och Göteborgsstudien föreligger ”starkt vetenskapligt underlag” för att:

- Erbjudande om regelbunden screening med blodprovet PSA av män, vid start mellan 50–64 år och med återinbjudan till screening vartannat år upp till 70 års ålder, ledde till att cirka 40–50 fler män per 1 000 fick diagnosen prostatacancer i den svenska randomiserade screeningsstudien (Göteborgsstudien) efter 14 år jämfört med män randomiserade till en kontrollgrupp (där viss grad av osystematisk PSA-testning förekom under senare studieår). [9]
- Motsvarande siffra av regelbunden PSA-screening i median vart fjärde år (2–7 års intervall, median 4) i en västeuropeisk population av män mellan 55–69 år (ERSPC) var 30–40 fler diagnoser av prostatacancer per 1 000 män efter 13 år [38].
- För att förhindra ett dödsfall i prostatacancer efter 13–14 års uppföljning beräknas cirka 12–27 extra män få diagnosen prostatacancer, varvid en betydande andel kan handläggas med aktiv monitorering [9, 38].

Två observationsstudier hade längre uppföljningstid (17–18 år) och baserades på Göteborgsstudiens screeningarm jämfört med historiska kontrollgrupper för att undvika underskattning av överdiagnostik till följd av ”kontamination”, det vill säga osystematisk PSA-testning i den randomiserade kontrollgruppen. Styrkan på det vetenskapliga underlaget bedömdes som ”otillräckligt vetenskapligt underlag” enligt GRADE. En av studierna [32, 38, 39] talar för att osystematisk PSA-screening leder till kraftigt ökad risk för överdiagnostik utan mätbar effekt på prostatacancerdödligheten vid 18 år, medan regelbunden screening förvisso är förenad med viss risk för överdiagnostik men samtidigt leder till en överlevnadsvinst [39].

7. Testmetoden och fortsatt utredning ska accepteras av avsedd population

Screeningprogrammets testmetod och eventuella fortsatta utredning ska vara av en art som majoriteten av den avsedda populationen accepterar. Detta innebär dels en rimlig tidsåtgång, dels att testet och den eventuella vidare utredningens fysiska och psykiska påverkan är rimlig. Vanligen kan individernas acceptans av test och utredning bland annat bedömas utifrån deltagande och erfarenheter från de studier som ligger till grund för screeningprogrammet.

PSA-testning sker i form av ett blodprov och är en metod som tar kort tid att genomföra, accepteras av de allra flesta samt har nästintill inga risker (förutom möjligen ett blåmärke). Endast 2–6 procent av männen upplevde dock att väntan på svaret efter PSA-provet, eller att få en kallelse för läkarundersökning efter en provtagning, var mycket ångestfull [43]. Vetskapen om att man har ett ”normalt” PSA-prov har dock visat sig vara ett lugnande besked och medför en tröst för majoriteten av männen som tillfrågades [44].

Blodprovstagning för analys av PSA-värdet leder till rekommendation om fortsatt utredning med prostatabiopsier för de 11 procent som har ett värde över åtgärdsgränsen vid ett enstaka prov samt för de 33 procent som någon gång har ett sådant värde [9].

Vävnadsprovtagning accepteras av majoriteten. I en svensk screeningstudie (Göteborgsstudien) genomgick 93 procent av männen med PSA-värde över åtgärdsgränsen vävnadsprovtagning. Trots att undersökningen genomförs under lokalbedövning och accepteras av de allra flesta män, så är själva undersökningen förenad med viss oro, obehag och komplikationsrisker i form av blödning och infektion.

Vävnadsprov från prostatakörteln är vanligen måttligt obehagligt och lindrigt smärtsamt. Upp till hälften får övergående blod i urinen, avföringen eller sädesvätskan och några procent får högfebril infektion efter vävnadsprovtagning. Cancerdiagnosen i sig och behandlingsrelaterade, ofta bestående, biverkningar kan minska livskvaliteten, vilket tidigare diskuterats i detalj.

8. Åtgärder vid tillståndet ska vara klarlagda och accepteras av avsedd population

Det ska finnas allmänt accepterade riktlinjer för hur tillståndet ska åtgärdas när det upptäcks av screeningprogrammet. Åtgärderna måste accepteras av de allra flesta individer som har tillståndet, oavsett om den enskilda individen har symtom eller inte. Om en stor andel av individerna inte genomgår de rekommenderade åtgärderna förrän de får symtom, finns det få fördelar med att diagnostisera tillståndet i ett tidigt skede.

Riktlinjer och nationella vårdprogram som är allmänt vedertagna i hälso- och sjukvården anger att män med högrisk prostatacancer utan spridning och förväntad kvarvarande livstid över 10–15 år ska rekommenderas antingen operation (radikal prostatektomi) eller kurativt syftande strålbehandling [8, 45]. Även de flesta män med mellanrisk prostatacancer rekommenderas behandling, men för vissa av dem är det oklart om aktiv monitorering eller omedelbar kurativt syftande behandling är mest lämpligt. Vidare är det sällsynt att rekommenderad behandling inte accepteras av patienter i Sverige.

Det är i dag allmänt vedertaget att män med lågrisk prostatacancer ska erbjudas aktiv monitorering med intentionen att behandla vid eventuella senare tecken till lägre differentierad eller mer utbredd cancer [8, 45]. En del av dessa män föredrar dock operation eller strålbehandling framför att leva med en obehandlad cancer.

9. Hälsovinsterna ska överväga de negativa effekterna av screeningprogrammet

Screening har både positiva och negativa effekter. Dessa effekter ska belysas så att balansen mellan nytta och skada kan bedömas för varje enskilt screeningprogram. Ur ett etiskt perspektiv är denna balans central – de positiva effekterna måste överväga de negativa för att ett screeningprogram ska kunna rekommenderas.

Bedömning av nytta kontra skada av screening

Beräkningar gällande antalet personer som behöver screenas för att förhindra ett dödsfall i cancersjukdomen beror på bland annat vilken åldersgrupp som studeras, studiernas uppföljningstid samt durationen av screening, effektiviteten av interventionen, och risken i bakgrundspopulationen. Detta innebär att man måste vara försiktig vid jämförelse mellan åldersgrupper och olika studieunderlag.

Hälsovinsterna på befolkningsnivå (minskad sjuklighet och dödlighet i prostatacancer) är inte mindre för PSA-testning än för andra screeningprogram. Antalet individer som behöver bjudas in eller screenas för att förhindra ett dödsfall i prostatacancer under jämförbar tidshorisont är cirka 293–1410 för prostatacancerscreening med PSA-test, 235–2057 för bröstcancerscreening med mammografi [46], 377 för kolorektalcancerscreening med fekalit hemoglobin och 864 för flexibel sigmoideoskopi (när ändtarmen och den nedre delen av tjocktarmen undersöks) [47].

Samtidigt är de negativa effekterna i form av överdiagnostik av betydelselös cancer större än vid de flesta andra screeningprogram, baserat på den uppföljningstid som studierna i det vetenskapliga underlaget har. Över en livstidshorisont har denna siffra uppskattas till att 5 män behöver diagnostiseras med prostatacancer för att förhindra ett dödsfall i sjukdomen [28].

I detta avsnitt summeras de positiva och negativa effekterna av ett PSA-baserat screeningprogram för prostatacancer i jämförelse med måttligt förekommande osystematisk PSA-testning. Siffrorna baseras i huvudsak på två stora randomiserade studier: en europeisk (ERSPC) och en svensk (Göteborgsstudien) [9, 14]. Den osystematiska PSA-testningen är betydligt mer utbredd i Sverige nu än när studierna genomfördes.

Enligt en svensk studie med en historisk kontrollgrupp och 18 års uppföljning kan screening möjligen minska överdiagnostiken och minska dödligheten i prostatacancer. Detta jämfört med dagens osystematiska testning, som endast skulle fortsätta leda till ökad diagnostik utan samtidig överlevnadsvinst [39].

Positiva effekter med PSA-screening

- Minskad dödlighet: 0,71–1,28 färre dödsfall i prostatacancer per 1 000 män efter 9–13 år, 0,4 procent absolut riskreduktion efter 14 år.
- Minskad sjuklighet i form av minskad risk för metastatisk prostatacancer: 3,1 färre fall av metastatisk prostatacancer per 1 000 män efter 12–13 år.
- Minskad oro vid negativt screeningtest: 97 procent av män mellan 45–70 års ålder upplever lugnande besked eller tröst av ett ”normalt” screeningtest för prostatacancer.
- Standardiserad handläggning av män med förhöjt PSA.
- Risken för bestående bieffekter är något mindre efter operation för screeningupptäckt prostatacancer än vid diagnostik i rutinsjukvård [35].

Negativa effekter med PSA-screening

- Oro efter falskt positiva test: 20 procent efter 14 år.
- Utredning för falskt positiva test: 20 procent efter 14 år.
- Överdiagnostik av cancer: cirka 4 procent efter 14 år.
- Överbehandling av cancer: cirka 3 procent efter 14 år.
- Operation eller strålbehandling för tidig prostatacancer ger ofta livslånga bieffekter med negativ inverkan på livskvaliteten. Flertalet får försämrad sexuell förmåga och en mindre andel bestående urinläckage eller ändtarmsbesvär.
- Screenade män får leva i genomsnitt 1,5 års längre tid med prostatacancerdiagnos; 17 procent av männen får leva i genomsnitt 8,8 år längre som patienter med ”etiketten” prostatacancer [48].
- Baserat på den europeiska studien tidigareläggs prostatacancerdiagnosen efter ett enstaka PSA-prov med i genomsnitt 12 år vid 55 års ålder och 6 år vid 75 års ålder.
- Andelen av diagnostiserad prostatacancer som inte skulle ha diagnostiserats i frånvaro av screening har beräknats till 43 procent vid ett fullt genomfört screeningprogram för män mellan 55 och 70 års ålder, samt till 27 procent vid 55 års ålder och 56 procent vid 75 års ålder [11].

Enligt modelleringsberäkningar förlängs livstiden med i genomsnitt en månad för alla screenade män och med i genomsnitt 1,5 år för dem med diagnostiserad prostatacancer [48]. För 1 procent av männen förlängs livet i genomsnitt 8,1 år och 17 procent av männen med diagnostiserad prostatacancer får leva i genomsnitt 8,8 år längre [48].

Modelleringsstudier ger också uppskattningar om antal vunna levnadsår per 1 000 män i förhållande till kvalitetsjusterade levnadsår (quality-adjusted life years, QALY:s). Sådana studier har dock en lägre tillförlitlighet och går inte att bedöma enligt GRADE.

Underliggande data avseende insjuknande och dödlighet som mikrosimulerings-modellerna i dessa studier bygger på kommer från rådata från randomiserade screeningstudier (ERSPC samt Göteborgsstudien) med låg risk för bias. Modelleringen som sådan kan dock ses som en studiedesign med lägre evidensstyrka då vissa parametrar i modellen bygger på

antaganden om negativa effekters inverkan på livskvalitet och där det föreligger viss risk för publikationsbias. Därmed kommer vissa parametrar från litteraturen och andra är baserade på konsensus från experter.

Studierna baseras dock främst på rådata från ERSPC-studien (162 388 män mellan 55–69 år) och bygger på årlig PSA-screening som jämförts med icke-screening, modellerat över en livstidshorisont. Med denna livstidshorisont uppskattas att PSA-screening leder till 73 vunna levnadsår per 1 000 screenade män, och samtidigt 56 QALY vunna per 1 000 screenade (en 23-procentig minskning från icke-justerade levnadsår), med variationsbredd från -21 till 97 QALY:s beroende på variationsbredd i studier som uppmätt diverse hälsotillstånd samt olika antaganden om svårigheten av hälsotillståndet på en skala från 0 till 1 samt om durationen av de negativa effekterna.

Totalt förhindras 9 dödsfall i prostatacancer per 1 000 män och 45 fler män blir diagnostiserade med prostatacancer per 1 000 män. För att förhindra ett dödsfall i prostatacancer över livstidshorisonten behöver 98 män bjudas in till PSA-screening (så kallat ”number needed to invite”) och 5 män diagnostiseras med prostatacancer (så kallat ”number needed to diagnose”). [28]

Aktiv monitorering

Aktiv monitorering är en nu etablerad metod för män med lågrisk- prostatacancer och med en förväntad kvarvarande livslängd på mer än 10-15 år. Aktiv monitorering innebär att man med regelbundna kontroller följer cancerens utveckling i syfte att ge botande behandling vid tecken till mer allvarlig cancer. Kontrollerna innebär PSA-prov, palpation av prostata, ultraljud, vävnadsprov och eventuell magnetkamera. Kurativt syftande terapi är således möjlig över tid vid tecken på progression.

