

Socialstyrelsens riktlinjer för prostatacancersjukvården

Hälsokontroll med PSA-test – bara för välinformerade män



OLA BRATT, medlem i Socialstyrelsens faktagrupp för prostatacancer; docent, överläkare, urologiska kliniken, Universitetssjukhuset i Lund
ola.bratt@skane.se

JAN-ERIK DAMBER, ordförande i Socialstyrelsens faktagrupp för prostatacancer; professor, överläkare, avdelningen för urologi, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

CHRISTINA KÄRVINGE, enhets-

chef, enheten för nationella riktlinjer, Socialstyrelsen

TORBJÖRN MALM, projektledare, enheten för nationella riktlinjer, Socialstyrelsen

LARS-OLOF HENSJÖ, medicinsk chef, Sjukvårdsrådgivningen SVR AB

ELLEN HYTSTEN, direktör, avdelningen för vård och omsorg, Sveriges Kommuner och Landsting

I de nationella riktlinjer för prostatacancer som publicerades av Socialstyrelsen i april 2007 fastställdes att någon rekommendation om allmän screening för prostatacancer med blodprovet prostataspecifikt antigen (PSA) inte är aktuell på grund av otillräckliga kunskaper om effekterna. Om en man utan symtom eller tecken på prostatacancer själv önskar en riktad hälsokontroll för prostatacancer ska han erbjudas skriftlig och muntlig information om möjliga positiva och negativa effekter samt en individuell värdering av balansen mellan dessa. Först därefter ska PSA-testning genomföras – om mannen fortfarande önskar det. Socialstyrelsens faktagrupp för prostatacancer har tagit fram en kort informationsbroschyr om hälsokontroll med PSA. I denna artikel beskrivs bakgrunden till denna och hur den är tänkt att användas i praktiken.

Problemet »opportunistisk screening«

Socialstyrelsen har under tre år arbetat med att ta fram nationella riktlinjer för de tre cancersjukdomar som har störst prevalens i Sverige: bröstcancer, prostatacancer och kolorektalcancer. Riktlinjerna publicerades i april 2007 [1]. När det gäller ställningstagande till populationsbaserad screening för dessa tre sjukdomar bedömdes det vetenskapliga underlaget för de gynnsamma effekterna av mammografi som mycket gott, och det var följaktligen en åtgärd som rangordnades högt. För test av ockult blod i avföringen (Haemocult) finns det god evidens för att screening kan leda till minskad dödlighet i kolorektalcancer. Sensitiviteten och specificiteten är emellertid lägre än önskvärd. Dessutom är genomförbarheten och kostnaderna i förhållande till nyttan i en befolkning otillräckligt studerade. Rekommendationen blev därför »FoU«, dvs att screening med Haemocult endast ska genomföras inom ramen för kontrollerade forskningsprojekt.

Det vetenskapliga underlaget för bedömning av effekterna av populationsbaserad screening för prostatacancer är ännu osäkrare, och det behövdes ingen lång diskussion innan en helt enig expertgrupp klassificerade även denna åtgärd som »FoU«.

Det var däremot betydligt svårare att avgöra hur man ska förhålla sig till den relativt utbredda, okontrollerade »opportunistiska screeningen« för prostatacancer som redan nu pågår i

den manliga delen av befolkningen. I denna artikel redogör vi för hur man i Socialstyrelsens nationella riktlinjer tänkt sig att sjukvården ska bemöta män som önskar hälsokontroll avseende tidig prostatacancer.

PSA som diagnostiskt test

PSA är ett enzym som produceras av normala epitelceller i prostatakörteln och som utsöndras i sädesvätskan. En mycket liten andel av det PSA som produceras i prostatakörteln läcker ut i blodbanan. Alla prostatasjukdomar kan leda till att detta läckage ökar. I slutet av 1980-talet introducerades analys av PSA i serum som ett diagnostiskt test för prostatacancer. Risken för att en man ska ha behandlingskrävande prostatacancer ökar med stigande S-PSA. Den är mycket liten vid S-PSA under 3 µg/l, som är den vanligaste åtgärdsgränsen. I intervallet 3–10 µg/l påträffar man cancer vid systematiska vävnadsprov hos omkring en tredjedel av männen. Vid S-PSA 10–20 µg/l har över hälften prostatacancer, och vid värden över 50 µg/l har så gott som alla utbredd cancer, om inte blodprovet togs i samband med en akut urinvägsinfektion.

