

Screening – en balansgång mellan fördelar och nackdelar

Att screena eller inte screena för prostatacancer är ännu en het fråga. Å ena sidan kan screening ge minskad dödlighet i sjukdomen, å andra sidan finns risken för överbehandling. Än så länge är det upp till varje enskild man att själv ta ställning.

JONAS HUGOSSON, professor i urologi, överläkare
jonas@urol.se
SIGRID CARLSSON, leg läkare, med dr, post doc, Memorial

Sloan-Kettering Cancer Center, New York, USA; båda, enheten för urologi, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg

Screening för prostatacancer med blodprovet prostataspecifikt antigen (PSA) har under de senaste två, tre årtiondena varit föremål för debatt. I denna artikel diskuteras screeningens fördelar och nackdelar.

WHO har definierat kriterier för screening

Screening har av WHO definierats som »användning av enkla test i en frisk befolkning, för att identifiera individer som har en sjukdom, men som ännu inte har symtom« [1]. Förutom screeningprogram för nyfödda och barn har vi i Sverige screeningprogram för cervixcancer samt bröstcancer med mammografi. Screening för kolorektalcancer och bukaortaaneurysm pågår i delar av landet, men inte på nationell basis. Frågan om införande av screeningprogram för prostatacancer fortsätter att diskuteras.

Redan 1968 identifierade Wilson och Jungner på uppdrag av WHO tio kriterier som ska vara uppfyllda innan screening för en sjukdom kan införas (Fakta 1) [2]. När det gäller screening för prostatacancer kan man säga att flertalet av dessa kriterier i dag kan anses uppfyllda. Några av kriterierna förtydligas här för kommenteras närmare.

Det första kriteriet, att sjukdomen ska utgöra ett stort hälsoproblem, är en av de viktigaste drivkrafterna för att införa ett screeningprogram. Prostatacancer är mannens vanligaste cancerform. I dag avlider årligen cirka 2 500 män av prostatacancer, och sjukdomen har under de senaste tio åren utgjort mellan 5 och 6 procent av samtliga dödsorsaker hos svenska män [3]. Detta kan jämföras med de cirka 500 individer som dör i trafiken varje år, de cirka 1 500 kvinnor som årligen avlider i bröstcancer och de cirka 150 dödsfallen i cervixcancer. Även om många dödsfall i prostatacancer sker i hög ålder, är livskvaliteten låg under den sista levnadstiden (månader till

■ fakta 1. WHO:s kriterier för screening

Kriterier för att införa screening, enligt WHO (Wilson och Jungner 1968 [2])

- Sjukdomen ska utgöra ett viktigt hälsoproblem.
- Det ska finnas en accepterad behandling för patienter med igenkännbar sjukdom.
- Resurser för diagnostik och behandling ska finnas tillgängliga.
- Det ska finnas en igenkännbar latent eller tidig symptomgivande fas av sjukdomen.
- Det ska finnas ett lämpligt test eller en undersökningsmetod.
- Testet ska vara acceptabelt för befolkningen.
- Sjukdomens naturalförlopp inklusive utveckling från latent till manifest sjukdom ska vara känd.
- Det ska finnas en policy angående vilka som ska behandlas som patienter.
- Kostnaden för att hitta ett fall (inkluderande diagnos och behandling) ska vara ekonomiskt balanserad i relation till möjliga utgifter för sjukvården i stort.
- Sökandet efter fall av sjukdomen ska vara en kontinuerlig process och inte ett »en gång för allan«-projekt.

är), vilket gör att det kan anses motiverat att förhindra såväl lidande som död i prostatacancer hos äldre män.

Ett annat skäl som talar för införandet av screening är det faktum att prostatacancer ger symtom sent i förloppet, och när detta sker är tumören sällan tillgänglig för kurativ behandling. De tumörer som hittas tidigt och är tillgängliga för bot utanför screeningprogram upptäcks vanligen hos män som utreds till följd av vattenkastningsbesvär. Dessa män har dock ytterst sällan sina symtom på grund av prostatacancer utan på grund av samtidig godartad prostataförstoring eller annan orsak.

För att kunna öka antalet män som botas från potentiellt dödlig prostatacancer behövs således tidig diagnostik i någon form.