För majoriteten av männen med lågriskcancer, samt för en mindre andel av dem med mellanriskcancer, är aktiv monitorering förstahandsalternativet – inte operation eller strålbehandling.

Negativa effekter av aktiv monitorering är behov av regelbundna tidskrävande kontroller och innebär risk för bieffekter såsom infektion efter vävnadsprovtagning. En del män kan även uppleva att det känns otryggt att leva med en obehandlad prostatacancer.

Fördelar med aktiv monitorering inkluderar att biverkningar från mer omfattande behandling, till exempel erektil dysfunktion och urinläckage, kan undvikas helt eller under flera års tid. En del män upplever dessutom att regelbundna kontroller minskar deras oron för den egna hälsan [49].

Andelen män med lågriskcancer som behandlats med operation eller strålbehandling inom fem år från påbörjad aktiv monitorering var tidigare omkring 30 till 40 procent [50, 51]. Denna andel är med största sannolikhet lägre i Sverige i dag, eftersom man rutinmässigt gör en extra, mer omfattande biopsiomgång och/eller en magnetkameraundersökning med riktade biopsier mot misstänkta fynd.

I Sverige har användandet av aktiv monitorering ökat markant på senare år bland män med prostatacancer av lågrisk och viss mellanrisk. Primär handläggning med aktiv monitorering för låg- och mellanriskcancer sammantaget har ökat mellan 2009 och 2015: i åldersgruppen 50-70 år från 27

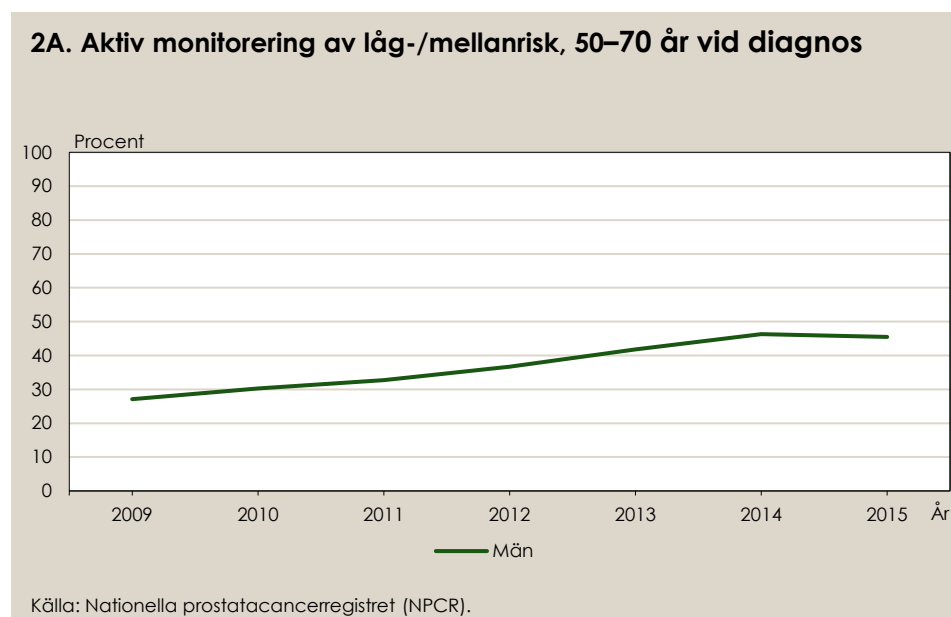
till 46 procent och enbart för dem med lågrisk från 39 till 75 procent (se figur 2A samt 2B) [31].

Samtidigt har andelen män med lågriskcancer som opereras minskat (se figur 3). Detta innebär att negativa bieffekter av PSA-screening med ökad diagnostik av låg- och mellanrisktumörer minskar på grund av det ökande användandet av aktiv monitorering i stället för radikaloperation. I och med detta bibehåller personerna såväl potensförmåga och urinkontinens under många års tid.

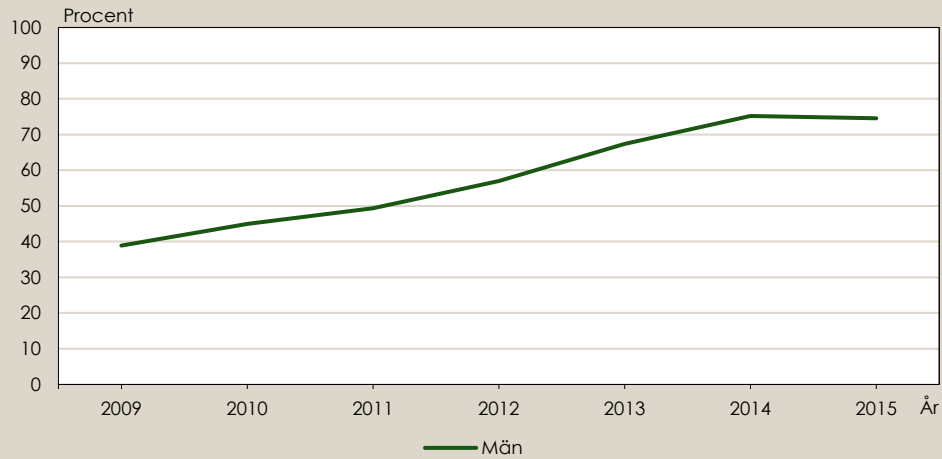
I studier om livskvalitet hör långtidsbiverkningar efter kurativt syftande terapi till de aspekter av PSA-screening som påverkar de kvalitetsjusterade levnadsåren allra mest, tillsammans med övre åldersgränsen för screening, eftersom detta ger sänkt livskvalitet under många år [28, 52].

Ett screeningprogram med längre testintervall och tidigare avslut för män med låga PSA-värden skulle vara mindre resurskrävande än de screeningprogram som utvärderats i de randomiserade studierna eftersom dessa utgör en stor del av den manliga populationen. Glesare testintervall och tidigare avslut för män mellan 60 och 65 år med låga PSA-värden ($\leq 1 \mu\text{g/l}$) skulle dessutom minska överdiagnostiken [18] – det är dock oklart med hur mycket.

Figur 2. Aktiv monitorering, trend riket 2009–2015, män 50–70 år



2B. Aktiv monitorering av lågrisk prostatacancer, 50-70 år vid diagnos



Källa: Nationella prostatacancerregistret (NPCR).

Figur 3. Primär behandlingsstrategi för män med lågrisk prostatacancer för män 75 år eller yngre vid diagnos per diagnosår, perioden 2007–2015

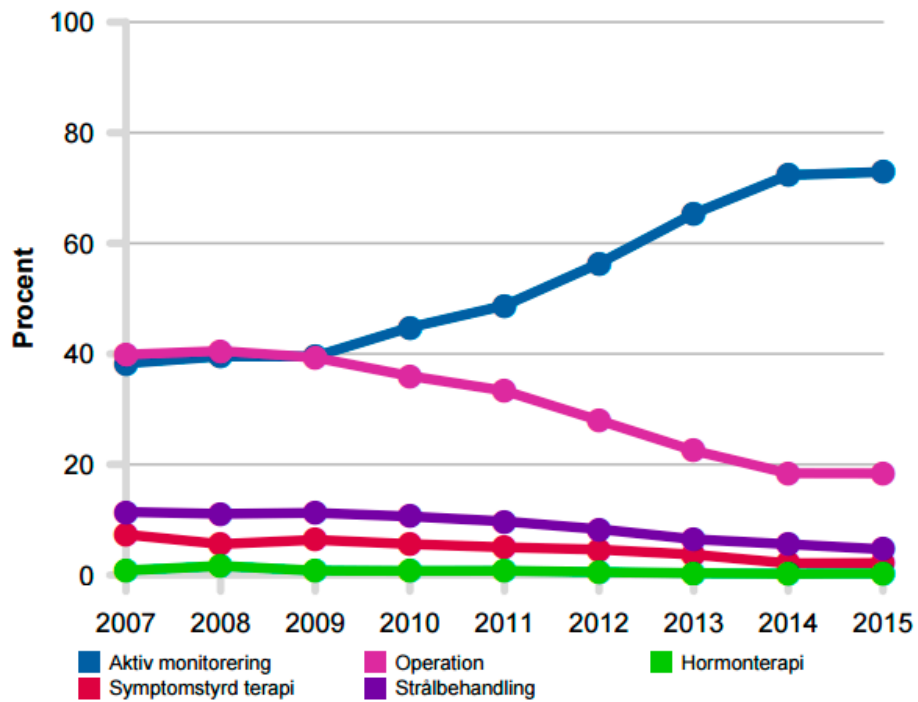


Bild publicerad med tillåtelse från NPCR (www.npcr.se) [31].

Ordförklaringar

Randomisering: Slumpmässig fördelning av deltagarna mellan grupperna i en undersökning. Randomiseringen är förutsättningen för att man med statistiska metoder ska kunna bedöma sannolikheten för att undersökningens resultat uppkommit genom slumpens verkan. Randomiseringen har dessutom förutsättningar att fördela okända störfaktorer ("confounders") lika mellan grupperna samt göra grupperna önskvärt jämförbara i sin sammansättning. Slumpen kan dock åstadkomma vissa skillnader.

Relativ risk: Risk ratio, förkortat RR, jämförelsetal som utgör kvoten mellan risktalen hos två undersökta grupper. Exempel: i en behandlingsstudie har risken att få hjärtinfarkt under uppföljningstiden visat sig vara 8/100 i grupp A och 5/100 i grupp B. Riskkvoten blir då 1,60.

Observera att riskkvoten inte är identisk med oddskvoten, men de båda kvoterna skiljer sig inte mycket om riskerna är låga. I detta exempel är oddstalen 8/92 respektive 5/95; oddskvoten blir 1,65.

Screening: Systematisk undersökning av hela eller en definierad del av befolkningen (populationsbaserad), utan sjukdomssymtom, med avsikt att sälla fram dem som har en viss sjukdom eller tillstånd.

Sensitivitet: Känslighet, egenskap hos diagnosmetod: andelen av sjuka som metoden identifierar korrekt genom att utfalla positivt, det vill säga ge onormalt resultat ($a/a+c$, se tabell 4).

Specificitet: Träffsäkerhet, egenskap hos diagnosmetod: andelen av friska som metoden identifierar korrekt genom att utfalla negativt, det vill säga ge normalt resultat ($d/b+d$, se tabell 4 X).

Tabell 4. Sensitivitet och specificitet

	Positiv (sjukdom förekommer)	Negativ (sjukdom förekommer inte)	Summa
Testresultat positivt	sant positiv (a)	falskt positiv (b)	alla positiva testresultat (a + b)
Testresultat negativt	falskt negativ (c)	sant negativ (d)	alla negativa testresultat (c + d)
Summa	a + c	b + d	a + b + c + d

Referenser

1. Socialstyrelsen. <http://www.socialstyrelsen.se/statistik/statistikdatabas>.
2. Siegel, RL, Miller, KD, Jemal, A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin*. 2017; 67(1):7-30.
3. Etzioni, R, Gulati, R, Tsodikov, A, Wever, EM, Penson, DF, Heijnsdijk, EA, et al. The prostate cancer conundrum revisited: treatment changes and prostate cancer mortality declines. *Cancer*. 2012; 118(23):5955-63.
4. Nordstrom, T, Aly, M, Clements, MS, Weibull, CE, Adolfsson, J, Gronberg, H. Prostate-specific antigen (PSA) testing is prevalent and increasing in Stockholm County, Sweden, Despite no recommendations for PSA screening: results from a population-based study, 2003-2011. *European urology*. 2013; 63(3):419-25.
5. Jonsson, H, Holmstrom, B, Duffy, SW, Stattin, P. Uptake of prostate-specific antigen testing for early prostate cancer detection in Sweden. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 2011; 129(8):1881-8.
6. Stattin, P, Carlsson, S, Holmstrom, B, Vickers, A, Hugosson, J, Lilja, H, et al. Prostate cancer mortality in areas with high and low prostate cancer incidence. *Journal of the National Cancer Institute*. 2014; 106(3):dju007.
7. Epstein, JI, Zelefsky, MJ, Sjoberg, DD, Nelson, JB, Egevad, L, Magi-Galluzzi, C, et al. A Contemporary Prostate Cancer Grading System: A Validated Alternative to the Gleason Score. *European urology*. 2016; 69(3):428-35.
8. Sbidian, E, Chaimani, A, Garcia-Doval, I, Do, G, Hua, C, Mazaud, C, et al. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2017; 12:Cd011535.
9. Hugosson, J, Carlsson, S, Aus, G, Bergdahl, S, Khatami, A, Lodding, P, et al. Mortality results from the Goteborg randomised population-based prostate-cancer screening trial. *The Lancet Oncology*. 2010; 11(8):725-32.
10. Rider, JR, Sandin, F, Andren, O, Wiklund, P, Hugosson, J, Stattin, P. Long-term Outcomes Among Noncuratively Treated Men According to Prostate Cancer Risk Category in a Nationwide, Population-based Study. *European urology*. 2012.
11. Draisma, G, Boer, R, Otto, SJ, van der Cruijsen, IW, Damhuis, RA, Schroder, FH, et al. Lead times and overdetection due to prostate-specific antigen screening: estimates from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2003; 95(12):868-78.
12. Loeb, S, Bjurlin, MA, Nicholson, J, Tammela, TL, Penson, DF, Carter, HB, et al. Overdiagnosis and overtreatment of prostate cancer. *European urology*. 2014; 65(6):1046-55.
13. Schroder, FH, Hugosson, J, Roobol, MJ, Tammela, TL, Ciatto, S, Nelen, V, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *The New England journal of medicine*. 2009; 360(13):1320-8.