Målet med screening för cancer är att diagnostisera och behandla sjukdomen i så tidigt skede att betydligt fler kan botas än när diagnosen ställs på grund av symtom. När det gäller prostatacancer motsvarar detta ett skede då S-PSA ännu inte stigit över 10 µg/l och helst ännu tidigare. Som nämnts är det vid dessa PSA-nivåer vanligare med godartade sjukdomar (huvudsakligen benign prostatahyperplasi) än med cancer. För att kunna beräkna sensitivitet, specificitet samt positivt och negativt prediktivt värde för ett diagnostiskt test måste man ha kän-

SAMMANFATTAT

I Socialstyrelsens nya riktlinjer anges att allmän screening för prostatacancer endast ska ske inom ramen för kontrollerade forskningsprojekt.

Män som önskar hälsokontroll avseende prostatacancer ska erbjudas skriftlig information om positiva och negativa konsekvenser av PSA-testning samt konsultation med läkare för individuell värdering av balansen mellan dessa.

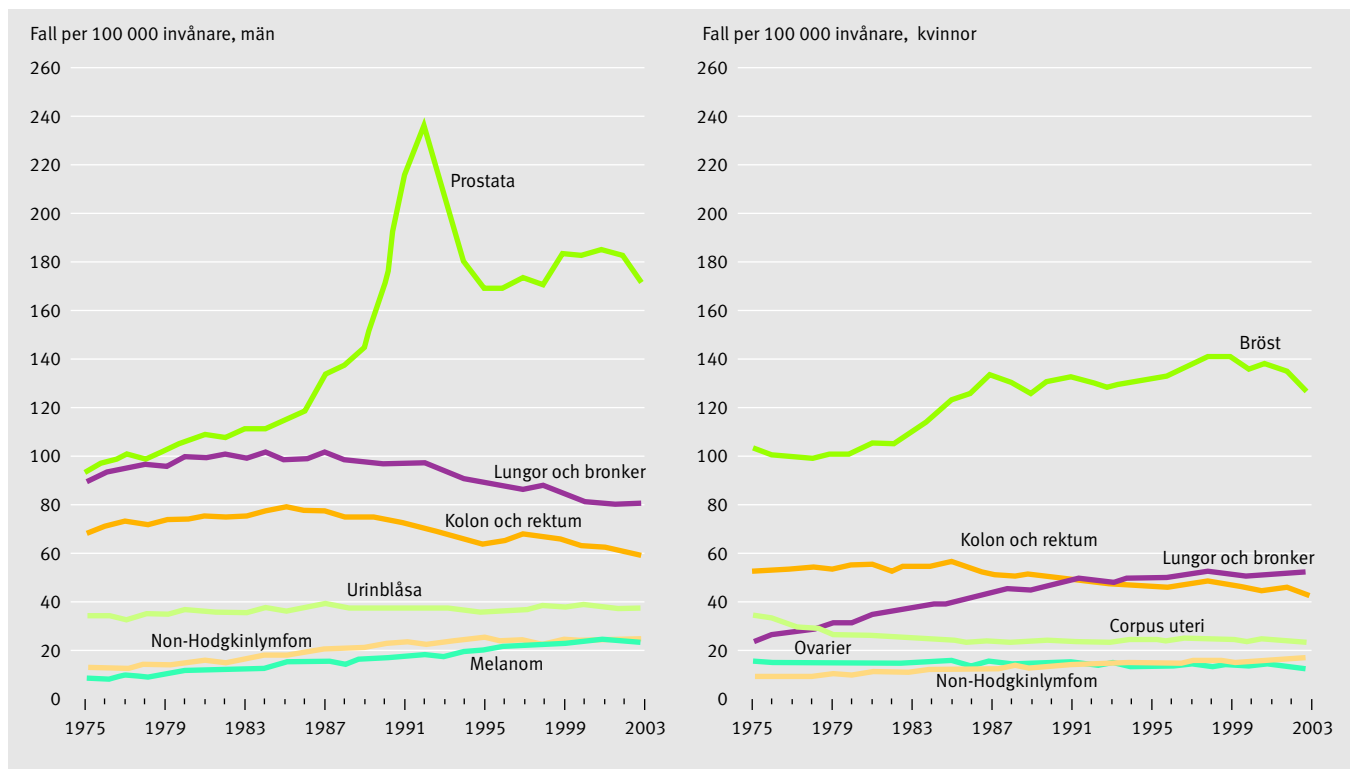
PSA-testning av män som inte fått information och konsultation enligt ovan ska inte utföras annat än vid utredning av symtom/fynd som skulle kunna bero på prostatacancer.