Tidig behandling lönsam – i alla stadier av sjukdomen

Även om ingen behandling saknar biverkningar förefaller tidig behandling, i alla stadier av sjukdomen, vara lönsam: för lokaliserad, för lokalt avancerad och för metastaserad sjukdom. Den i New England Journal of Medicine nyligen publicerade tredje uppföljningen av SPCG-4 (Scandinavian Prostate Cancer Group Study 4), som jämfört män med lokaliserad sjukdom randomiserade till radikal prostatektomi eller

■ sammanfattat

Denna artikel sammanfattar det aktuella kunskapsläget kring screening för prostatacancer med prostataspecifikt antigen (PSA).

Det finns god evidens från randomiserade studier för att screening förhindrar såväl morbiditet som mortalitet i prostatacancer.

Med 14 års uppföljning visade en Göteborgsstudie att PSA-screening var sannolikt att sänka dödlighet i prostatacancer med 44 procent.

Balansen mellan positiva effekter (minskad morbiditet och mortalitet samt tillförsikt) och negativa konsekvenser (oro, överdiagnostik och -behandling, biverkningar som impotens och urininkontinens) är fortfarande inte helt klarlagd.

Vinsterna för en hel population kan skilja sig från vinsterna för den enskilde mannen.

Studier kring livskvalitet och kostnadseffektivitet pågår.

»... PSA-screening har potential att minska dödligheten i prostatacancer.«

symtomstyrd terapi, visar en mortalitetsreduktion såväl totalt som i prostatacancer på 12,8 år (median) till förmån för operation. Behandlingseffekten var signifikant för män <65 år (absolut riskreduktion för död i prostatacancer 9,4 procent; 95 procents konfidensintervall 0,2–18,6; $P=0,008$), och NNT (number needed to treat) för att förhindra 1 dödsfall (total överlevnad) var 7 [4].

Ytterligare en randomiserad skandinavisk studie, SPCG-6, kunde med 7,1 års uppföljning (median) påvisa att endokrin terapi (bikalutamid 150 mg/dag) i tillägg till standardbehandling (strålbehandling, radikal prostatektomi eller aktiv exspektans) hos män med lokalt avancerad sjukdom signifikant minskade såväl risken för progression (hazard-kvot 0,47) och död i prostatacancer (25,5 procent vs 34,9 procent) som total dödlighet (hazard-kvot 0,65) jämfört med endast standardbehandling [5].

SPCG-7 visade 2009 en mortalitetsreduktion till följd av tillägg av strålbehandling till endokrin terapi (3 månaders total androgenblockad följt av kontinuerlig behandling med flutamid) för män med lokalt avancerad eller lokaliserad högriskcancer (T3-tumörer; 78 procent; PSA <70 ng/ml; N0; M0). Efter 7,6 års uppföljning (median) hade den absoluta skillnaden i död i prostatacancer minskat med 12,0 procentenheter (från 23,9 procent för endokrin behandling enbart till 11,9 procent för gruppen av män som fick endokrin terapi plus strålbehandling) [6].

Screeningmetoden accepteras av de flesta patienter

Screeningmetoden för prostatacancer är ett vanligt blodprov, PSA. PSA-provet är ett enkelt, säkert och billigt test som accepteras av de flesta. Den är en av våra mest frekvent använda tumörmarkörer, även om dess nackdelar med bl.a. låg specificitet och falskt positiva test inte gör det till ett idealt test. Det positiva prediktiva värdet (dvs andelen män med positivt test som har sjukdomen) är ca 25 procent [7, 8]. Testet har dock en känslighet att med upprepade testning diagnostisera sjukdom innan symtom uppträder med nära 99 procent [9].

