

Tilläggsmetoder till PSA-test för diagnostik av prostatacancer

Underlag till Socialstyrelsen

Innehållsförteckning

Innehåll

Sammanfattning	3
1. Bakgrund och syfte	5
2. Metod för den systematiska litteraturöversikten	6
3. Resultat.....	10
4. Etiska aspekter	19
5. Diskussion	21
6. Projektgrupp	24
Sakkunniga	24
SBU	24
7. Ordförklaringar och förkortningar	25
8. Referenser	27
9. Bilagor.....	30

Sammanfattning

Bakgrund

I denna rapport redovisas det vetenskapliga underlaget som tagits fram till Socialstyrelsen avseende olika metoders träffsäkerhet att diagnostisera prostatacancer hos män med ett PSA-värde mellan 1 och 10 µg/L.

Metod

Genom en systematisk litteratursökning och litteraturgranskning identifierades 16 studier av medelhög kvalitet som svarade på denna rapportens urvalskriterier. Dessa studier inkluderade män med ett PSA-värde mellan 1 och 10 µg/L som inte tidigare diagnostiserats med prostatacancer. Resultaten i studierna har sammanvägts narrativt och evidensgraderats med hjälp av evidensgraderingssystemet GRADE.

Resultat

Alla studierna har undersökt den diagnostiska träffsäkerheten för ett eller flera tilläggstester till PSA för att diagnostisera prostatacancer definierat som Gleasonsumma ≥ 6 eller Gleasonsumma ≥ 7 . Det finns inget rapporterat i någon av studierna om metoden påverkar överlevnaden. Den diagnostiska träffsäkerheten är huvudsakligen redovisad med måttet arean under en ROC-kurva (receiver operating characteristics), förkortat AUC, ett mått som sträcker sig mellan 0 och 1, där 1 betyder att testet har 100 procents träffsäkerhet.

I studierna ligger AUC för de studerade testerna mellan 0,42 och 0,83. Flera av testerna har dock studerats i få studier eller med få individer, vilket medför att det vetenskapliga underlagets evidensstyrka blir otillräckligt eller begränsat. För några metoder, Prostate Health Index (PHI), PSA-kvot och % p2PSA, fann vi däremot ett måttligt starkt vetenskapligt underlag, där medelvärdena för AUC i de inkluderade studierna var 0,67–0,79, 0,4–0,72, respektive 0,67–0,77, för att detektera Gleasonsumma ≥ 6 .

Diskussion

Trots att resultaten inte visar någon väsentligt förbättrad träffsäkerhet jämfört med enbart ett PSA-test, antyder de att metoderna skulle kunna öka träffsäkerheten i diagnostiken av

prostatacancer för en population med PSA 1–10 µg/L. För att få en säkrare bild av olika metoders träffsäkerhet att diagnostisera prostatacancer hos män med ett PSA-värde mellan 1 och 10 µg/L, behövs fler välkontrollerade och välbeskrivna studier där undersökt population, metod och resultat redovisas på ett transparent och tydligt sätt.

1. Bakgrund och syfte

Socialstyrelsen bedömde år 2014 att hälso- och sjukvården inte bör erbjuda screening för prostatacancer med test av prostataspecifikt antigen (PSA). Det som var avgörande för denna rekommendation var att de negativa effekterna av diagnostik och behandling inte skulle uppvägas av de gynnsamma effekterna av minskad sjuklighet och dödlighet på befolkningsnivå [1]. I december 2015 tog Socialstyrelsen emot ett förslag om att se över rekommendationerna för screening av prostatacancer. SBU har därför sammanställt ett vetenskapligt underlag till Socialstyrelsen för olika tilläggsmetoders träffsäkerhet att diagnostisera prostatacancer hos män med ett PSA-värde mellan 1 och 10 µg/L.

2. Metod för den systematiska litteraturöversikten

Inklusionskriterier och avgränsningar

Population

Män med ett PSA-värde mellan 1 och 10 $\mu\text{g/L}$, som inte tidigare diagnostiserats med prostatacancer.

Indextester

- PSA-kvot (fritt PSA/PSA \times 100, % fPSA)
- PSA-densitet (PSA/prostatavolymen (cm^2))
- PSA-kvot + PSA-densitet
- Prostate Health Index (PHI, $(\text{p2PSA/fPSA}) \times \sqrt{\text{PSA}}$)
- 4-Kallikrein score (4KS)
- Multiparametrisk magnetresonanstomografi (mpMRT)
- Multivariabla-modeller, exempelvis Stockholm-3
- Övriga tilläggsmetoder till PSA

Referenstest

Vävnadsprov, minst 10 biopsier per individ.