Män med två eller fler nära släktingar med prostatacancer, varav någon diagnostise-

rats före 75 års ålder, har definerats som en högriskgrupp som bör rekommenderas kontakt med urolog eller onkologer för närmare utvärdering av sjukdomsrisik och ställningstagande till regelbunden uppföljning.

En broschyr från Socialstyrelsen med information om hälsokontroll med S-PSA bör finnas på alla vårdcentraler och enheter för företagshälsövård i Sverige och på övriga enheter där män efterfrågar hälsokontroller avseende prostatacancer.

Den som genomför hälsokontroll med PSA-testning är ansvarig för att ge en korrekt information om innebörden av provsvaren.



Figur 1. Utvecklingen av antalet nya fall per år av olika cancerformer i USA. Notera toppen för prostatacancer åren efter att PSA-testning introducerades i slutet av 1980-talet [6]. Publicerad med tillstånd från American Cancer Society.

nedom om det verkliga antalet sjuka i den testade populationen. Detta är inte fallet när det gäller prostatacancer, eftersom systematiska vävnadsprov inte kan utesluta cancer, inte ens efter upprepad provtagning. Dessutom försvåras bedömningen av att mikroskopiska, betydelselösa härddar av prostatacancer är så vanliga bland medelålders och äldre män. Vad vi egentligen skulle vilja ha som nämnare i ekvationerna är antalet män som har en prostatacancer som inom något årtionde skulle utvecklas till en allvarlig sjukdom, men detta är en uppgift som är omöjlig att få.

Baserat på de undersökningar som finns kan ändå vissa uppskattningar göras. Sensitiviteten för att vid upprepad PSA-testning diagnostisera prostatacancer innan den ger symtom är mycket hög, nära 99 procent [2, 3]. Sensitiviteten för att upptäcka en på sikt allvarlig prostatacancer medan den ännu är botbar är betydligt lägre och mycket svår att beräkna. Specificiteten för PSA (hur stor andel av testade friska män som har ett värde under åtgärdsgränsen) är omkring 90 procent. Det positiva prediktiva värdet är 20–30 procent, medan det negativa prediktiva värdet är mycket högt men svårt att beräkna [4].

Fakta om screening för prostatacancer

I en svensk randomiserad studie av screening för prostatacancer med hjälp av rektalpalpation kunde man inte påvisa minskad dödlighet i sjukdomen [5]. En stor andel av diagnostiserad cancer var avancerad och bortom möjlighet för bot.