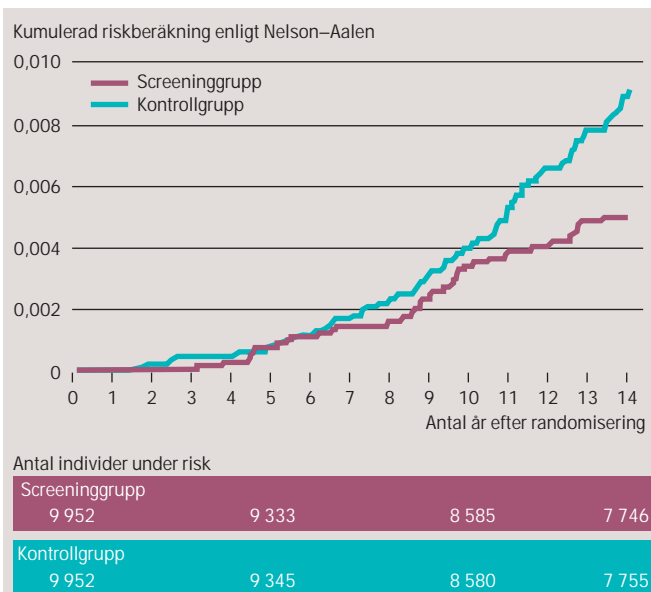
Även om rektalpalpation, transrektalt ultraljud och prostatabiopsier kan betraktas som icke-komfortabla undersökningar av vissa män, accepteras metoden av de flesta [10].

De klassiska Wilson–Jungner-kriterierna har kritiserats; bla berör de inte behovet av randomiserade studier för att kvantifiera effekten av ett screeningprogram. Ett annat problem som inte berörs – och som är särdeles tydligt vid screening för prostatacancer – är risken för överdiagnostik (dvs att finna tumörer som inte ger symtom under mannens livstid eller orsakar död i sjukdomen); hur detta problem ska bedömas ur etisk synvinkel är oklart.

Randomiserade screeningstudier visar PSA:s potential

Vad har vi då för evidens från randomiserade screeningstudier?

Tre tidiga screeningstudier startade 1987–1988: två i Sverige (Stockholm respektive Norrköping) och en i Quebec, Kanada. Stockholmsstudien var designad som endast ett screeningtillfälle (rektalpalpation, transrektalt ultraljud och PSA), och PSA-gränsen för biopsi var satt ganska hög (7–10 ng/ml) [11]. Norrköpingsstudien [12], som var ganska liten, har ifrågasatts huruvida den är en randomiserad studie, eftersom ingen



Figur 1. Kumulativ risk för död i prostatacancer. Källa: Hugosson J, et al [17].

randomisering finns beskriven i originalartikeln [13]; var sjätte man selekterades ur populationsregistret till screening (»kvasirandomisering« [14]). Även Quebec-studien hade metodologiska svagheter [15]. Ingen av de tre studierna kunde efter i median 11 år (Quebec), 13 år (Stockholm) respektive 20 år (Norrköping) påvisa någon skillnad i död i prostatacancer mellan screening och kontroller i intention to screen-analys.

Den europeiska multicenterstudien ERSPC (European randomised study of screening for prostate cancer), som startade 1991 med nära 163 000 män i åldrarna 55–69 år, visade efter 9 års uppföljning en 20-procentig minskning av dödligheten i prostatacancer till förmån för screening (relativ risk 0,80; 95 procents konfidensintervall 0,65–0,98; justerat $P=0,04$) [7]. Justering för icke-deltagande resulterade i en större effekt på 27 procent för dem som screenats [7], och ytterligare justering för kontamination (oorganiserad testning i kontrollgruppen) gav en estimerad reduktion på upp till 31 procent [16].

I juli 2010 kunde vår Göteborgsstudie, som 1995 randomiserade 10 000 män i åldrarna 50–64 år till PSA-screening varannat år och 10 000 män till en kontrollgrupp, påvisa en 44-procentig sänkning av dödligheten i prostatacancer till fördel för screening med 14 års uppföljning (relativ risk 0,56; 95 procents konfidensintervall 0,39–0,82; $P=0,002$). För dem som deltog var effekten större, 56 procent; störst var effekten bland de yngre deltagarna. I absoluta tal var dock minskningen av dödligheten i prostatacancer liten, 0,40 procent, vilket motsvarade att 293 män behövde PSA-testas för att ett dödsfall i prostatacancer skulle undvikas. För varje förhindrat dödsfall hade 12 fler cancerfall diagnostiserats i den screenade gruppen jämfört med kontrollgruppen [17].