14. Schroder, FH, Hugosson, J, Roobol, MJ, Tammela, TL, Ciatto, S, Nelen, V, et al. Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. *The New England journal of medicine*. 2012; 366(11):981-90.
15. Hugosson, J, Aus, G, Lilja, H, Lodding, P, Pihl, CG, Pileblad, E. Prostate specific antigen based biennial screening is sufficient to detect almost all prostate cancers while still curable. *J Urol*. 2003; 169(5):1720-3.
16. Vickers, AJ, Cronin, AM, Bjork, T, Manjer, J, Nilsson, PM, Dahlin, A, et al. Prostate specific antigen concentration at age 60 and death or metastasis from prostate cancer: case-control study. *Bmj*. 2010; 341:c4521.
17. Vickers, AJ, Ulmert, D, Sjoberg, DD, Bennette, CJ, Bjork, T, Gerdtsson, A, et al. Strategy for detection of prostate cancer based on relation between prostate specific antigen at age 40-55 and long term risk of metastasis: case-control study. *Bmj*. 2013; 346:f2023.
18. Carlsson, S, Assel, M, Sjoberg, D, Ulmert, D, Hugosson, J, Lilja, H, et al. Influence of blood prostate specific antigen levels at age 60 on benefits and harms of prostate cancer screening: population based cohort study. *Bmj*. 2014; 348:g2296.
19. Roobol, MJ, Roobol, DW, Schroder, FH. Is additional testing necessary in men with prostate-specific antigen levels of 1.0 ng/mL or less in a population-based screening setting? (ERSPC, section Rotterdam). *Urology*. 2005; 65(2):343-6.
20. Randazzo, M, Beatrice, J, Huber, A, Grobholz, R, Manka, L, Chun, FK, et al. A "PSA pyramid" for men with initial prostate-specific antigen ≤ 3 ng/ml: a plea for individualized prostate cancer screening. *European urology*. 2015; 68(4):591-7.
21. Preston, MA, Batista, JL, Wilson, KM, Carlsson, SV, Gerke, T, Sjoberg, DD, et al. Baseline Prostate-Specific Antigen Levels in Midlife Predict Lethal Prostate Cancer. *J Clin Oncol*. 2016; 34(23):2705-11.
22. Bul, M, van Leeuwen, PJ, Zhu, X, Schroder, FH, Roobol, MJ. Prostate cancer incidence and disease-specific survival of men with initial prostate-specific antigen less than 3.0 ng/ml who are participating in ERSPC Rotterdam. *European urology*. 2011; 59(4):498-505.
23. Urata, S, Kitagawa, Y, Matsuyama, S, Naito, R, Yasuda, K, Mizokami, A, et al. Optimal screening interval for men with low baseline prostate-specific antigen levels (≤ 1.0 ng/mL) in a prostate cancer screening program. *World J Urol*. 2017; 35(4):579-86.
24. Vickers, AJ, Eastham, JA, Scardino, PT, Lilja, H. The Memorial Sloan Kettering Cancer Center Recommendations for Prostate Cancer Screening. *Urology*. 2016.
25. Loeb, S, Zhu, X, Schroder, FH, Roobol, MJ. Long-term radical prostatectomy outcomes among participants from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) Rotterdam. *BJU international*. 2012; 110(11):1678-83.
26. Wilt, TJ, Brawer, MK, Jones, KM, Barry, MJ, Aronson, WJ, Fox, S, et al. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *The New England journal of medicine*. 2012; 367(3):203-13.
27. Hamdy, FC, Donovan, JL, Lane, JA, Mason, M, Metcalfe, C, Holding, P, et al. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *The New England journal of medicine*. 2016.

28. Heijnsdijk, EA, Wever, EM, Auvinen, A, Hugosson, J, Ciatto, S, Nelen, V, et al. Quality-of-life effects of prostate-specific antigen screening. *The New England journal of medicine*. 2012; 367(7):595-605.
29. Sanda, MG, Dunn, RL, Michalski, J, Sandler, HM, Northouse, L, Hembroff, L, et al. Quality of life and satisfaction with outcome among prostate-cancer survivors. *The New England journal of medicine*. 2008; 358(12):1250-61.
30. Ryan, C, Leonardi, CL, Krueger, JG, Kimball, AB, Strober, BE, Gordon, KB, et al. Association between biologic therapies for chronic plaque psoriasis and cardiovascular events: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Jama*. 2011; 306(8):864-71.
31. Kwok, T, Jing Loo, W, Guenther, L. Psoriasis and multiple sclerosis: is there a link? *Journal of cutaneous medicine and surgery*. 2010; 14(4):151-5.
32. Donovan, JL, Hamdy, FC, Lane, JA, Mason, M, Metcalfe, C, Walsh, E, et al. Patient-Reported Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Prostate Cancer. *The New England journal of medicine*. 2016; 375(15):1425-37.
33. Carlsson, SV, Holmberg, E, Moss, SM, Roobol, MJ, Schroder, FH, Tammela, TL, et al. No excess mortality after prostate biopsy: results from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *BJU international*. 2011; 107(12):1912-7.
34. Lee, JK, Assel, M, Thong, AE, Sjoberg, DD, Mulhall, JP, Sandhu, J, et al. Unexpected Long-term Improvements in Urinary and Erectile Function in a Large Cohort of Men with Self-reported Outcomes Following Radical Prostatectomy. *European urology*. 2015; 68(5):899-905.
35. Carlsson, S, Aus, G, Bergdahl, S, Khatami, A, Lodding, P, Stranne, J, et al. The excess burden of side-effects from treatment in men allocated to screening for prostate cancer. *The Goteborg randomised population-based prostate cancer screening trial*. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2011; 47(4):545-53.
36. Robinson D, GH, Lissbrant IF, et al. Radiotherapy versus radical prostatectomy: Association with prostate cancer death in a nationwide population-based observational study. 2017 In press.
37. Schunemann, HJ, Oxman, AD, Brozek, J, Glasziou, P, Jaeschke, R, Vist, GE, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. *Bmj*. 2008; 336(7653):1106-10.
38. Schroder, FH, Hugosson, J, Roobol, MJ, Tammela, TL, Zappa, M, Nelen, V, et al. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet (London, England)*. 2014; 384(9959):2027-35.
39. Arnsrud Godtman, R, Holmberg, E, Lilja, H, Stranne, J, Hugosson, J. Opportunistic testing versus organized prostate-specific antigen screening: outcome after 18 years in the Goteborg randomized population-based prostate cancer screening trial. *European urology*. 2015; 68(3):354-60.
40. Carlsson, S, Assel, M, Ulmert, D, Gerdtsson, A, Hugosson, J, Vickers, A, et al. Screening for Prostate Cancer Starting at Age 50-54 Years. A Population-based Cohort Study. *European urology*. 2016.
41. Schroder, FH, Hugosson, J, Carlsson, S, Tammela, T, Maattanen, L, Auvinen, A, et al. Screening for Prostate Cancer Decreases the Risk of

- Developing Metastatic Disease: Findings from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC). *European urology*. 2012; 62(5):745-52.
42. Buzzoni, C, Auvinen, A, Roobol, MJ, Carlsson, S, Moss, SM, Puliti, D, et al. Metastatic Prostate Cancer Incidence and Prostate-specific Antigen Testing: New Insights from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *European urology*. 2015; 68(5):885-90.
 43. Carlsson, S, Aus, G, Wessman, C, Hugosson, J. Anxiety associated with prostate cancer screening with special reference to men with a positive screening test (elevated PSA) - Results from a prospective, population-based, randomised study. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2007; 43(14):2109-16.
 44. Cantor, SB, Volk, RJ, Cass, AR, Gilani, J, Spann, SJ. Psychological benefits of prostate cancer screening: the role of reassurance. *Health expectations : an international journal of public participation in health care and health policy*. 2002; 5(2):104-13.
 45. Mottet, N, Bellmunt, J, Briers, E, Bolla, M, Conford, P, De Santis, M, et al. EAU - ESTRO - SIOG Guidelines on Prostate Cancer. *European Association of Urology*. 2016.
 46. Screening för bröstcancer. Rekommendation och bedömningsunderlag. Socialstyrelsen. 2013.
 47. Fitzpatrick-Lewis, D, Ali, MU, Warren, R, Kenny, M, Sherifali, D, Raina, P. Screening for Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Colorectal Cancer*. 2016; 15(4):298-313.
 48. Wever, EM, Hugosson, J, Heijnsdijk, EA, Bangma, CH, Draisma, G, de Koning, HJ. To be screened or not to be screened? Modeling the consequences of PSA screening for the individual. *British journal of cancer*. 2012; 107(5):778-84.
 49. Bellardita, L, Valdagni, R, van den Bergh, R, Randsdorp, H, Repetto, C, Venderbos, LD, et al. How does active surveillance for prostate cancer affect quality of life? A systematic review. *European urology*. 2015; 67(4):637-45.
 50. Bul, M, Zhu, X, Valdagni, R, Pickles, T, Kakehi, Y, Rannikko, A, et al. Active surveillance for low-risk prostate cancer worldwide: the PRIAS study. *European urology*. 2013; 63(4):597-603.
 51. Tosoian, JJ, Mamawala, M, Epstein, JI, Landis, P, Wolf, S, Trock, BJ, et al. Intermediate and Longer-Term Outcomes From a Prospective Active-Surveillance Program for Favorable-Risk Prostate Cancer. *J Clin Oncol*. 2015; 33(30):3379-85.
 52. Carlsson, SV, de Carvalho, TM, Roobol, MJ, Hugosson, J, Auvinen, A, Kwiatkowski, M, et al. Estimating the harms and benefits of prostate cancer screening as used in common practice versus recommended good practice: A microsimulation screening analysis. *Cancer*. 2016; 122(21):3386-93.

Bilaga 1. Uppdatering av kunskapsunderlag – effektstudier för screening med PSA-prov

Tillstånd:	Prostatacancer
Åtgärd:	Screening med prostataspecifikt antigen (PSA)-prov
Uppdatering:	Uppdatering 2017-02-11 av underlag från 2012-11-30

PICO

Population/hälsotillstånd:	Män i den aktuella åldersgruppen 50–70 år (litteratursökningen innefattade 40–75 år)
Intervention/åtgärd:	Screening med PSA-prov för prostatacancer
Kontrollgrupp:	Kontroll (ingen PSA-testning alt. rådande klinisk praxis inkluderande osystematisk PSA-testning)
Utfallsmått:	A. Död i prostatacancer B. Metastatisk prostatacancer C. Prostatacancerincidens

Litteratursökning och val av litteratur

En litteratursökning som genomfördes oktober 2016 enligt bifogad sammanställning resulterade i:

214 studier identifierades vid litteratursökningen och granskades på abstraktsnivå utifrån de uppställda kriterierna för PICO. Av dessa fångades 187 studier av den uppdaterade sökningen och 27 studier lades till manuellt (det vill säga artiklar från tidigare genomgång 2012, icke-indexerade nya artiklar samt artiklar som ej fångats in)

72 av dessa abstract bedömdes relevanta utifrån uppställda kriterier för PICO och granskades på fulltextnivå.

19 studier uppfyllde kriterierna för PICO och ingår i detta underlag.

Vid sökning återfanns flera **systematiska översikter (SÖ)** som kvalitetsbedömdes [1–8]. Risken för bias bedömdes i dessa SÖ i sin helhet vara hög på grund av att heterogena studier poolats vid **metaanalys (MA)**. Med anledning av detta gjordes därför bedömningen att enskilda **randomiserade kontrollerade studier (RCT)** skulle utvärderas. Uppdateringen av detta vetenskapliga underlag baseras således inte på de nämnda SÖ, förutom i ett undantag som nämns i detta avsnitt.

Exklusion gjordes av metaanalyser som inkluderar den amerikanska studien PLCO (trots låg risk för bias). Detta på grund av följande:

- en stor andel av de män som inkluderades i denna studie redan hade PSA-testats
- andelen PSA-testade män i kontrollgruppen var mycket hög (>90 procent)
- andelen män med höga PSA-värden i screeninggruppen som genomgick biopsi var låg.