Något år efter att PSA introducerats som ett diagnostiskt test för prostatacancer påbörjades en utbredd men oorganiserad screening med S-PSA i USA och några enstaka andra länder. Detta fick till följd att incidensen av prostatacancer ökade mycket kraftigt i dessa länder (Figur 1) [6]. Samtidigt som PSA-testning blev utbredd i USA åren kring 1990 började dödligheten i prostatacancer minska där [7]. Kurativt syftande behandling av prostatacancer kan leda till påtagligt minskad dödlighet

i sjukdomen först efter 10–15 år, vilket innebär att den minskade dödligheten under hela 1990-talet måste ha helt andra orsaker än PSA-testning. Minskningen är dessutom lika stor i delstater där PSA-testning varit utbredd som i stater där den varit mer sparsam [8]. Man har också sett en liknande minskning i bl a Storbritannien och Australien, där PSA-testning av symptomfria män nästan inte alls förekom under 1990-talet [7].

Under första halvan av 1990-talet påbörjades såväl i USA som i Europa omfattande randomiserade screeningstudier baserade på PSA-testning. Totalt har mer än 300 000 män mellan 50 och 70 års ålder randomiserats till antingen regelbunden PSA-testning eller kontrollgrupp. Den svenska grenen av studien utförs i Göteborg, där 20 000 män har randomiserats. Eftersom tidig, lokaliserad prostatacancer vanligen har god prognos även utan kurativ behandling måste dessa studier pågå under lång tid för att några skillnader i dödlighet mellan grupperna ska kunna säkerställas. De första resultaten avseende dödlighet kan förväntas mot slutet av 2008, men mer definitiva resultat ligger flera år framåt i tiden.

Redan i dag vet vi att man med PSA-baserad screening upptäcker prostatacancer i ett betydligt tidigare skede än vad man annars skulle ha gjort. I de allra flesta fall är prostatacancer som upptäcks efter regelbunden PSA-testning begränsad inom prostatakapseln och möjlig att bota [3, 9]. Samtidigt vet vi att många av dessa cancer aldrig hade utvecklats till symtomgivande sjukdom, dvs screening leder till överdiagnostik och överbehandling [10, 11].

Överdiagnostik av betydelselös prostatacancer

Prostatakörteln är sannolikt det organ i människokroppen där malign transformation av celler är vanligast. I obduktionsserier har man påvisat små härddar av cancerceller hos män redan i 30-årsåldern [12]. Prevalensen ökar successivt med åldern, och i 80-årsåldern kan prostatacancer påvisas hos hälften av alla

män [12]. Symtomgivande prostatacancer drabbar däremot »endast« omkring en på tio svenska män fram till 85 års ålder [13, 14]. Det är alltså uppenbart att flertalet av de små cancerhärdar som kan påvisas vid mikroskopisk undersökning av prostatakörteln tillväxer oerhört långsamt. Ibland talar man om latent eller kliniskt insignifikant prostatacancer och menar då prostatacancer som inte ger kliniska symtom under mannens livstid.

En fråga som debatteras mycket är hur stor risken är att man vid PSA-baserad screening diagnostiserar och behandlar kliniskt insignifikant prostatacancer. I övre medelåldern, där screening skulle kunna vara aktuell, räknar vi med att en fjärdedel av männen har sådana små cancerhärdar. Från screeningstudien i Göteborg rapporteras att 15 procent av män som PSA-testas varannat år får diagnosen prostatacancer före 70 års ålder [15]. Innan PSA introducerades låg motsvarande andel på 3 procent [13]. Slutsatsen blir att majoriteten av de cancer som diagnostiseras vid PSA-testning av symptomfria män är kliniskt insignifikanta, vilket stämmer väl med beräkningar baserade på den holländska grenen av den europeiska screeningstudien [10]. Problemet är att det är svårt att säga exakt vilka dessa är och vilka som man måste behandla. Detta leder till att även många kliniskt insignifikanta cancer behandlas.

Även prostatacancer som på sikt blir allvarlig är i allmänhet mycket långsamt växande i sina tidiga stadier. I en randomiserad nordisk studie avled 15 procent av patienterna som inte fick kurativt syftande behandling av sin prostatacancer inom tio år [16]. Ytterligare 10 procent utvecklade skelettmetastaser. Man får dock notera att patienter med lågt differentierade tumörer inte ingick i studien. Lågt differentierad cancer har ett klart snabbare förlopp men utgör endast 6 procent av vid diagnosen organbegränsad prostatacancer [17].