Utfall

1. Träffsäkerhet (sensitivitet och specificitet) för diagnostik av prostatacancer för:
 - a. Prostatacancer
 - b. Prostatacancer, Gleasonsumma 7 eller högre
 - c. Gleasonsumma 6
2. Undvikbara biopsier
3. Dödlighet
4. Bieffekter

Studiedesign och storlek

Prospektiva och retrospektiva studier publicerade efter år 2004, skrivna på engelska eller skandinaviska språk. För att en studie skulle inkluderas krävdes även att populationen bestod av minst 100 individer per indextest och referenstest.

Övriga avgränsningar

Följande har inte inkluderats i översikten:

- specifika sjukdomsgrupper som till exempel HIV-positiva personer eller personer med njursjukdom
- personer som tidigare genomgått biopsitagning eller behandling för prostatacancer eller är under aktiv monitorering
- indextest som inkluderar PSA-velocitet (upprepade PSA test för att värdera nivåförändring i en uppföljningssituation)
- indextest som inkluderar vävnadsprov av prostata
- studier som jämför olika etniciteter
- population som inkluderats och remitterats för PSA provtagning på grund av suspekt patologiskt fynd vid digital rektal undersökning (DRE) eller annat kliniskt fynd på prostata.

Metodik för urval av studier

Litteratursökning

Litteratursökning efter relevanta studier utfördes av projektets informationsspecialist i samråd med projektets sakkunniga och projektledare. En första sökning efter systematiska översikter gjordes i mars 2016 i databaserna PubMed, PubMed Health, Embase och Cochrane Library. Sökningar efter originalstudier gjordes sedan i två omgångar i databaserna Medline, Embase samt Cochrane Library under maj respektive juli 2016. Den första sökstrategin var en smal ”kärnsökning” som utformades för att hitta studier där man undersökt något av de sju olika namngivna tilläggstesten som tillägg till PSA. Den andra sökstrategin vidgades ämnesmässigt, så kallad ”trålning”, för att fånga upp alla tänkbara tilläggstest till PSA. Dubblettkontroll av resultatet gjordes via EndNote.

Litteratursökningarna uppdaterades i februari och oktober 2017. Sökstrategierna återfinns i sin helhet i Bilaga 2. Som komplement till litteratursökning i databaser granskades referenslistor för att identifiera ytterligare artiklar av relevans för projektet.

Bedömning av relevans, ett första urval av litteratur

Två personer från SBU:s kansli granskade, oberoende av varandra, samtliga sammanfattningar utifrån frågeställning och urvalskriterier. När åtminstone en av granskarna bedömde att en artikel uppfyllde inklusionskriterierna beställdes denna i fulltext. Därefter

granskade två sakkunniga, oberoende av varandra, samtliga fulltextartiklar utifrån frågeställning och urvalskriterier. Vid oenighet om en artikel skulle inkluderas eller inte diskuterades frågan mellan de sakkunniga för att uppnå konsensus. En lista över de studier som exkluderades vid fulltextgranskningen finns att tillgå hos SBU.

Metodik för bedömning av studiekvalitet

Kvalitetsgranskning

De inkluderade studierna kvalitetsgranskades av de sakkunniga med hjälp av SBU:s generiska granskningsmall. Studiernas kvalitet (risk för bias) bedömdes som hög, medelhög eller låg. Särskild tyngd lades på beskrivning av populationen, risk för selektionsbias, blindning av de som var involverade i studien för resultat av indextest och referenstest samt redovisning av resultat. För att en studie skulle bedömas hålla hög kvalitet (låg risk för bias) skulle inga betydande brister identifieras.

Dataextraktion och tabellering

Data från de studier som bedömdes ha en hög eller medelhög kvalitet analyserades.

Metoder för analys av resultat

Omfattningen och beskrivningen av studiernas resultat varierade. Flera studier rapporterade endast "Receiver operating characteristics"(ROC) kurvor, vilka byggs upp av multipla bestämningar (vid olika tröskelvärden) av sensitivitet och specificitet (1-specificitet) för det studerade testet. För bedömning av vetenskapligt underlag för testens diagnostiska träffsäkerhet att diagnostisera prostatacancer gjordes en sammanfattande narrativ bedömning av de inkluderade studiernas rapporterade "area under curve" (AUC), arean under en ROC-kurva. ROC kurvorna summerades och sammanvägdes inte.