Dessa faktorer minskade kraftigt studiens förutsättningar att finna någon statistiskt säkerställd skillnad i prostatacancerdödlighet mellan grupperna.

Ett undantag har dock gjorts gällande en inklusion av en SÖ med metaanalys (SÖ-MA)[5] som bedöms ha medelhög kvalitet.

Metaanalysen omfattar en sammanlagd värdering av effekten av screening. Denna baseras på separata värderingar av resultaten från de olika centra som ingick i den så kallade ERSPC-studien [9], dels för kärngruppen män i åldern 55–69 år (inklusive Sverige, Göteborg), dels för de yngre män i åldern 50–54 år från Göteborgsstudien [10]. Studien har inkluderats i syfte att redovisa ett punkttestimat från en metaanalys av ERSPC utan överlappande individer (i övriga metaanalyser ingår männen i Göteborgsstudien både i resultaten från ERSPC och från den separata rapporten från Göteborg).

Av de 72 studier som granskats på fulltextnivå uppfyllde 19 studier kriterierna för PICO gällande utfallsmåtten A–C. Dessa ingår därmed i detta underlag, varav:

- 1 systematisk översikt/metaanalys av RCT:er [5]
- 10 primära analyser från RCT:er [9–18]
- 8 sekundära analyser baserade på RCT:er – varav 2 är intention-to-screen-analyser [19, 20], 2 är studier som justerar för icke-deltagande [21, 22], 2 är modelleringsstudier [23, 24] och 2 har en historisk kontrollgrupp [25, 26].

Denna litteraturgenomgång baseras huvudsakligen på primära analyser från RCT:er, det vill säga intention-to-screen analys med avseende på primärt utfallsmått enligt studieprotokoll och på förhand bestämd tidpunkt för rapportering. Dessa besvarar därmed följande fråga: Finns det en effekt på utfallsmåttet (A. Död i prostatacancer/ B. Metastatisk prostatacancer/ C. Prostatacancerincidens) i förhållande till osystematisk PSA-testning?

Sekundära analyserna ingår även, där har annan metodik använts (t.ex. justering för icke-deltagande, annan statistik metod), kvantifiering av effekt vid längre uppföljningstid har gjorts samt värdering av screeningeffekten jämfört med ingen PSA-testning (jämförelser med historiska kontrollgrupper, före "PSA-eran"). Litteraturgenomgången och kvalitetsbedömningen avser frågeställningarna i PICO om huruvida screening för prostatacancer med PSA-prov jämfört med en kontrollgrupp utan organiserad screening, men med varierande omfattning av individualiserad PSA-testning, kan påverka risken för A. "Död i prostatacancer" och "B. Metastatisk prostatacancer". Negativa konsekvenser värderas i form av "C. Prostatacancerincidens).

De tre effektmåtten "Number Needed to Invite" (NNI), "Number Needed to Screen" (NNS) samt "Number Needed to Diagnose" (NND) för att förhindra ett dödsfall i prostatacancer ingår i denna resultatredovisning. Dessa är derivat av död i prostatacancer och prostatacancerincidens. Både NNI och NNS beräknas genom inversen av den absoluta riskminskningen i prostatacancerdöd mellan screeninggrupp och kontrollgrupp ($1/ARR$). NND beräknas genom att NNI multipliceras med "excess incidens", d.v.s. den absoluta skillnaden i incidens mellan screeninggruppen och kontrollgruppen. NNI (eller NNS) och NND är tidsberoende mått och anges därför alltid vid en specifik **tidpunkt (T)**.

Notera att utfallsmåttet "livskvalitet" inte ingår som ett separat utfallsmått i detta underlag. Detta beror på att livskvalitet, beräknat som **kvalitetsjusterade levnadsår (quality-adjusted life-years, QALY)**, baseras på datasimuleringsstudier som inte kan evidensgraderas enligt GRADE eftersom de har låg validitet och bristande precision [23, 24]. Dessa studier omnämns förvisso i detta vetenskapliga underlag eftersom de även redovisar projicerad livstidsrisk för prostatacancer, metastatisk prostatacancer och död i prostatacancer – men modelleringsstudierna ingår alltså inte i evidensgraderingen.

Denna litteraturgenomgång omfattar inte heller frågeställningar som rör exempelvis ålder vid start och stopp för PSA-testning, screeningintervallens längd, åtgärdsgräns för prostatabiopsi, eller sådana screeningalgoritmer som tar hänsyn till individers olika risk (t.ex. ålder, etnicitet, ärftlighet, PSA-nivå o.s.v.). Fokus i litteraturgenomgången ligger i stället på den europeiska multinationella studien ERSPC samt på Göteborgsstudien, vilka värderar effekten av populationsbaserad screening som motsvarar svenska förhållanden.

ERSPC är en multicenterstudie med 8 europeiska länder: Nederländerna, Belgien, Sverige, Finland, Italien, Spanien, Schweiz och Frankrike (Frankrike exkluderades dock från analysen av prostatacancerdödlighet på grund av alltför kort uppföljningstid, vilket var ett på förhand bestämt kvalitetskriterium i ERSPC).

Åldersgruppen 55–69 år är "kärngruppen" i ERSPC. Män från Göteborgsstudien i denna åldersgrupp (55–64) ingår i rapporterna från ERSPC, medan män mellan 50 och 54 års ålder vid randomisering inte gör det. Göteborgsstudien (män 50–64) startade år 1994 som en separat studie från ERSPC med enskild statistisk styrkeberäkning samt separat studieprotokoll och var från början inte planerad som en delstudie i ERSPC. Göteborg gick år 1996 med i ERSPC, d.v.s. män 55–69 år inkluderades. Total 59 procent av männen i Göteborgsstudien ingår således i ERSPC, men männen i Göteborgsstudien utgör endast 7 procent av hela ERSPC.

Publikationer från de enskilda centra i ERSPC (Nederländerna, Finland, Spanien) redovisas i denna bilaga. Dessa ingår däremot inte i evidensgraderingen, eftersom ERSPC:s statistiska styrka för utfallet prostatacancerdöd var beräknad för en gemensam analys av alla centra. Dessa subgruppsanalyser från olika länder har dessutom lägre överförbarhet till svenska förhållanden än analyser som är baserade på hela ERSPC.

Förteckning över granskade publikationer

Författare, år	Studie	Studiedesign	Uppföljningstid	Inkluderad i underlaget från 2014	Inkluderad i underlaget från 2017	Anledning till exklusion
Ilic, 2014 [27]	Cochrane review	SÖ-MA	-	Ja	Nej	Hög risk för bias då heterogena studier poolas (t.ex. ERSPC + PLCO), beslut att i stället redovisa primära analyser från de ingående RCT:s.
Djulbegovic, 2010 [2]	Systematisk översikt	SÖ-MA	-	Ja	Nej	Samma som ovan.
Hugosson, 2010 [10]	Göteborgsstudien	RCT	14 år	Ja	Ja	-
Schröder, 2012a [9]	ERSPC	RCT	11 år	Ja	Ja	-
Schröder, 2009 [11]	ERSPC	RCT	9 år	Ja	Ja	-
Heijnsdijk, 2012 [24]	ERSPC	Modellering	Livstidshorisont	Ja	Ja	-
Wever, 2012 [23]	ERSPC	Modellering	Livstidshorisont	Ja	Ja	-
Andriole, 2012, [28]	PLCO	RCT	13 år	Ja	Nej	Exkluderad. Bland annat på grund av låg andel män med PSA-värde över åtgärdsgränsen som genomgick biopsi och mycket hög andel PSA-testade män i kontrollgruppen.
Andriole, 2009 [29]	PLCO	RCT	9 år	Ja	Nej	Se kommentar ovan, samma studie med kortare uppföljning.
Sandblom, 2011 [30]	Norrköping	RCT	20 år	Ja	Nej	Hög risk för bias. Inaktuella diagnostiska metoder.
Labrie, 2004 [31]	Quebec	RCT	8 år	Ja	Nej	Exkluderad p.g.a. hög risk för bias och mycket låg andel deltagande män.
Crawford, 2011 [32]	PLCO	RCT	10 år	Ja	Nej	Subgruppsanalys. Hypotesen formulerad "post hoc". Inte applicerbar för populationsbaserad screening.
Kerkhof, 2010 [33]	ERSPC Nederländerna	RCT	9 år	Ja	Nej	Subgruppsanalys. Medelhög risk för bias samt är en sekundär analys från ett delcentrum av ERSPC gällande

Författare, år	Studie	Studiedesign	Uppföljningstid	Inkluderad i underlaget från 2014	Inkluderad i underlaget från 2017	Anledning till exklusion
						metastatisk sjukdom (ej primärt utfallsmått).
Roobol, 2009 [21]	ERSPC	RCT	9 år	Ja	Ja	Sekundär analys med justering för icke-deltagande i ERSPC.
Aus, 2007 [14]	Göteborgsstudien	RCT	10 år	Ja	Ja	-
Schröder, 2012b [13]	ERSPC	RCT	12 år	Ja	Ja	-
Draisma, 2003 [34]	ERSPC Nederländerna	Modellering	-	Ja	Nej	Ej primärt utfallsmått i PICO ("lead time") citeras i text med referens i stället.
Schröder, 2014 [12]	ERSPC	RCT	13 år	-	Ja (ny)	-
Buzzoni, 2015 [19]	ERSPC	RCT	13 år	-	Ja (ny)	-
Arnsrud Godtman, 2015 [25]	Göteborgsstudien	RCT mot historisk kontroll före PSA-eran	18 år	-	Ja (ny)	-
Carlsson, 2015 [26]	Göteborgsstudien	RCT mot historisk kontroll i Malmö	17 år	-	Ja (ny)	-
Auvinen, 2016 [20]	ERSPC	RCT	13 år	-	Ja (ny)	-
Kilpelainen, 2013 [15]	ERSPC Finland (delcentrum)	RCT	12 år	-	Ja (ny)	-
Kilpelainen, 2015 [16]	ERSPC Finland (delcentrum)	RCT	15 år	-	Ja (ny)	-
Roobol, 2013 [17]	ERSPC Nederländerna (delcentrum)	RCT	13 år	-	Ja (ny)	-
Bokhorst, 2014 [22]	ERSPC Nederländerna (delcentrum)	RCT	13 år	-	Ja (ny)	-
Lujan, 2014 [18]	ERSPC Spanien (delcentrum)	RCT	15 år	-	Ja (ny)	-
Rahal, 2016 [5]	Systematisk översikt	SÖ-MA	11–14 år	-	Ja (ny)	-

Tabellering av inkluderade publikationer

PICO	Effektmått	Studier
1	A – Död i prostatacancer (primärt utfallsmått)	Schröder 2009; Roobol 2009; Hugosson, 2010; Wever, 2012; Heijnsdijk, 2012; Schröder 2012a; Schröder, 2014; Kilpelainen 2013; Roobol 2013; Bokhorst 2014; Lujan 2014; Kilpelainen 2015; Arnsrud Godtman, 2015; Carlsson, 2015; Auvinen, 2016; Rahal, 2016
2	B – Metastatisk prostatacancer	Aus, 2007; Hugosson, 2010; Schröder, 2012b; Buzzoni, 2015; Carlsson, 2015
3	C – Prostatacancerincidens	Hugosson, 2010; Schröder, 2014; Arnsrud Godtman, 2015; Carlsson, 2015; Auvinen, 2016

Författare, år	Studie	Uppföljningstid (UF)	Population	Åtgärd i interventionsgrupp (I) och kontrollgrupp (K)	Effektmått A: Död i prostatacancer (primärt utfallsmått) RR, ARR och/eller kumulativ incidens samt NNI eller NNS	Effektmått B: Meta-statisk prostatacancer	Effektmått C: Prostatacancerincidens samt NND	Risk för systematiska fel (bias) (låg, medelhög, hög)	Kommentar
Schröder, 2009 [11]	ERSPC	9 år	N = 162 387 män, 55–69 år	I: N = 72 890 erbjöds PSA-prov (de flesta centra) med 4 års intervall (Sverige 2 år, Belgien 4–7 år) 76 % deltagar-	RR: 0,80 (95 % CI 0,65, 0,98, p = 0,04) ARR: 0,71 dödsfall i prostatacancer per 1 000 män	-	Kumulativ incidens I: 8,2 % prostatacancerfall (5 990 av 72 890 män) K: 4,8 % (4 307 av 89 353 män)	Låg	- Något olika protokoll i olika delcentra (till exempel gällande screeningsintervall och tröskel för biopsi). - Skillnaden i prostatacancerdödlighet var större i den svenska screeningstudien (Göteborg) än i de övriga deltagande enheterna i ERSPC –