En stor amerikansk studie, som startade 1993 (PLCO, Prostate, lung, colorectal and ovarian cancer screening trial) och omfattade ca 77 000 män, kunde inte påvisa någon skillnad mellan screeninggruppen och kontrollgruppen efter 7–10 år, främst på grund av utbredd testning i båda studiearmarna såväl före som under studiens gång, vilket påverkade studiens statistiska styrka (power) i fråga om att återfinna någon skillnad [18].

En subgruppsanalys från PLCO kunde emellertid nyligen visa på sänkt dödlighet i prostatacancer av samma storleks-

»Det första beslutet vid diagnostiserad cancer är således om mannen behöver aktiv behandling eller enbart monitorering.«

ordning som den vi fann i vår Göteborgsstudie. För män med ingen eller minimal komorbiditet var, efter 10 år, den justerade hazard-kvoten för död i prostatacancer 0,56 (95 procents konfidensintervall 0,33–0,95; $P=0,03$) i den amerikanska studien [19]. Även om biverkningarna och tiden en man behöver leva med biverkningar av tidig behandling kan vara betydande, förefaller vinsten av screening vara större för relativt sett yngre män och män utan andra allvarliga sjukdomar.

Vad gäller kunskapsläget i dag, 2011, kan vi konkludera att PSA-screening har potential att minska dödligheten i prostatacancer. För detta har vi evidens från tre stora, välgjorda, randomiserade screeningstudier.

Screening har också negativa effekter

Även om de klassiska Wilson–Jungner-kriterierna fortfarande är erkända instrument, har en syntes av föreslagna screeningkriterier som uppkommit under de senaste 40 åren förslagits av WHO och resulterat i tio modifierade kriterier [20]. Dessa »moderna« kriterier fokuserar på positiva hälsoeffekter som balanseras mot biverkningar och potentiellt negativa aspekter. Vilka är då de potentiellt negativa effekterna?

Psykologiska konsekvenser. Deltagande i screeningundersökningar för prostatacancer kan vara förenat med en viss grad av ångest [21], även om detta oftast är ett övergående fenomen [22–23] som sällan åsamkar skadliga effekter hos männen [24]. Särskilt ångestladdad förefaller väntan på biopsireultatet (PAD) vara [21, 22, 25]. I vår Göteborgsstudie var PSA-screening och vidare utredning med läkarundersökning och prostatabiopsier sällan besvärande ångestfylld, inte heller för män med upprepat förhöjt PSA-värde [26]. Ett normalt PSA-värde, vilket majoriteten av de screenade männen har, kan också minska oro och ångest. En amerikansk studie har visat att 97 procent av screenade män upplever att själva screeningen i sig har ett värde i att ge tillförsikt (reassurance) [27].

Biopsier. Med 14 års uppföljning och screening vartannat år i vår Göteborgsstudie hade en tredjedel av alla män förhöjt PSA någon gång under studietiden, och 93 procent av dessa män

genomgick biopsi vid minst ett tillfälle [17]. Lokalanestesi minskar obehag vid prostatabiopsi, men fortfarande upplever vissa män undersökningen som besvärande. Komplikationer till prostatabiopsier inkluderar hematospermi (vanligt, 37 procent) och makrohematuri i form av övergående blödning från uretra (15 procent). Mer ovanligt är rektalblödning, prostatit, feber och allvarligare sepsis.

Med antibiotikaproylax är frekvensen av svår sjukhus-/intensivvårdskrävande sepsis i dag <1 procent [28]. I en stor multicenterstudie kunde vi inte påvisa någon ökad risk för att biopsitagning skulle vara förenad med dödlig utgång till följd av screening [29]. En klinisk kanadensisk studie visade dock nyligen att sjukhusvård för komplikationer, främst infektionsrelaterade komplikationer efter biopsi, har ökat från 1 till 4 procent de senaste 10 åren [30], vilket förstärker vikten av selektiv inställning till biopsi.