Den nordiska studien inkluderade patienter mellan 1989 och 1999, dvs innan PSA-testning av symptomfria män blev vanlig i Norden. Vid PSA-baserad screening upptäckts prostatacancer i genomsnitt tio år innan diagnosen hade ställts utan screening (»lead time«) och prognosen blir därmed automatiskt ännu bättre än i den nämnda nordiska studien [10]. Även män som vid screening får diagnostiserat och behandlat en på sikt allvarlig prostatacancer får alltså behandlingsrelaterade biverkningar under en flera år lång period av sitt liv, då de annars hade varit helt utan symtom från prostatacancer.

Behandling av tidig prostatacancer

Tidig prostatacancer kan behandlas antingen med operation (radikal prostatektomi) eller med olika former av strålbehandling, som ofta kombineras med tidsbegränsad hormonell behandling. Med i dag tillgängliga behandlingsmetoder kan prostatacancer botas endast om den inte metastaserat. Prostatacancer som upptäcks först då patienten fått symtom av sjukdomen är i regel lokalt avancerad och har då gett upphov till åtminstone mikroskopisk metastasering. Patienter med botbar prostatacancer har alltså fått sin diagnos antingen efter att man palperat prostatakörteln och funnit en liten tumör eller vid utredning på grund av PSA-värden över åtgärdsgränsen. I dessa fall räknar man med att omkring tre fjärdedelar av patienterna kan botas.

Eftersom botbar prostatacancer har ett så långsamt förlopp hade prognosen emellertid varit god för dessa patienter även utan botande behandling, och många av dem hade avlidit av andra sjukdomar innan deras prostatacancer hade utvecklats till en allvarlig sjukdom. Kurativt syftande behandling är därför bara aktuell för patienter med 10–15 års förväntad återstående livslängd. I en nordisk studie randomiserades 695 patienter till antingen operation eller enbart observation och senare

symtomlindrande behandling [16]. Efter åtta års medeluppföljning hade i observationsarmen 50 av 348 patienter dött av prostatacancer och 56 av helt andra sjukdomar. Skillnaden i prostatacancerdödligheten var 5,3 procent mellan de båda grupperna efter tio år. Vid behandling av screeningupptäckt prostatacancer kan man räkna med betydligt mindre dödlighet i prostatacancer än i denna studie, både hos dem som opereras och hos dem som inte får botande behandling.

Biverkningar av operation och strålbehandling

Såväl radikal prostatektomi som kurativt syftande strålbehandling leder ofta till bestående bieffekter som kan minska livskvaliteten. Risken är stor för bestående erektionssvikt med båda metoderna, men den varierar mycket beroende på patientens ålder och på tumörutbredningen. Efter operation är lätt urinläckage vid ansträngning inte ovanligt, och någon procent får mer besvärande inkontinens. En mindre andel av de strålbehandlade får besvär av en kronisk strålproktit och några får ökad miktionsfrekvens.

Prostatacancers dilemma

Det som gör diagnostik och behandling av prostatacancer så komplicerade är alltså att sjukdomen sällan går att bota när vi säkert vet att den är allvarlig, medan den ofta är harmlös när vi hittar den i ett så tidigt stadium att den går att bota. Eftersom kurativt syftande behandling är behäftad med risk för bestående biverkningar vill man undvika att behandla patienter som inte senare skulle ha utvecklat en allvarlig prostatacancer.

Å andra sidan är för närvarande den enda möjligheten att minska dödligheten i sjukdomen att upptäcka och behandla den i ett tidigt, symptomfritt stadium. Prostatacancer är med omkring 2 500 dödsfall årligen den vanligaste cancerrelaterade dödsorsaken bland svenska män, och lidandet för dem som har en avancerad sjukdom med skelettmetastaser är stort.