Det vetenskapliga underlagets styrka

SBU använder det internationellt utarbetade systemet Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation (GRADE) för att bedöma hur tillförlitliga resultaten är (Faktaruta 3.1) [2,3]

Faktaruta 3.1 Bedömning av resultatens tillförlitlighet med GRADE.

Studiekvalitet avser den vetenskapliga kvaliteten hos en enskild studie och dess förmåga att besvara en viss fråga på ett tillförlitligt sätt.

Evidensstyrka är ett mått på hur tillförlitligt resultatet är. SBU tillämpar det internationellt utarbetade evidensgraderingssystemet GRADE. För varje effektmått utgår man i den sammanlagda bedömningen från studiernas design. Därefter kan evidensstyrkan påverkas av förekomsten av försvagande faktorer som studiekvalitet, samstämmighet, överförbarhet, precision i data och risk för publikationsbias.

Evidensstyrka graderas i fyra nivåer:

- Starkt vetenskapligt underlag (⊕⊕⊕⊕)
Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet utan försvagande faktorer vid en samlad bedömning.
- Måttligt starkt vetenskapligt underlag (⊕⊕⊕O)
Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet med förekomst av försvagande faktorer vid en samlad bedömning.
- Begränsat vetenskapligt underlag (⊕⊕OO)
Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet med kraftigt försvagande faktorer vid en samlad bedömning.
- Otillräckligt vetenskapligt underlag (⊕OOO)
När studier saknas, tillgängliga studier har låg kvalitet eller där studier av likartad kvalitet visar motsägande resultat, anges det vetenskapliga underlaget som otillräckligt.

Ju starkare evidens desto mindre sannolikt är det att redovisade resultat kommer att påverkas av nya forskningsrön inom överblickbar framtid.

3. Resultat

De systematiska litteratursökningarna gav 8 335 litteratursträffar. Efter granskning av dessa identifierades totalt 1 075 artiklar som granskades i fulltext. Sammanlagt bedömdes 40 studier uppfylla rapportens urvalskriterier, av vilka 16 bedömdes hålla medelhög kvalitet (Bilaga 1, Tabell 1) och 24 låg kvalitet (hög risk för bias), (Bilaga 4). Ett flödesschema för urval av studier finns i Bilaga 3.

Studierna har undersökt den diagnostiska träffsäkerheten för ett eller flera tilläggstester till PSA för att diagnostisera prostatacancer och är genomförda i Italien [4-8], Spanien [9], Turkiet [10,11], USA [12,13], Nigeria [14], Kina [15], Japan [16], Singapore [17] och Sverige [18]. Sex av de inkluderade studierna har endast inkluderat individer som inte uppvisar kliniska fynd vid en digital rektalundersökning (DRE) [4,6,11,14,15,17].

Alla inkluderade studier har rapporterat den diagnostiska träffsäkerheten för att detektera prostatacancer. Ingen av de inkluderade studierna har studerat utfallen dödlighet eller bieffekter av studerade test. Fem av de inkluderade studierna har valt att undersöka träffsäkerheten för att diagnostisera elakartad (aggressiv) form av prostatacancer som definierats som Gleasonsumma ≥ 7 [6-8,18,19]. Fem studier har även räknat ut undvikbara biopsier för det test som studien undersökt vid ett bestämt tröskelvärde. [7,8,17-19]. Ingen av de inkluderade studierna har redovisat testets träffsäkerhet för att diagnostisera Gleasonsumma 6.

Tilläggstester som fångades upp i den systematiska litteraturgenomgången är bland annat PSA-kvot, PSA-densitet, PSA-kvot + PSA-densitet, PHI, p2PSA, % p2PSA, fritt PSA och multiparametriska tester bestående av olika kombinationer av dessa tester samt Stockholm-3. Andra tester som fångades upp är olika markörer i serum (testosteron, IL-6, HGF, hK11) eller i urin (PCA3). Ingen av de inkluderade studierna har studerat diagnostisk träffsäkerhet för 4-Kallikrein score eller multiparametrisk magnetresonanstomografi.

Det bör noteras att många studier, till exempel de stora europeiska screeningstudierna samt studier som undersökt den diagnostiska träffsäkerheten för multiparametrisk magnetresonanstomografi och 4-Kallikrein score, har exkluderats på grund av att referenstestet är baserat på för få biopsier, eller för att studien inte har redovisat resultat för personer med ett PSA-värde mellan 1 och 10 $\mu\text{g/L}$.

De studier som bedömdes vara av låg kvalitet (hög risk för bias) hade för stora brister i sitt studieupplägg och en bristande redovisning av resultat.