Biverkningar av behandling. De tumörer som hittas vid PSA-screening är till skillnad från kliniskt upptäckta tumörer ofta tidiga och tillgängliga för kurativt syftande behandling. Antalet fall av intervallcancer (dvs tumörer som diagnostiseras på grund av kliniska symtom mellan två screeningomgångar) liksom män som hittas med obotbar cancer är mycket litet vid PSA-screening [9]. Problemet är det motsatta: man hittar många tumörer som är små och med låg malign potential.

Det första beslutet vid diagnostiserad cancer är således om mannen behöver aktiv behandling eller enbart monitorering. Nästan hälften av männen i studien i Göteborg med screeningupptäckt prostatacancer handlades primärt med aktiv monitorering, och majoriteten blev kvar på denna behandling under lång tid [17]. Även aktiv monitorering kan dock innebära obehag för mannen i form av oro och biverkningar relaterade till biopsi, som ofta sker regelbundet med några års mellanrum [31].

Den vanligaste aktiva behandlingen vid screeningupptäckt prostatacancer är radikal prostatektomi. Även om tekniken vid denna behandling förfinats och allvarliga livshotande komplikationer är mycket ovanliga, finns fortfarande en viss risk för inkontinens och framför allt för sexuell dysfunktion. Frekvensen allvarlig inkontinens har angivits till 1–20 procent [28] beroende på hur denna komplikation definieras. Även risken för bestående sexuell dysfunktion varierar kraftigt i litteraturen, mellan 11 och 87 procent [32], även här sannolikt mest beroende på olika patientselektion och olika definitioner på sexuell dysfunktion. Andra biverkningar som

ljumskbräck och anastomosstriktur förekommer, men de kan oftast behandlas utan bestående men [28, 33, 34].

Strålbehandling är också en kurativt syftande behandling som används vid framför allt lokalt utbredd tumör. Vanliga biverkningar är täta urinrängningar och lös och frekvent avföring. Allvarligare störningar i form av anal- och urininkontinens, blödningar från strålcystit och strålproktit, strikturer och fistlar förekommer men är, som tur är, ovanliga.

Överdiagnostik och överbehandling. Vid PSA-screening inför man en latenstid (tid från screeningdiagnos till kliniska symtom) som varierar mycket men som har angivits vara i storleksordningen 5–10 år [35, 36]. När diagnosen tidigareläggs flera år för en ofta långsamväxande cancer hos en patientgrupp där medelåldern är drygt 60 år vid diagnos, ökar självklart risken för överdiagnostik och överbehandling.

Livstidsrisken att drabbas av prostatacancer var i Sverige ca 10 procent före introduktionen av PSA. Om en man screenas mellan 50 och 69 års ålder, är risken att vid 69 års ålder få diagnosen prostatacancer hela 19 procent, vilket sannolikt gör att livstidsrisken blir 20–25 procent om män screenas upp till 70 års ålder. Eftersom livstidsrisken att dö av prostatacancer är 5–6 procent [3], kan man kalkylera att cirka 3 av 4 män som i en screeningsituation får diagnosen prostatacancer skulle dött av annan orsak även om tumören inte behandlats.

Risken att diagnostiseras med prostatacancer vid PSA-screening är kraftigt relaterad till åldern. Hos män i Göteborgsstudien som påbörjade screening vid 50 års ålder blev den kumulerade incidensen vid 60, 65 och 69 år 6,8 procent, 13,3 procent respektive 19,1 procent. Detta innebär givetvis att risken för överdiagnostik och överbehandling ökar snabbt med ökande ålder (ökad cancerdetektion och samtidigt minskad förväntad livslängd). För att minska risken för överbehandling är det således viktigt att äldre män inte okritiskt erbjuds PSA-test. Vilken övre åldersgräns som man ska välja är ännu oklart, men att erbjuda PSA-test till asymtomatiska män över 70 års ålder finns det i dag inget stöd för.

PSA-screening innebär inte bara en risk att behandlas »i onödan« utan man tidigarelägger även behandlingen, vilket gör att män riskerar att få leva med biverkningar av behandlingen i ett antal år innan de får kliniska symtom. Det är också så att biverkningar riskerar en man att få tidigare i livet och tumörsymtom senare. En man får således investera i risken för biverkningar som kan påverka livskvaliteten negativt för att eventuellt senare slippa tumörsymtom och död i tumörsjukdom.