Författare, år	Studie	Uppföljningstid (UF)	Population	Åtgärd i interventionsgrupp (I) och kontrollgrupp (K)	Effektmaßt A: Död i prostatacancer (primärt utfallsmått) RR, ARR och/eller kumulativ incidens samt NNI eller NNS	Effektmaßt B: Meta-statisk prostatacancer	Effektmaßt C: Prostatacancerincidens samt NND	Risk för systematiska fel (bias) (låg, medelhög, hög)	Kommentar
				<p>frekvens (65–90 %)</p> <p>Biopsitröskel : PSA \geq3 ng/ml; 86 % biopserade (65–90 %)</p> <p>K: N = 89 353 män, inte erbjudna PSA-prov</p>	<p>NNI: 1410 (95 % CI 1142, 1721)</p>		<p>NND: 48</p>		<p>d.v.s. störst minskning av RR i prostatacancer mellan I och K.</p> <p>Tänkbara förklaringar inkluderar: tätare intervall, tidigare startålder, lägre PSA-gräns för biopsi, högre bakgrundsprostatacancer-dödlighet i populationen samt slumpmässig variation.</p>
Roobol, 2009 [21]	ERSPC*	9 år	Se ovan	Se ovan	<p>RR: 0,80 (95 % CI 0,68, 0,96) efter justering för icke-deltagande</p> <p>RR: 0,69 (95 % CI, 0,51, 0,92) respektive 0,71 (95 % CI, 0,55, 0,93) efter justering för icke-deltagande och kontamination</p>	-	-	Låg	<p>Se ovan.</p> <p>*Studien baseras på samma population som Schröder, 2009, men justerar för icke-deltagande och kontamination = PSA-testning i kontrollgruppen.</p>

Författare, år	Studie	Uppföljningstid (UF)	Population	Åtgärd i interventionsgrupp (I) och kontrollgrupp (K)	Effekt­mått A: Död i prostatacancer (primärt utfallsmått) RR, ARR och/eller kumulativ incidens samt NNI eller NNS	Effekt­mått B: Meta­statisk prostatacancer	Effekt­mått C: Prostatacancer­incidens samt NND	Risk för systematiska fel (bias) (låg, medelhög, hög)	Kommentar
					enligt två olika definitioner				
Schröder, 2012a [9]	ERSPC	11 år	N = 162 388 män, 55–69 år	I: N = 72 891 erbjöds PSA-prov med 4 års intervall K: N = 89 352 erbjöds <u>inte</u> PSA-prov	RR: 0,79 (95 % CI 0,68, 0,91, p = 0,001) ARR: 1,07 dödsfall i prostatacancer per 1 000 män I: 0,4 % K: 0,5 % NNI: 1 055	-	RR: 1,63 (95 % CI 1,57, 1,69) IRD: 3,71 prostatacancerfall per 1 000 personår (95 % CI, 3,44, 3,99) I: 9,6 % K: 6,0 % NND: 37	Låg	Se ovan.
Schröder, 2014 [12]	ERSPC	13 år	N = 162 388 män, 55–69 år	I: N = 72 891 erbjöds PSA-prov med 4 års intervall i de flesta centra (Sverige 2 år, Belgien 4–7 år) 83 % deltagarfrekvens (74–100 %) medel 2,3 screeningtest	RR: 0,79 (95 % CI 0,69, 0,91, p = 0,001) ARR: 1,28 dödsfall i prostatacancer per 1 000 män I: 0,4 % K: 0,5 % NNI: 781 (95 % CI 490–1 929)	-	RR: 1,57 (95 % CI 1,51, 1,62) I: 9,55 per 1 000 personår K: 6,23 per 1 000 personår NND: 27 (17–66)	Låg	Se ovan.

Författare, år	Studie	Uppföljningstid (UF)	Population	Åtgärd i interventionsgrupp (I) och kontrollgrupp (K)	Effektmaßt A: Död i prostatacancer (primärt utfallsmått) RR, ARR och/eller kumulativ incidens samt NNI eller NNS	Effektmaßt B: Meta-statisk prostatacancer	Effektmaßt C: Prostatacancerincidens samt NND	Risk för systematiska fel (bias) (låg, medelhög, hög)	Kommentar
				86 % biopserades (71–91 %) K: N = 89 352 erbjöds <u>inte</u> PSA-prov					
Hugosson, 2010 [10]	Göteborg	14 år	N = 19 904 män, 50–64 år	I: N = 9 952 män erbjöds PSA-prov vartannat år 76 % deltagarfrekvens 93 % biopserade Biopsitröskel : 3,4 ng/ml mellan 1995–1998 2,9 ng/ml mellan 1999–2004 2,5 ng/ml mellan 2005–2015	RR: 0,56 (95 % CI 0,39, 0,82, p = 0,002) ARR: 0,40 % (95 % CI 0,17, 0,64 %) I: 0,50 %	Antalet män med avancerad prostatacancer (metastaser eller PSA >100 ng/ml) efter 14 år var färre i I än i K (46 mot 87 män, p = 0,0003)	HR: 1,64 (95 % CI 1,5, 1,8, p <0,0001) I: 12,7 % K: 8,2 %	Låg	- 11 852 män 55–64 år (59 % av deltagarna) ingår i ERSPC (7 % av ERSPC). - 11 % hade PSA över biopsitröskeln och 2,5 % cancer i första omgången. En tredjedel av screenade män fick förhöjt PSA någon gång och biopserades. - Grad av kontamination i K inte mätt (estimerad till 3 % i vid studiestart). - Sextantbiopsi användes från 1995–2009 (ej standard idag), därefter tio biopsier.

Författare, år	Studie	Uppföljningstid (UF)	Population	Åtgärd i interventionsgrupp (I) och kontrollgrupp (K)	Effektmått A: Död i prostatacancer (primärt utfallsmått) RR, ARR och/eller kumulativ incidens samt NNI eller NNS	Effektmått B: Meta-statisk prostatacancer	Effektmått C: Prostatacancerincidens samt NND	Risk för systematiska fel (bias) (låg, medelhög, hög)	Kommentar
				K: N = 9 952 inte erbjudna PSA-prov	K: 0,90 % NNI: 293		NND: 12		
Kilpeläinen, 2013 [15]	ERSPC Finland (enskild centeranalys)	12 år	N = 80 144 män, 55, 59, 63 resp. 67 år vid studiestart	I: N = 31 866 män erbjöds PSA-prov med 4 års intervall (3 omgångar). Biopsitruskel : PSA ≥4 ng/ml eller PSA 3,0 till 3,9 ng/ml och avvikande palpationsfynd (1996–1998) eller fritt/totalt PSA ≤16 % (från 1999); 69 % till 71 % deltagarfrekvens; K:	HR: 0,85 (95 % CI 0,69, 1,04, p = 0,10) I: 0,47 % K: 0,55 % HR 0,66 (95 % CI 0,52, 0,84, p <0,001) bland dem som deltog minst 1 gång jämfört med dem som aldrig deltog ARR 0,38 %	-	HR: 1,34 (95 % CI 1,27, 1,40) I: 9,0 % eller 8,8 per 1 000 personår K: 6,9 % eller 6,6 per 1 000 personår	Låg	- Publikation från enskilt center i ERSPC = subgruppsanalys. - Olika prostatacancerdödlighet i kontrollarmen i olika länder, indikerar olika bakgrundsrisik och/eller olika uppföljning från randomisering och diagnos. - Ingen uppskattning av kontamination i kontrollarmen i denna artikel; mindre skillnad i prostatacancerincidens mellan armarna jämfört med ERSPC (HR 1,34 i Finland vid 12 år jämfört med 1,63 vid

Författare, år	Studie	Uppföljningstid (UF)	Population	Åtgärd i interventionsgrupp (I) och kontrollgrupp (K)	Effektmaß A: Död i prostatacancer (primärt utfallsmått) RR, ARR och/eller kumulativ incidens samt NNI eller NNS	Effektmaß B: Meta-statisk prostatacancer	Effektmaß C: Prostatacancerincidens samt NND	Risk för systematiska fel (bias) (låg, medelhög, hög)	Kommentar
				N = 48 278 män inte erbjudna PSA-prov; Randomisering gjordes (I:K) 1:1.5 (31 866 män i interventionsgruppen: 48 278 män i kontrollgruppen)	NNI: 1 199 (95 % CI 546, 6 075)		NND: 25 (95% CI 11, 126)		11 år i ERSPC). (Schröder, 2012a). - Icke-deltagare i I hade en hög risk för prostatacancer-död och stor inverkan på utfallsmåttet.
Kilpelainen, 2015 [16]	ERSPC Finland*	15 år	Se ovan	Se ovan	HR 0,78 (95 % CI 0,64, 0,96) vid 15 år efter justering för icke-deltagande I: 0,76 % K: 0,85 %	-	HR: 1,24 (95 % CI 1,18, 1,30) I: 10,3 % K: 8,5 %	Låg	Se ovan. *analys från enskilt center i ERSPC med justering för icke-deltagande.
Roobol, 2013 [17]	ERSPC Nederländerna*	12,8 år	N = 42 376 män, 55–74 år N = 34 833 män, 55–69 år	I: N = 21 210 män erbjöds PSA-prov med 4 års intervall	- 55–74 år: RR 0,80 (95 % CI 0,65, 0,99, p = 0,042) - 55–69 år: RR 0,68 (95 % CI 0,53, 0,89, p = 0,004); RR: 0,67 (95% CI	-	RR: 1,9	Låg	- Publikation från enskilt center i ERSPC. - ERSPC = subgruppsanalys Sextant biopsi användes under hela studietiden (ej standard idag).

Författare, år	Studie	Uppföljningstid (UF)	Population	Åtgärd i interventionsgrupp (I) och kontrollgrupp (K)	Effekt-mått A: Död i prostata-cancer (primärt utfallsmått) RR, ARR och/eller kumulativ incidens samt NNI eller NNS	Effekt-mått B: Meta-statisk prostata-cancer	Effekt-mått C: Prostata-cancer-incidens samt NND	Risk för systematiska fel (bias) (låg, medelhög, hög)	Kommentar
				<p>Biopsitröskel : PSA \geq3 ng/ml</p> <p>94 % deltagar-frekvens</p> <p>K: N = 21 155 män <u>inte</u> erbjudna PSA-prov</p>	<p>0,51, 0,87, p = 0,003) efter korrigering för icke-deltagande - 70–74 år: RR 1,14 (95 % CI, 0,78, 1,68, p = 0,5)</p> <p>55–69 år: ARR 1,8 per 1 000 män</p> <p>55–74 år: NNI: 565 65–69 år: NNI: 392</p>		<p>Excess incidens (K jämfört I)</p> <p>- 55–74 år: 59/1000 män randomiserade</p> <p>- 55–69 år: 61/1 000</p> <p>55–74 år: NND: 33 65–69: NND: 33</p>		*analys från enskilt center i ERSPC.
Bokhorst, 2014 [22]	ERSPC*	12,8 år	Se ovan	Se ovan	RR: 0,49 (95 % CI 0,27, 0,87, p = 0,015) efter korrigering för icke-deltagande och kontamination	-	I: 12,8 % K: 6,6 %	Låg	Se ovan. * baseras på samma population som Roobol, 2014, men justerar för icke-deltagande och kontamination.

Författare, år	Studie	Uppföljningstid (UF)	Population	Åtgärd i interventionsgrupp (I) och kontrollgrupp (K)	Effektmaß A: Död i prostatacancer (primärt utfallsmaß) RR, ARR och/eller kumulativ incidens samt NNI eller NNS	Effektmaß B: Meta-statisk prostatacancer	Effektmaß C: Prostatacancerincidens samt NND	Risk för systematiska fel (bias) (låg, medelhög, hög)	Kommentar
					I: 4,7 prostatacancerdödsfall per 1 000 män K: 8,1 per 1 000 Skillnad: 3,4				
Lujan, 2014 [18]	ERSPC * Spanien	15 år	N = 4 276, 45–70 år	I: N = 4 276 män erbjöds PSA-prov vart fjärde år (samt tidig återscreening av män med PSA över tröskelvärdet och negativ biopsi) Biopsitröskel ≥ 3 ng/ml K: N = 1 861 <u>inte</u> erbjudna PSA-prov	RR 0,76 (95 % CI 0,22–2,62, $p = 0,67$) I: 0,21 % eller 0,14 prostatacancerdödsfall per 1 000 personår K: 0,27 % eller 0,19 prostatacancerdödsfall per 1 000 personår	-	RR: 1,57 (95 % CI 1,20–2,05) I: 4,78 per 1 000 personår K: 3,05 per 1 000 personår	Hög	- Publikation från enskilt center i ERSPC = subgruppsanalys. - Begränsad studiestorlek och låg prostatacancermortalitet i kontrollgruppen (en fjärdedel av mortaliteten i Göteborgsstudien) som minskar statistiska styrkan att återfinna skillnad i prostatacancerdödlighet mellan studiearmarna (del av större ERSPC) och gör resultaten mindre överförbara till Sverige. - Grad av kontamination i K inte mätt.