PSA-test som hälsokontroll

I det nationella prostatacancerregistret (NPCR) registreras orsak till diagnos, och »Hälsokontroll« angavs för knappt 2 700 (28 procent) av fallen för år 2005 [17]. En enstaka PSA-testning av symptomfria medelålders män leder till att prostatacancer diagnostiseras hos omkring 3 procent, medan denna andel är mindre hos män som tidigare PSA-testats och då haft låga värden [4, 18]. Man kan med utgångspunkt från dessa uppgifter räkna ut att åtminstone 100 000 svenska män genomgick PSA-test som hälsokontroll under år 2005.

Erfarenheter från urologmottagningarna över landet talar för att endast en mindre andel av dessa män fått adekvat information om tänkbara för- och nackdelar med PSA-test som hälsokontroll. Av och till förekommer det till och med att PSA-test görs vid hälsokontroll utan att mannen ens tillfrågats.

Socialstyrelsens ställningstagande

I Socialstyrelsens nationella riktlinjer för prostatacancer bedöms det vetenskapliga underlaget för screening för prostatacancer som otillräckligt [1]. Med dagens kunskapsnivå kan man varken avgöra hur mycket prostatacancerdödligheten skulle minska eller hur omfattande överdiagnostiken och överbehandlingen skulle bli. Det saknas också analys av hur stora resurser som skulle behövas och om dessa finns tillgängliga. Befolkningsbaserad screening ska därför endast utföras inom ramen för forskningsprojekt. När det gäller hälsokontroll av enskilda individer är det i riktlinjerna klart angivet att PSA-testning är helt oacceptabel (»icke-göra«) om inte mannen själv önskar det efter att först ha fått skriftlig och muntlig allmän information om möjliga positiva och negativa konsekvenser,

samt en konsultation med individuell värdering av balansen mellan dessa. Endast män som efter information och konsultation fortfarande önskar PSA-testning ska genomgå sådan.

Informationsbroschyren om PSA-test

Eftersom man i riktlinjerna så starkt betonar betydelsen av information till män som efterfrågar PSA-testning har Socialstyrelsens faktagrupp för prostatacancer tagit fram en kort informationsbroschyr som är att betrakta som en del av riktlinjerna för prostatacancersjukvården. I broschyren hänvisas till mer fördjupad information på Internet som tillhandahålls av Sjukvårdsrådgivningen, som också varit delaktig i den slutgiltiga formuleringen av texten. Berörda specialistföreningar har kontaktats och samtyckt till broschyrens innehåll och tänkta användning.

Sjukvårdshuvudmännen har via regionala representanter och Sveriges Kommuner och Landsting (SKL) tagit på sig att distribuera broschyren och att föra ut information om hur den är tänkt att användas till »brukarna«, i första hand primärvård och företagshälsovård. Broschyren kan också hämtas hem och skrivas ut från Internet via Sjukvårdsrådgivningens och Socialstyrelsens hemsidor <www.sjukvardsradgivningen.se> och <www.socialstyrelsen.se>. Syftet med broschyren är att komplettera eller förbereda en diskussion med läkare. Det är inte aktuellt att sprida broschyren direkt till befolkningen.

Det är oklart om användningen av denna informationsbroschyr kommer att öka eller minska antalet hälsokontroller med PSA i Sverige. Med stor sannolikhet kommer en del män som läst broschyren att avstå från en testning som de annars hade genomgått. Å andra sidan kan broschyren leda till att fler män får kännedom om möjlighet till hälsokontroll för prostatacancer, vilket kan leda till ökad testning. Att man i befolkningen får ökad kunskap om prostatacancer och om de möjligheter och problem som är förknippade med tidig upptäckt och behandling ser vi som positivt.

Hur vägleda män angående PSA-testning?