Etiska frågeställningar och filosofiska dilemman

Än har vi inte infört allmän PSA-screening i Sverige, men sk opportunistisk PSA-testning och användning av PSA i den kliniska vardagen har blivit allt vanligare. En svensk studie har nyligen visat att cirka en tredjedel av alla män mellan 50 och 70 år någon gång under senare år hade mätt sitt PSA-värde [37]. Som det är i dag finns dock risken att endast välinformerade och välutbildade män får tillgång till testet, vilket rent av skulle kunna betraktas som osolidariskt. Vem bestämmer över en mans autonomi och självbestämmande, över humaniteten och rätten till liv?

Screening involverar många etiska frågeställningar, och re-

dan innan en man gör ett PSA-test bör han vara medveten om såväl fördelar som nackdelar med testet. När testet väl är gjort är »snöbollen i rullning« med allt vad det kan föra med sig: falskt positivt test, oro, ångest, risker, behandlingar med biverkningar etc. Risken för överdiagnostik skapar också ett etiskt dilemma med latenstid och balansgången mellan fördelar och nackdelar enligt diskussionen ovan. Lever en man lyckligare med högre livskvalitet ovetande om att en cancer växer i hans prostatakörtel (som en dag ger symtom eller som aldrig ger sig till känna)? Eller förhindrar tidig upptäckt samman från lidande och död i sjukdomen?

I sena stadier konsumerar prostatacancer stora sjukvårdskostnader och tar stora resurser i anspråk. Att neka män PSA-screening är att döma en oförutsägbar grupp av individer till en för tidig död – och att erbjuda alla män screening är förknippat med mycket negativa konsekvenser för många män. Vinsterna för en hel population kan skilja sig från utfallet för den enskilde individen.

Amerikansk myndighet avråder från screening

I oktober 2011 utkom den amerikanska myndigheten U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF) med en rapport om evidensen för prostatacancerscreening, och man gav en klar rekommendation mot screening [38]. Genom att ge en »grad D«-rekommendation drog man slutsatsen att »det föreligger viss eller hög osäkerhet att prostatacancerscreening inte har någon nettovinst eller att riskerna överväger nyttan«.

Vi kan samtycka till att det sätt på vilket PSA-screening i dag praktiseras i USA inte är optimalt. Dock anser vi det olyckligt att USPSTF-rapporten innehåller en rad kritiskt felaktiga uppgifter vad gäller sakfrågor, tolkning och statistik [39]. Bland annat drogs slutsatser från studier med inkompleta data. Man sammanvägde också heterogena och metodologiskt svaga studier för att komma till en »medelslutsats«, vilket får betraktas som högst osäkert.

Därtill nämnde man avsaknaden av effekt på totalmortalitet, vilket när det gäller prostatacancerscreening inte är ett valitt effektmått på grund av dess låga statistiska styrka.

Att denna myndighet avråder från PSA-testning kan tyckas förvånande [40]. Socialstyrelsen reviderar för närvarande riktlinjerna för prostatacancerscreening; våra svenska riktlinjer säger i dag att män, efter information om tänkbara fördelar och nackdelar, själva får fatta beslut om PSA-testning. Detta är mer i linje med en »grad C«-rekommendation, vilken föreslagits av vissa författare i en av fyra artiklar i den efterföljande debatten i New England Journal of Medicine [41]. Detta skulle innebära en rekommendation mot »rutinmässigt erbjudande av tjänsten« men samtidigt indikera att »det kan finnas skäl att stödja att tjänsten tillhandahålls den individuella mannen«.

Tiden inte mogen för allmän PSA-screening

Vilka rekommendationer ska vi ge män i dag? Införande av allmän screening för prostatacancer med PSA-testning skulle sannolikt kraftigt minska mortaliteten i prostatacancer men samtidigt öka risken för att många män får en cancerdiagnos, där tumören aldrig kommer att ge upphov till kliniska symtom.