Författare, år	Studie	Uppföljningstid (UF)	Population	Åtgärd i interventionsgrupp (I) och kontrollgrupp (K)	Effektmaßt A: Död i prostatacancer (primärt utfallsmått) RR, ARR och/eller kumulativ incidens samt NNI eller NNS	Effektmaßt B: Metastatisk prostatacancer	Effektmaßt C: Prostatacancerincidens samt NND	Risk för systematiska fel (bias) (låg, medelhög, hög)	Kommentar
									- Risk för selektionsbias. - Blindning av bedömare av utfall oklar. * enskild centeranalys.
Schröder, 2012, [13]	ERSPC	12 år	N = 76 813 män, 55–69 år (Nederländerna, Sverige, Finland, Schweiz)	I: N = 36 270 män erbjuds PSA med 2–4 års intervall K: N = 40 543 män <u>inte</u> erbjudna PSA-prov	-	RR: 0,70 (95 % CI 0,60, 0,82, p = 0,001) I: 0,67 % (0,59–0,76) K: 0,86 % (0,88–1,06) ARR: 3,1 per 1 000 män (95 % CI 1,8–4,4 per 1 000 män) (0,31 %)	-	Låg	- Se Schröder, 2014 ovan. - Definition av utfallsmått: Metastatisk prostatacancer vid diagnos samt under uppföljningstiden.
Buzzoni, 2015 [19]	ERSPC	13 år	N = 162 388 män, 55–69 år	I: N = 72 891 män erbjuds PSA	-	IRR: 0,60 (95 % CI 0,52, 0,70)	-	Medelhög	- Stadiefördelning vid diagnos.

Författare, år	Studie	Uppföljningstid (UF)	Population	Åtgärd i interventionsgrupp (I) och kontrollgrupp (K)	Effektmaß A: Död i prostatacancer (primärt utfallsmått) RR, ARR och/eller kumulativ incidens samt NNI eller NNS	Effektmaß B: Meta-statisk prostatacancer	Effektmaß C: Prostatacancerincidens samt NND	Risk för systematiska fel (bias) (låg, medelhög, hög)	Kommentar
				med 2-4 års intervall K: N=89 352 män <u>inte</u> erbjudna PSA-prov		IRD: 3,14 per 1 000 män (95 % CI 3,93, 2,35)			- Definition: M1 och/eller PSA >100 ng/ml vid diagnos. - Svaghet att imputering gjord för data som saknades.
Aus, 2007 [14]	Göteborg	10 år	N = 19 945 män, 50-64 år	I: N = 9 972 män erbjuds PSA vartannat år K: N = 9 973 <u>inte</u> erbjudna PSA-prov	-	RR: 49 % (p = 0,0084) Metastatisk prostatacancer vid diagnos eller PSA >100 ng/ml efter 10 år: I: 24 män K: 47 män	-	Låg	
Arnsrud Godtman, 2015, [25]	Göteborg vs. historisk kontroll	18 år	N = 19 899 män, 50-64 år	I: N = 9 950 män erbjuds PSA-prov vartannat år	RR I:K (ITS) – ingick ej i denna artikel; separat rapport från Göteborg väntas (2017)	-	I: 16 % K: 11 % HK: 6,8 % NND I:K: 9 I:HK: 13	Låg (ITS)/ Medelhög (jämfört)	- Formell ITS ej gjord i denna artikel (ARR, RR).

Författare, år	Studie	Uppföljningstid (UF)	Population	Åtgärd i interventionsgrupp (I) och kontrollgrupp (K)	Effekt-mått A: Död i prostata-cancer (primärt utfallsmått) RR, ARR och/eller kumulativ incidens samt NNI eller NNS	Effekt-mått B: Meta-statisk prostata-cancer	Effekt-mått C: Prostata-cancer-incidens samt NND	Risk för systematiska fel (bias) (låg, medelhög, hög)	Kommentar
				<p>(regelbunden screening)</p> <p>K:N = 9 949 män, kontrollgruppen exponerad för osystematisk screening</p> <p>HK: Historisk kontroll, ingen PSA-screening (förväntat utfall baseras på före PSA (1990–1994)</p> <p>-projicerade risker från svenska populationsregister), N inte angivet</p>	<p>Jämförelse intervention (regelbunden PSA-testning) mot historisk kontroll (inget PSA); RR I:HK: 42 % (95% CI 28–54%); ARR HK-I: 0,72 % (95 % CI 0,50, 0,94 %)</p> <p>Jämförelse-kontroll (osystematisk PSA-testning) mot historisk kontroll (inget PSA) RR K:HK: 12 % (95 % CI -5 %, 26 %) ARR HK-I: 0,20 % (95 % CI -0,06, 0,47 %)</p> <p>Kumulativ prostatacancer död I: 79 prostata-cancerdödfall per 9 950 män (0,98 %);</p>		K:HK: 23	historisk kontroll)	<ul style="list-style-type: none"> - Absolut risk i I och K samt NNI och NND presenteras i artikeln. - Resultaten avspeglar effekten av screening jämfört med ingen PSA-testning (individperspektivet), inte screening jämfört med ingen screening (populationsperspektivet). - Estimerad (förväntad) risk baserat på projicerade data som innebär viss extrapolering med lägre precision. - Grad av osystematisk PSA-testning ej uppmätt i kontrollgruppen, men bedöms vara mycket låg eftersom den huvudsakligen följdes upp före "PSA-eran". - Förbättrad behandling över tid bidrar sannolikt till en del av skillnaden i

Författare, år	Studie	Uppföljningstid (UF)	Population	Åtgärd i interventionsgrupp (I) och kontrollgrupp (K)	Effekt-mått A: Död i prostata-cancer (primärt utfallsmått) RR, ARR och/eller kumulativ incidens samt NNI eller NNS	Effekt-mått B: Meta-statisk prostata-cancer	Effekt-mått C: Prostata-cancer-incidens samt NND	Risk för systematiska fel (bias) (låg, medelhög, hög)	Kommentar
					K: 122 per 9 949 män (1,5 %); HK: (1,7 %)				dödlighet mellan grupperna.
					<p>NNI eller NNS</p> <p>Jämförelse intervention mot kontroll (ITS): I:K 190 (95 % CI 115, 549);</p> <p>Jämförelse intervention mot historisk kontroll: I:HK: 139 (95 % CI 107, 200);</p> <p>Jämförelse kontroll mot historisk kontroll: K:HK: 493 (95 % CI -1 563, 213)</p>				
Carlsson, 2015, [26]	Göteborg vs. Malmö	17 år	N = 7 539 män, 50–55 år Notera start-åldern	I:N = 3 479 män i Göteborg erbjöds PSA-prov vartannat år (regelbunden screening)	<p>IRR 0,29 (95 % CI 0,11, 0,67)</p> <p>ARR: 57 färre dödsfall i prostatacancer per 10 000 män (95 % CI 22, 92)</p>	<p>IRR 0,43 (95 % CI 0,22, 0,79)</p> <p>ARR: 64 färre fall av metastaserad prostata-cancer</p>	<p>IRR: 2,56 (95 % CI 2,18, 3,02)</p> <p>ARR: 872 fler prostata-cancerfall per 10 000 män (95 % CI 723, 1 022)</p>	Medelhög	<p>- Subgruppsanalys för åldrarna 50–54 vid start i Göteborg mot historisk kontroll från Malmö (icke-screenade).</p> <p>- Resultaten avspeglar effekten av screening jämfört med ingen PSA-testning</p>

Författare, år	Studie	Uppföljningstid (UF)	Population	Åtgärd i interventionsgrupp (I) och kontrollgrupp (K)	Effektmaßt A: Död i prostatacancer (primärt utfallsmått) RR, ARR och/eller kumulativ incidens samt NNI eller NNS	Effektmaßt B: Meta-statisk prostatacancer	Effektmaßt C: Prostatacancerincidens samt NND	Risk för systematiska fel (bias) (låg, medelhög, hög)	Kommentar
				HK:N = 4 060 män från före-PSA i Malmö	I: 0,2 % (95 % CI 0,1 %, 0,5 %) HK: 0,8 % (95 % CI 0,6 %, 1,2 %)	per 10 000 män (20, 108) I: 0,5 % (95 % CI 0,3 %, 0,9 %) HK: 1,2 % (95 % CI 0,9 %, 1,6 %)	I: 15 % (95 % CI 13,8 %) HK: 6,3 % (95 % CI 5,5 %, 7,1 %)		(individperspektivet), inte screening jämfört med ingen screening (populationsperspektivet). - Förbättrad behandling över tid bidrar sannolikt till en del av skillnaden i dödlighet mellan grupperna.
					NNI: 176		NND: 16		

Författare, år	Studie	Uppföljningstid (UF)	Population	Åtgärd i interventionsgrupp (I) och kontrollgrupp (K)	Effektmått A: Död i prostatacancer (primärt utfallsmått) RR, ARR och/eller kumulativ incidens samt NNI eller NNS	Effektmått B: Meta-statisk prostatacancer	Effektmått C: Prostatacancerincidens samt NND	Risk för systematiska fel (bias) (låg, medelhög, hög)	Kommentar
Heijnsdijk, 2012 [24]	ERSPC (MISCAN)	Livstidshorisont	N = 162 388 män, 55–69 år	I: 72 952 män erbjöds PSA, här modellerat med årligt intervall K: 89 435 män <u>inte</u> erbjudna PSA-prov	Livstidshorisont: 9 förhindrade dödsfall i prostatacancer per 1 000 män NNS: 98	-	Livstidshorisont: 45 fler män diagnostiserade med prostatacancer per 1 000 män NND: 5	Medelhög	- Modellering där vissa parametrar baseras på antaganden, till exempel tidsduration i olika hälsotillstånd och skattade värden på hälsotillstånden mellan 0 och 1, där värdet 1 är bästa tänkbara hälsa och 0 är värsta tänkbara hälsa eller död. - Man beräknade att 43 % av diagnostiserad cancer var "överdiagnostik". - Antaganden om negativa effekters inverkan på livskvalitet baseras på observationsstudier, värderingen av deras inverkan på QALY är osäker.
Wever, 2012 [23]	ERSPC Nederländerna och Sverige (MISCAN)	Livstidshorisont	N = (ej aktuellt, modelleringsstudie) 50–69 år	I: (N = anges ej), erbjöds PSA, här modellerat med årligt intervall	I genomsnitt 1 månad (0,08 år) förlängd livstid för screenade män.	-	I genomsnitt 1,5 års längre tid som prostatacancerpatient för alla screenade	Medelhög	- Modellering bygger delvis på antaganden, till exempel "utilities" och duration i vissa hälsotillstånd.

Författare, år	Studie	Uppföljningstid (UF)	Population	Åtgärd i interventionsgrupp (I) och kontrollgrupp (K)	Effektmått A: Död i prostatacancer (primärt utfallsmått) RR, ARR och/eller kumulativ incidens samt NNI eller NNS	Effektmått B: Meta-statisk prostatacancer	Effektmått C: Prostatacancerincidens samt NND	Risk för systematiska fel (bias) (låg, medelhög, hög)	Kommentar
				K: <u>inte</u> erbjudna PSA-prov (N=anges ej)	För 1 % av screenade män förlängs livet i genomsnitt 8,1 år		män; 17 % av männen får leva i genomsnitt 8,8 år längre som prostatacancerpatienter		- Man antog också att alla individer som diagnosticerades med prostatacancer genomgick radikal prostatektomi. - Överlevnadsdata i modellen baserade på data från USA.
Auvinen, 2016 [20]	ERSPC	13 år	N = 162 388 män, 55–69 år	I: N = 72 891 män erbjuds PSA med 2–4 års intervall K: N = 89 352 män <u>inte</u> erbjudna PSA-prov	NNS: 200 till 7 000 i de olika centra som deltog i ERSPC Lägst NNI var i den svenska delstudien	-	NND: 12–36 i de olika centra som deltog i ERSPC Lägst NNI var i den svenska delstudien	Medelhög	- Måtten varierar mellan centra. - Variationen beror bland annat på hur utbredd den osystematiska PSA-testningen är.
Rahal, 2016, [5] (sökning: fram till	Systematisk översikt	11–14 år	ERSPC 55–69 år (inkl. Göteborg 55–64 år)	I: PSA (med eller utan rektalpalpation)	Vid 11–14 år: RR 0,78 (95 % CI 0,65, 0,94) NNI: 1 000	-	-	Medelhög	- Medelhög kvalitet: 8 av 11 kriterier enligt AMSTAR, exklusive tillvägagångssätt för studieurval, redovisning av