Informationen i broschyren är mycket kortfattad, och även för män som läser den fördjupade informationen på Internet är en diskussion med läkare ett nödvändigt komplement till den skriftliga informationen. Liksom vid all annan provtagning är det den ordinerande läkarens ansvar att göra en individuell bedömning av om chanserna för positiva effekter av ett PSA-test överstiger riskerna för negativa effekter. Det kan vara lämpligt att man på landstingsnivå sonderar utbildningsbehovet kring PSA-testning hos i första hand allmän- och företagsläkare.

Botbar prostatacancer har i de allra flesta fall ett mycket långsamt förlopp. Att diagnostisera och behandla en sådan tidig prostatacancer hos en man i mycket hög ålder eller med någon livsförkortande sjukdom är knappast meningsfullt. Män med en förväntad kvarvarande livstid under 10–15 år bör alltså starkt avrådas från hälsokontroll med PSA. Man kan nämna att den genomsnittliga kvarvarande livstiden för en 68-årig svensk man är 15 år och för en 76-åring tio år. Biologisk ålder, allmänt

hälsotillstånd, ärftlighet, kroniska sjukdomar och riskfaktorer, som t ex rökning, måste tas med i bedömningen. Behandlingskrävande prostatacancer är sällsynt före 50 års ålder, och män under den åldern bör inte rekommenderas PSA-testning annat än vid hereditet för tidigt debuterande prostatacancer.

Sjukdomar i bäckenorganen kan komplicera diagnostik och behandling av tidig prostatacancer. Som exempel kan nämnas analfistlar och analfissurer samt neurologiska sjukdomar med störd funktion av nedre urinvägar eller ändtarm. Män med sådana sjukdomar bör ha mycket starka motiv för testning om man ska rekommendera dem det.

En del män är mycket måna om att ta till vara alla möjligheter som finns att slippa få en allvarlig cancersjukdom senare i livet, kanske på grund av att en släkting eller bekant nyss avlidit i prostatacancer. För dessa män kan regelbunden PSA-testning vara attraktiv. Män som däremot värderar sin nuvarande livskvalitet högre än chansen att bli mycket gammal torde vara mindre benägna att PSA-testas, särskilt om de är måna om sitt sexliv. Om en man har mycket ångest och oro för prostatacancer kan PSA-testning å ena sidan vara till hjälp om det visar sig att hans PSA-värde är lågt. Å andra sidan kan resultatet bli förhöjda PSA-värden utan att prostatacancer påvisas, vilket leder till upprepade provtagningar under lång tid och kanske till ökad oro.

Män med hereditet för prostatacancer har ökad risk att drabbas. Män med två eller fler nära släktingar med prostatacancer, varav någon diagnostiserats före 75 års ålder, har definierats som den riskgrupp som bör remitteras till urolog eller onkogenetiker för närmare utvärdering av sjukdomsrisk och ställningstagande till regelbunden uppföljning.

Tolkning av PSA-värden och fortsatt testning

Den som ordinerat ett PSA-test är skyldig att informera den testade mannen om resultatet och dess innebörd. Det finns en rad felkällor som man måste känna till för att kunna göra en korrekt bedömning av ett PSA-värde [se Läkartidningen 46/2007, sidan 3460]. Värden över åtgärdsgränsen ska medföra att man rekommenderar mannen remiss till urolog för ytterligare undersökning. Åtgärdsgränserna varierar något i olika delar av landet, och vi hänvisar därför till de regionala vårdprogrammen. Det är rimligt att även erbjuda rektalpalpation till män som önskar hälsokontroll avseende prostatacancer.

Många män som genomgår hälsokontroll med PSA-testning önskar fortlöpande testning. Det är vanligt att dessa män testas årligen, men flera undersökningar visar att intervallen kan glesas ut väsentligt för män med låga PSA-värden. Män med PSA-värden under 1 µg/l har ytterst liten risk att utveckla behandlingskrävande prostatacancer inom åtminstone tre år, och detta intervall till nästa PSA-test kan föreslås [19, 20]. För män med S-PSA 1–2 µg/l kan nytt prov efter två år vara lämpligt, medan män med högre värden kan rekommenderas årlig testning [2, 19].