Hur balansen är mellan de positiva effekterna (värdet av tillförsikt samt minskad dödlighet och färre män som behöver hormonbehandling) och de negativa effekterna med överdiagnostik (ökad oro) och överbehandling (biverkningar som sänker livskvaliteten) är fortfarande inte helt klart. Hur denna balans värderas varierar sannolikt mellan olika individer. En del män vill gripa varje halmstrå för att undvika lidande

»Den vanligaste aktiva behandlingen vid screeningupptäckt prostatacancer är radikal prostatektomi.«

och död, medan andra värderar sin nuvarande livskvalitet med potens och kontinens högre.

Välinformerade män bör inte nekas PSA-testning. Tiden är dock inte mogen för att rekommendera allmän PSA-screening. Vi vet ännu inte om vi har resurser inom svensk hälso- och sjukvård att hantera följderna av sådan testning. Vi behöver studier kring livskvalitet och kostnadseffektivitet, vilket pågår bl a inom vår egen forskargrupp och inom ERSPC.

Resultaten av screeningstudier är lovande vad gäller att förhindra såväl morbiditet som mortalitet i sjukdomen.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

- REFERENSER**
4. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Ruutu M, Garmo H, Stark JR, Busch C, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med.* 2011;364(18):1708-17.
 7. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med.* 2009;360(13):1320-8.
 9. Hugosson J, Aus G, Lilja H, Loddning P, Pihl CG, Pileblad EA. Prostate specific antigen based biennial screening is sufficient to detect almost all prostate cancers while still curable. *J Urol.* 2003;169(5):1720-3.
 11. Kjellman A, Akre O, Norming U, Törnblom M, Gustafsson O. 15-year followup of a population based prostate cancer screening study. *J Urol.* 2009;181(4):1615-21; discussion 21.
 12. Sandblom G, Varenhorst E, Rosell J, Löfman O, Carlsson P. Randomised prostate cancer screening trial: 20 year follow-up. *BMJ.* 2011;342:d1539.
 14. Ilic D, O'Connor D, Green S, Wilt TA. Screening for prostate cancer: A Cochrane systematic review. *Cancer Causes Control.* 2007;18(3):279-85.
 15. 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.
 16. Roobol MJ, Kerkhof M, Schröder 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.
 17. Hugosson J, Carlsson S, Aus G, Bergdahl S, Khatami A, Loddning P, et al. Mortality results from the Goteborg randomised population-based prostate-cancer screening trial. *Lancet Oncol.* 2010;11(8):725-32.
 18. Andriole GL, Grubb RL 3rd, Buys SS, Chia D, Church TR, Fouad MN, et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med.* 2009;360(13):1310-9.
 19. 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.
 23. Dale W, Bilir P, Han M, Meltzer DA. The role of anxiety in prostate carcinoma: a structured review of the literature. *Cancer.* 2005;104(3):467-78.
 25. Gustafsson O, Theorell T, Norming U, Perski A, Ohström M, Nyman CRA. Psychological reactions in men screened for prostate cancer. *Br J Urol.* 1995;75(5):631-6.
 26. 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. *Eur J Cancer.* 2007;43(14):2109-16.
 27. Cantor SB, Volk RJ, Cass AR, Gilani J, Spann SJA. Psychological benefits of prostate cancer screening: the role of reassurance. *Health Expect.* 2002;5(2):104-13.
 29. Carlsson SV, Holmberg E, Moss SM, Roobol MJ, Schröder FH, Tammela TL, et al. No excess mortality after prostate biopsy: results from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *BJU Int.* 2011;107(12):1912-7.
 38. Chou R, Croswell 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. *Ann Intern Med.* Epub 4 nov 2011. <http://www.annals.org/content/early/2011/11/04/0003-4819-155-11-201112060-00375?erp>
 39. Carlsson S, Vickers A, Lilja H, Hugosson J. Errors of fact, statistics and interpretation in the USPSTF review on prostate cancer screening. Online comment available at http://www.annals.org/content/early/2011/11/04/0003-4819-155-11-201112060-00375/reply#annintmed_el_127427
 40. Bratt O. Myndighet i USA avråder från screening för prostatacancer. *Läkartidningen.* 2011;108:2362.
 41. McNaughton-Collins MF, Barry MJ. One man at a time – resolving the PSA controversy. *N Engl J Med.* Epub 26 okt 2011. <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMp111894>