Författare, år	Studie	Uppföljningstid (UF)	Population	Åtgärd i interventionsgrupp (I) och kontrollgrupp (K)	Effekt-mått A: Död i prostatacancer (primärt utfallsmått) RR, ARR och/eller kumulativ incidens samt NNI eller NNS	Effekt-mått B: Meta-statisk prostatacancer	Effekt-mått C: Prostatacancer-incidens samt NND	Risk för systematiska fel (bias) (låg, medelhög, hög)	Kommentar
mars 2016)			Göteborg 50–54 år	K: Inte erbjudna PSA-prov (men inkluderande opportunistisk testning) Varierande screening-protokoll (v.g. se originalartiklar) - ERSPC: PSA+/- rektalpalpation - Göteborg: PSA					studiekaraktäristika, publikationsbias, och vederbörlig hänsyn ej tagen till de inkluderade studiernas vetenskapliga kvalitet

Ordförklaringar

ARR = Absolut riskreduktion | **CI** = konfidensintervall | **HK** = historisk kontroll | **HR** = Hazard ratio | **I** = interventionsgrupp | **IRD** = "Incidence Rate Difference" | **IRR** = "Incidence Rate Ratio" | **ITS** = "Intention To Screen", d.v.s. jämförelse mellan de randomiserade armarna (interventionsgrupp mot kontrollgrupp) | **I:K** = när interventionsgruppen jämförs mot kontrollgruppen | **I:HK** = när interventionsgruppen jämförs mot historisk kontroll | **K** = kontrollgrupp | **M1** = metastatisk prostatacancer | **RR** = relativ risk | **UF** = uppföljningstid | **K:HK** = Kontrollgruppen jämförs mot historisk kontroll, Number Needed to Invite (NNI) och Number Needed to Screen (NNS) = antal män som behöver inbjudas, respektive screenas, för att förhindra ett dödsfall i prostatacancer inom x år efter tidpunkten för randomisering, respektive påbörjad screening. NNI eller NNS beräknas som 1 dividerat med absoluta riskminskningen i prostatacancermortalitet mellan jämförelsegrupperna. **NND** = "Number Needed to Diagnose", d.v.s. det antal män som behöver diagnosticeras med prostatacancer för att förhindra ett dödsfall i prostatacancer inom X antal år (NND är incidensökningen dividerat med mortalitetsminskningen). **ERSPC-randomiserade män 50–74 år**: här redovisas endast resultat för kärngruppen ("core age group" = 55–69 år) som var den förbestämda åldersgruppen i den på förhand planerade analysen för det primära utfallsmåttet. En del ERSPC-centra använde även rektalpalpation, kvoten mellan fritt/totalt PSA samt i vissa fall även transrektalt ultraljud.

Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Antal deltagare (antal studier) samt referens	Utfall (absolut risk) i <u>kontrollgruppen</u>	Absolut riskskillnad (K-I för prostata-cancerdöd och metastatisk sjukdom; I-K för prostata-cancerincidens) samt NNI, NND och NNO	Relativ risk-reduktion (I:K)	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
A: Död i prostata-cancer vid 9–14 års medianuppföljning (endast RCT) ERSPC: 9, 11, 13 år Göteborg: 14 år	Totalt 5 publikationer baserat på 2 RCT:s N = 162 388, ERSPC (3 studier) [9, 11, 12] (åldrama 55–69) N = 19 904, Göteborg (1 studie) [10] (åldrama 50–64)	Efter median 9 år: (ej redovisat)	0,07 % – NNI: 1 410	0,80	Starkt vetenskapligt underlag, baserat på 2 RCT:s med låg risk för bias (ERSPC & Göteborg) ⊕⊕⊕⊕	-	- Hög överförbarhet för ERSPC respektive mycket hög för Göteborgsstudien. - God överensstämmelse i de 7 centra i ERSPC. - Motsvarar svenska förhållanden. - De RCT:s som är relevanta för svenska förhållanden (ERSPC & Göteborg) har inga brister.
		Efter median 11 år: 0,5 %	0,11 % – NNI: 1 055	0,79			
		Efter median 13 år: 0,5 %	0,13 % – NNI: 781	0,79			
SÖ-MA: 11–14 år	1 metaanalys av medelhög kvalitet från SÖ: N = 161 738 (2 studier) [5] (åldrama 50–69)	Efter 11–14 år	(ej redovisat) – NNI: 1 000	0,78			

A: Död i prostatacancer vid 17–18 års uppföljning (observationsstudier)	Totalt 2 publikationer baserat på 1 RCT och två historiska kontrollgrupper	Efter 17 år: 0,8 %	0,6 % – NNI: 176	0,29	Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○		<ul style="list-style-type: none"> - Viss risk för bias (selektionsbias, "tidsbias") med två populationer från olika tidsepoker (Göteborg, före-PSA-registerdata, före-PSA-Malmö). - En icke PSA-testad kontrollgrupp ger en bättre uppskattning av effekten av screening med PSA jämfört med ingen PSA-testning än de randomiserade screeningstudierna, eftersom det i dessa förekom betydande PSA-testning i kontrollgrupperna. - Lögre precision vid användande av historisk kontroll i Göteborg, före-PSA-projicerade data.
	N = 7 539, Göteborg mot Malmö historisk kontroll (1 studie) [26] (åldrarna 50–55)	Efter 18 år: 1,7 %	0,72 % – NNI: 139	0,58			
B: Metastatisk prostatacancer vid 10–13 års uppföljning (endast RCT)	Totalt 3 studier baserat på 2 RCT				Starkt vetenskapligt underlag, baserat på 2 RCT:s med låg risk för bias (ERSPC & Göteborg) ⊕⊕⊕⊕	-	<ul style="list-style-type: none"> - Metastaserad prostatacancer kan vara undervärderad i kontrollgrupp, d.v.s. effekten falskt låg. - Hög överförbarhet för ERSPC respektive mycket hög för Göteborgsstudien.
	N = 19 945, Göteborg (1 studie) [14]	Efter 10 år: 0,47 %	0,23 %	0,51			
	N = 76 813, ERSPC (1 studie) [13]	Efter 12 år: 0,86 % Efter 13 år: (ej redovisat)	0,31 % 0,31 %	0,70 0,60			
B: Metastatisk prostatacancer vid 17 års uppföljning (observationsstudie)	Totalt 1 studie baserat på 1 RCT och en historisk kontrollgrupp	Efter 17 år: 0,66 %	0,38 %	0,43	Otillräckligt vetenskapligt underlag		<ul style="list-style-type: none"> - Endast 1 studie. - Viss risk för bias (selektionsbias, "tidsbias") med två

	N = 7 539, Göteborg mot Malmö historisk kontroll (1 studie) [26]				⊕○○○	populationer från olika tidsepoker (Göteborg, före-PSA-registerdata, före-PSA-Malmö). - Läggre precision.
C: Prostatacancer- incidens vid 13–14 år (endast RCT)	Totalt 3 studier baserat på 2 RCT N=162 388, ERSPC (2 studier) [12, 20] N=19 904, Göteborg (1 studie)	Efter 9 år: 4,8 % Efter 11 år: 6,0 % Efter 13 år: 6,3 % Efter 14 år: K: 8,2 %	3,4 %; NND: 48 3,6 %; NND: 37 3,3 %; NND: 27; NNO: 16–69 4,5 %; NND: 12	(ej redovisat) 1,63 1,57 1,64	Starkt vetenskapligt underlag, baserat på 2 RCT:s med låg risk för bias (ERSPC, Göteborg) ⊕⊕⊕⊕	- Variation i studiekvalitet mellan olika länder i ERSPC. - Mycket god överförbarhet för Göteborgsstudien. - Excess incidens kan minska med längre uppföljningstid då incidensen i K konvergerar mot den i I.
C: Prostatacancer- incidens vid 17–18 år (observationsstudier)	Totalt 2 studier baserat på 1 RCT och två historiska kontrollgrupper N = 7 539, Göteborg mot Malmö historisk kontroll (1 studie) [26] N = 19 899, Göteborg mot historisk kontroll (1 studie) [25]	Efter 17 år: 6,3 % Efter 18 år: 6,8 %	8,7 %; NND: 16 9,2 %; NND: 13	(ej redovisat) 2,56	Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○	- Risk för bias vid jämförelse med historisk kontroll. Läggre risk för bias med historisk kontroll jämfört kontaminerad kontrollarm. - Excess incidence är större i observations- studier mot HK än K i RCT, p.g.a. längre uppföljningstid och mindre alt. avsaknad av kontamination i HK.

Förkortningar: I = regelbunden screening | K=kontrollgrupp exponerad för osystematisk screening | HK =historisk kontroll = ingen PSA-screening, d.v.s. före PSA-eran | Alla effektmått avser åldersspannet 50–70 år.

Litteratursökning

Dokumentation av informationssökning (Cochrane library) utifrån PICO

Databas: Cochrane library Databasleverantör: Wiley InterScience Datum: 2016-09-16, Uppdatering av sökning 2011-05-05 Ämne: Friska män, 50-70 år - Populationsbaserad screening med PSA-test Ämne: Friska män, >70 år - Populationsbaserad screening med PSA-test			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
1.	MeSH	MeSH descriptor: [Prostatic Neoplasms] explode all trees	3974
2.	MeSH	MeSH descriptor: [Mass Screening] this term only	4678
3.	MeSH	MeSH descriptor: [Prostate-Specific Antigen] explode all trees	1163
4.		1. AND 2. AND 3. AND Publication Year from 2011	38: CDSR/1 DARE/3 HTA/3 Central/29
5.	MeSH	MeSH descriptor: [Survival Analysis] explode all trees	18103
6.	MeSH	MeSH descriptor: [Survival Rate] explode all trees	9422
7.		5. OR 6.	25441
8.		4. AND 7. AND Publication Year from 2011	13: CDSR/0 DARE/0 HTA/0 Central/13
9.	MeSH/ Qualifier	MeSH descriptor: [Prostatic Neoplasms] explode all trees and with qualifier(s); [Mortality - MO]	606
10.		9. AND 2. AND Publication Year from 2011	22: CDSR/1 DARE/2 HTA/0 Central/19
11.	FT/TI, AB, KW	"population-based prostate-cancer screening" or "prostate cancer screening" or "prostate-cancer screening" or "PSA-based screening" or "screening with prostate-specific-antigen" or "serum prostatic specific antigen":ti,ab,kw Publication Year from 2011 (Word variations have been searched)	115: CDSR/1 DARE/1 HTA/3 Central/107
12.		4. OR 8. OR 10. OR 11.	137: CDSR/1 DARE/4 HTA/6 Central/122

Dokumentation av informationssökning (PubMed) utifrån PICO

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2016-09-16			
Ämne: PSA-screening			
Söknr.	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
1.	MeSH	"Prostatic Neoplasms/diagnosis"[Mesh]	55553
2.	FT/SB	(((((prostate neoplasm[tiab] OR prostate neoplasms[tiab] OR prostatic neoplasm[tiab] OR prostatic neoplasms[tiab] OR prostate cancer[tiab] OR prostate cancers[tiab] OR cancer of the prostate[tiab] OR prostatic cancer[tiab] OR prostatic cancers[tiab] OR cancer of prostate[tiab])) OR ((prostate[ti] OR prostatic[ti]) AND (cancer[ti] OR cancers[ti]))) NOT medline[sb])	11926
3.		1. OR 2.	67479
4.	MeSH	"Mass Screening"[Mesh:NoExp] OR "Early Detection of Cancer"[Mesh]	98614
5.	FT/SB	((early detection of prostate cancer[tiab] OR prostate cancer early detection[tiab] OR prostate cancer detection[tiab] OR prostate cancer screening*[tiab] OR screening for prostate cancer[tiab] OR screening[ti] OR screenings[ti])) NOT medline[sb]	13610
6.		4. OR 5.	112224
7.	MeSH	"Prostate-Specific Antigen/blood"[Mesh]	14946
8.	FT/SB	((PSA test*[tiab] OR serum PSA[tiab] OR PSA serum[tiab] OR PSA screening*[tiab] OR PSA concentration*[tiab] OR prostate-specific antigen-based screening*[tiab] OR PSA-based screening[tiab] OR prostate-specific antigen screening[tiab] OR serum prostatic specific antigen[tiab] OR baseline PSA[tiab] OR prostate-specific antigen[ti])) NOT medline[sb]	931
9.		7. OR 8.	15877
10.		3. AND 6. AND 9.	1935
11.	MeSH/PT /SB	"Epidemiologic Studies"[Mesh:NoExp] OR "Cross-Sectional Studies"[Mesh]" OR Cohort Studies"[Mesh] OR "Case-Control Studies"[Mesh] OR "Controlled Before-After Studies"[Mesh] OR "Observational Study" [Publication Type] OR "Controlled Clinical Trial" [Publication Type] OR systematic[sb]	1582186
12.	FT/SB	((case-control[tiab] OR case comparison[tiab] OR case compeer[tiab] OR case base[tiab] OR retrospective[tiab] OR cohort studies[tiab] OR cohort study[tiab] OR concurrent stud*[tiab] OR cohort analy*[tiab] OR cross sectional studies[tiab] OR cross sectional study[tiab] OR incidence[tiab] OR follow up[tiab] OR followup[tiab] OR longitudinal[tiab] OR prospective[tiab] OR observational[tiab] OR randomi*[ti] OR systematic[ti] OR epidemiological stud*[tiab] OR epidemiological method*[tiab] OR comparative studies[tiab] OR comparative study[tiab] OR controlled stud*[tiab] OR clinical study[tiab] OR clinical studies[tiab] OR comparison studies[tiab] OR comparison study[tiab] OR evaluation stud*[tiab] OR multicenter stud*[tiab] OR population based[tiab] OR hospital based[tiab])) NOT medline[sb]	315729
13.		11. OR 12.	1873987
14.		10. AND 13.	447