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

- Nationella riktlinjer för prostatacancersjukvård. Socialstyrelsen; 2007.
- Hugosson J, Aus G, Lilja H, Lodding G, 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.
- van der Crujisen-Koeter IW, Roobol MJ, Wildhagen MF, van der Kwast TH, Kirkels WI, Schröder FH. Tumor characteristics and prognostic factors in two subsequent screening rounds with four-year interval within prostate cancer screening trial, ERSPC Rotterdam. *Urology.* 2006;68(3):615-20.
- Postma R, Schröder FH, van Leenders GJ, Hoedemaeker RF, Vis LN, Roobol MJ. Cancer detection and cancer characteristics in the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) – Section Rotterdam. A comparison of two rounds of screening. *Eur Urol.* 2007;52(1):89-97.
- Sandblom G, Varenhorst E, Löfman O, Rosell J, Carlsson P. Clinical consequences of screening for prostate cancer: 15 years follow-up of a randomized controlled trial in Sweden. *Eur Urol.* 2004;46(6):717-23; discussion 724.
- Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin.* 2007;57(1):43-66.
- Baade PD, Coory MD, Aitken JF. International trends in prostate-cancer mortality: the decrease is continuing and spreading. *Cancer Causes Control.* 2004;15(3):237-41.
- Lu-Yao G, Albertsen PC, Stanford JL, Stukel TA, Walker-Corkery ES, Barry MJ. Natural experiment examining impact of aggressive screening and treatment on pros-

- tate cancer mortality in two fixed cohorts from Seattle area and Connecticut. *BMJ*. 2002;325(7367):40.
9. 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.
 10. Draisma G, Boer R, Otto SJ, van der Cruijsen IW, Damhuis RA, Schröder FH. Lead times and overdetected 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.
 11. Roemeling S, Roobol MJ, de Vries SH, Wolters T, Gosselaar C, et al. Active surveillance for prostate cancers detected in three subsequent rounds of a screening trial: characteristics, PSA doubling times, and outcome. *Eur Urol*. 2007; 1(5):1244-50; discussion 1251.
 12. Sakr WA, Haas GP, Cassin BF, Pontes JE, Crissman JD. The frequency of carcinoma and intraepithelial neoplasia of the prostate in young male patients. *J Urol*. 1993;150(2 Pt 1):379-85.
 13. Gronberg H, Wiklund F, Damber JE. Age specific risks of familial prostate carcinoma: a basis for screening recommendations in high risk populations. *Cancer*. 1999;86(3):477-83.
 14. Hugosson J, Aus G, Becker C, Carlsson S, Eriksson H, Lilja H. Would prostate cancer detected by screening with prostate-specific antigen develop into clinical cancer if left undiagnosed? A comparison of two population-based studies in Sweden. *BJU Int*. 2000;85(9):1078-84.
 15. Bergkvist C, Aus G, Carlsson AG, Hugosson J. Kumulativa prostatacancer (PC)-incidensen vid PSA screening beror på åldern av screenade män, ej på antalet screeningundersökningar. Svenska Läkarsällskapets Riksstämman; 2006.
 16. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Ruutu M, Haggman M, Andersson SO, Bratell S. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med*. 2005;352(19):977-84.
 17. The National Prostate Cancer Register (NPCR) in Sweden 2001–2005. 2007, Regionalt Onkologiskt Center: Uppsala.
 18. Hugosson J, Aus G, Lilja H, Lodding P, Pihl CG. Results of a randomized, population-based study of biennial screening using serum prostate-specific antigen measurement to detect prostate carcinoma. *Cancer*. 2004;100(7):1397-405.
 19. Aus G, Damber JE, Khatami A, Lilja A, Stranne J, Hugosson J. Individualized screening interval for prostate cancer based on prostate-specific antigen level: results of a prospective, randomized, population-based study. *Arch Intern Med*. 2005;165(16):1857-61.
 20. 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.