15.	PT	addresses[pt] OR autobiography[pt] OR biography[pt] OR classical article[pt] OR dictionary[pt] OR directory[pt] OR editorial[pt] OR festschrift[pt] OR historical article[pt] OR interactive tutorial[pt] OR interview[pt] OR lectures[pt] OR legal cases[pt] OR legislation[pt] OR news[pt] OR newspaper article[pt] OR patient education handout[pt] OR personal narratives[pt] OR portraits[pt] OR video-audio media[pt] OR webcasts[pt]	1004222
16.		14. NOT 15. AND Filters: Danish; English; Norwegian; Swedish	411
Död i prostatacancer + screening			
17.	MeSH	Prostatic Neoplasms/mortality"[Mesh]	7584
18.	FT/SB	((prostate neoplasm[tiab] OR prostate neoplasms[tiab] OR prostatic neoplasm[tiab] OR prostatic neoplasms[tiab] OR prostate cancer[tiab] OR prostate cancers[tiab] OR cancer of the prostate[tiab] OR prostatic cancer[tiab] OR prostatic cancers[tiab] OR cancer of prostate[tiab])) AND (death[tiab] OR deaths[tiab] OR mortality[tiab])) NOT medline[sb]	1389
19.		17. OR 18.	8973
20.		6. AND 13. AND 19.	207
21.		20. NOT 15. AND Filters: Danish; English; Norwegian; Swedish	189
Metastatisk prostatacancer + screening			
22.	MeSH	"Neoplasm Metastasis"[Mesh] AND "Prostatic Neoplasms"[Majr]	7237
23.	FT/SB	((prostate neoplasm[tiab] OR prostate neoplasms[tiab] OR prostatic neoplasm[tiab] OR prostatic neoplasms[tiab] OR prostate cancer[tiab] OR prostate cancers[tiab] OR cancer of the prostate[tiab] OR prostatic cancer[tiab] OR prostatic cancers[tiab] OR cancer of prostate[tiab]) AND (metastasis[tiab] OR metastases[tiab] OR metastatic[tiab])) NOT medline[sb]	2656
24.		22. OR 23.	9893
25.		6. AND 13. AND 24.	34
26.		25. NOT 13. AND Danish; English; Norwegian; Swedish	33
NNS, QALY, etc. + prostatacancer + screening			
27.	MeSH	"Models, Theoretical"[Mesh] OR "Cost-Benefit Analysis"[Mesh] OR "Computer Simulation"[Mesh] OR "Quality-Adjusted Life Years"[Mesh]	1547760
28.	FT/SB	((overdetect*[tiab] OR number needed to screen[tiab] OR numbers needed to screen[tiab] OR number needed to treat[tiab] OR numbers needed to treat[tiab] OR quality-adjusted life-year*[tiab] OR QALY[tiab] OR QUALY[tiab] OR model*[ti] OR simulation[tiab])) NOT medline[sb]	112271
29.		27. OR 28	1660031
30.		10. AND 29.	211
31.		30. NOT 13. AND Filters: Danish; English; Norwegian; Swedish	196
32.		16. OR 21. OR 26. OR 31.	655

Referenser till bilagan

1. Ilic, D, Neuberger Molly, M, Djulbegovic, M, Dahm, P. Screening for prostate cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013; (1).
2. Djulbegovic, M, Beyth, RJ, Neuberger, MM, Stoffs, TL, Vieweg, J, Djulbegovic, B, et al. Screening for prostate cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2010; 341:c4543.
3. Lumen, N, Fonteyne, V, De Meerleert, G, Ost, P, Villeirs, G, Mottrie, A, et al. Population screening for prostate cancer: an overview of available studies and meta-analysis. *Int J Urol*. 2012; 19(2):100-8.
4. Lee, YJ, Park, JE, Jeon, BR, Lee, SM, Kim, SY, Lee, YK. Is prostate-specific antigen effective for population screening of prostate cancer? A systematic review. *Ann Lab Med*. 2013; 33(4):233-41.
5. Rahal, AK, Badgett, RG, Hoffman, RM. Screening Coverage Needed to Reduce Mortality from Prostate Cancer: A Living Systematic Review. *PLoS One*. 2016; 11(4):e0153417.
6. Chou, R, Crosswell, JM, Dana, T, Bougatsos, C, Blazina, I, Fu, R, et al. Screening for prostate cancer: a review of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force (Structured abstract). *Annals of Internal Medicine*. 2011; 155(11):762-71.
7. Allan, GM, Chetner, MP, Donnelly, BJ, Hagen, NA, Ross, D, Ruether, JD, et al. Furthering the prostate cancer screening debate (prostate cancer specific mortality and associated risks). *Can Urol Assoc J*. 2011; 5(6):416-21.
8. Robinson, JG, Hodges, EA, Davison, J. Prostate-specific antigen screening: a critical review of current research and guidelines. *J Am Assoc Nurse Pract*. 2014; 26(10):574-81.
9. Schröder, FH, Hugosson, J, Roobol, MJ, Tammela, TL, Ciatto, S, Nelen, V, et al. Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. *The New England journal of medicine*. 2012; 366(11):981-90.
10. Hugosson, J, Carlsson, S, Aus, G, Bergdahl, S, Khatami, A, Lodding, P, et al. Mortality results from the Goteborg randomised population-based prostate-cancer screening trial. *Lancet Oncol*. 2010; 11(8):725-32.
11. Schroder, FH, Hugosson, J, Roobol, MJ, Tammela, TL, Ciatto, S, Nelen, V, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *The New England journal of medicine*. 2009; 360(13):1320-8.
12. Schroder, FH, Hugosson, J, Roobol, MJ, Tammela, TL, Zappa, M, Nelen, V, et al. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet*. 2014; 384(9959):2027-35.
13. Schroder, FH, Hugosson, J, Carlsson, S, Tammela, T, Maattanen, L, Auvinen, A, et al. Screening for prostate cancer decreases the risk of developing metastatic disease: findings from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC). *Eur Urol*. 2012; 62(5):745-52.
14. Aus, G, Bergdahl, S, Lodding, P, Lilja, H, Hugosson, J. Prostate cancer screening decreases the absolute risk of being diagnosed with advanced prostate cancer--results from a prospective, population-based randomized controlled trial. *Eur Urol*. 2007; 51(3):659-64.

15. Kilpelainen, TP, Tammela, TL, Malila, N, Hakama, M, Santti, H, Maattanen, L, et al. Prostate cancer mortality in the Finnish randomized screening trial. *J Natl Cancer Inst.* 2013; 105(10):719-25.
16. Kilpelainen, TP, Tammela, TLJ, Malila, N, Hakama, M, Santti, H, Maattanen, L, et al. The Finnish prostate cancer screening trial: Analyses on the screening failures. *International Journal of Cancer.* 2015; 136(10):2437-43.
17. Roobol, MJ, Kranse, R, Bangma, CH, van Leenders, AG, Blijenberg, BG, van Schaik, RH, et al. Screening for prostate cancer: results of the Rotterdam section of the European randomized study of screening for prostate cancer. *Eur Urol.* 2013; 64(4):530-9.
18. Lujan, M, Paez, A, Angulo, JC, Granados, R, Nevado, M, Torres, GM, et al. Prostate cancer incidence and mortality in the Spanish section of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC). *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2014; 17(2):187-91.
19. Buzzoni, C, Auvinen, A, Roobol, MJ, Carlsson, S, Moss, SM, Puliti, D, et al. Metastatic Prostate Cancer Incidence and Prostate-specific Antigen Testing: New Insights from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *European urology.* 2015; 68(5):885-90.
20. Auvinen, A, Moss, SM, Tammela, TL, Taari, K, Roobol, MJ, Schroder, FH, et al. Absolute Effect of Prostate Cancer Screening: Balance of Benefits and Harms by Center within the European Randomized Study of Prostate Cancer Screening. *Clin Cancer Res.* 2016; 22(1):243-9.
21. Roobol, MJ, Kerkhof, M, Schroder, FH, Cuzick, J, Sasieni, P, Hakama, M, et al. Prostate cancer mortality reduction by prostate-specific antigen-based screening adjusted for nonattendance and contamination in the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC). *Eur Urol.* 2009; 56(4):584-91.
22. Bokhorst, LP, Bangma, CH, van Leenders, GJ, Lous, JJ, Moss, SM, Schroder, FH, et al. Prostate-specific antigen-based prostate cancer screening: reduction of prostate cancer mortality after correction for nonattendance and contamination in the Rotterdam section of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2014; 65(2):329-36.
23. Wever, EM, Hugosson, J, Heijnsdijk, EA, Bangma, CH, Draisma, G, de Koning, HJ. To be screened or not to be screened? Modeling the consequences of PSA screening for the individual. *Br J Cancer.* 2012; 107(5):778-84.
24. Heijnsdijk, EA, Wever, EM, Auvinen, A, Hugosson, J, Ciatto, S, Nelen, V, et al. Quality-of-life effects of prostate-specific antigen screening. *The New England journal of medicine.* 2012; 367(7):595-605.
25. Arnsrud Godtman, R, Holmberg, E, Lilja, H, Stranne, J, Hugosson, J. Opportunistic Testing Versus Organized Prostate-specific Antigen Screening: Outcome After 18 Years in the Goteborg Randomized Population-based Prostate Cancer Screening Trial. *European urology.* 2015; 68(3 // 11 0598 *National Cancer Institute* // 11 0624 *National Cancer Institute* // NIHR (NIHR) *National Cancer Institute* // P50-CA92629 (NCI) *National Cancer Institute* // R01CA160816 (NCI) *National Cancer Institute* // (PCF) *National Cancer Institute*):354-60.
26. Carlsson, S, Assel, M, Ulmert, D, Gerdtsson, A, Hugosson, J, Vickers, A, et al. Screening for Prostate Cancer Starting at Age 50–54 Years. A Population-based Cohort Study. *Eur Urol.* 2016.

27. Ilic, D. Screening for prostate cancer: reflecting on the quality of evidence from the ERSPC and PLCO studies. *Recent Results Cancer Res.* 2014; 202:65-71.
28. Andriole, GL, Crawford, ED, Grubb, RL, 3rd, Buys, SS, Chia, D, Church, TR, et al. Prostate cancer screening in the randomized Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial: mortality results after 13 years of follow-up. *J Natl Cancer Inst.* 2012; 104(2):125-32.
29. Andriole, GL, Crawford, ED, Grubb, RL, 3rd, Buys, SS, Chia, D, Church, TR, et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *The New England journal of medicine.* 2009; 360(13):1310-9.
30. Sandblom, G, Varenhorst, E, Rosell, J, Lofman, O, Carlsson, P. Randomised prostate cancer screening trial: 20 year follow-up. *BMJ.* 2011; 342:d1539.
31. Labrie, F, Candas, B, Cusan, L, Gomez, JL, Belanger, A, Brousseau, G, et al. Screening decreases prostate cancer mortality: 11-year follow-up of the 1988 Quebec prospective randomized controlled trial. *Prostate.* 2004; 59(3):311-8.
32. Crawford, ED, Grubb, R, 3rd, Black, A, Andriole, GL, Jr., Chen, MH, Izmirlian, G, et al. Comorbidity and mortality results from a randomized prostate cancer screening trial. *J Clin Oncol.* 2011; 29(4):355-61.
33. Kerkhof, M, Roobol, MJ, Cuzick, J, Sasieni, P, Roemeling, S, Schroder, FH, et al. Effect of the correction for noncompliance and contamination on the estimated reduction of metastatic prostate cancer within a randomized screening trial (ERSPC section Rotterdam). *Int J Cancer.* 2010; 127(11):2639-44.
34. Draisma, G, Boer, R, Otto, SJ, van der Crujisen, IW, Damhuis, RA, Schroder, FH, et al. Lead times and overdetection due to prostate-specific antigen screening: estimates from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2003; 95(12):868-78.