Det vetenskapliga underlaget för den diagnostiska träffsäkerheten som studierna redovisade bedömdes med hjälp av evidensgraderingsmodellen GRADE. Vi bedömde att det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för flera av de tester som studerats i de inkluderade studierna, då resultatet endast är baserat på en inkluderad studie med ett litet patientunderlag. Vi fann dock att det för ett antal tester fanns ett begränsat eller måttligt starkt vetenskapligt underlag för den diagnostiska träffsäkerheten som redovisas i studierna. De tester som här ingår är tilläggstesterna PSA-kvot, PSA-densitet (PSAD), PSA-kvot+PSAD, PHI, fPSA, p2PSA, %p2PSA, Stockholm-3, kombinationen av PSA, PSA-kvot, PSAD och %p2PSA samt kombinationen av PSA, PSA-kvot, PSAD och PHI.

Nedan redovisas det vetenskapliga underlaget för de tester som studerats i de inkluderade studierna. Resultaten och bedömningarna finns även sammanfattade i Tabell 4.1, 4.2 och 4.3.

Prostatacancer, oavsett svårighetsgrad

För följande tester fann vi ett *måttligt starkt vetenskapligt underlag* för den diagnostiska träffsäkerheten (AUC) som studierna redovisar:

- PHI
- PSA-kvot
- %p2PSA ($p2PSA/(fPSA \times 1000) \times 100$)

Anledningen till avdrag (-1) i evidensstyrka baseras på brister i studiekvalitet i de inkluderade studierna (Tabell 4.1).

För följande tester fann vi ett *begränsat vetenskapligt underlag* för den diagnostiska träffsäkerhet (AUC) som studierna redovisar:

- PSA-densitet (PSAD)
- fPSA
- p2PSA
- Kombination av PSA, PSA-kvot och PSAD
- Kombination av PSA, PSA-kvot, PSAD och % p2PSA
- Kombination av PSA, PSA-kvot, PSAD och PHI
- Stockholm-3

Anledningen till avdrag (-2) i evidensstyrka baseras på brister i studiekvalitet i de inkluderade studierna samt på att data är oprecist eller att det är få studier som studerat dessa tester (Tabell 4.1).

Tabell 4.1 Prostatacancer (oavsett svårighetsgrad). Resultat från individuella studier och evidensgradering av en narrativ sammanfattning för varje test. Studiernas resultat för enbart PSA-testet finns redovisat, men det testet har inte evidensgraderats.

Test	Inkluderade studier med resultat i form av AUC (medelvärde och spridning vid 95 % KI), n= antal personer	Bedömning vid evidensgradering	Bedömning av vetenskapligt underlag	
PSA	Nishimura 2008 [16] Ferro 2013 [5] Morote 2016 [19] Ng 2014 [15] Tan 2016 [17] Mearini 2014 [8] Lazzeri 2013 [7] Guazzoni 2011 [6] Grönberg 2015 [18]	0,53 (0,45 till 0,61), n=159 0,52 (0,45 till 0,59), n=300 0,59 (0,52 till 0,69), n=183 0,55 (0,42 till 0,67), n=230 0,48 (0,38 till 0,58), n=157 0,54 (0,48 till 0,60), n=257 0,50 (0,46 till 0,54), n=646 0,53 (0,47 till 0,59), n=268 0,52 (0,50 till 0,53), n=4 947		
PHI	Guazzoni 2011 [6] Mearini 2014 [8] Ng 2014 [15] Tan 2016 [17] Morote 2016 [19] Lazzeri 2013 [7] Ferro 2013 [5]	0,76 (0,71 till 0,81), n=268 0,76 (0,71 till 0,81), n=257 0,78 (0,68 till 0,89), n=230 0,79 (0,71 till 0,88), n=157 0,75 (0,68 till 0,82), n=183 0,67 (0,64 till 0,71), n=646 0,77 (0,72 till 0,83), n=300	-1 studiekvalitet	(⊕⊕⊕⊕)
PSA-kvot	Guazzoni 2011 [6] Mearini 2014 [8] Ng 2014 [15] Santotoribio 2014 [9] Tan 2016 [17] Lazzeri 2013 [7] Morote 2016 [19] Ferro 2013 [5]	0,58 (0,52 till 0,64), n=268 0,59 (0,48 till 0,69), n=257 0,57 (0,44 till 0,71), n=230 0,72 (0,6 till 0,82), n=134 0,42 (0,29 till 0,55), n=157 0,64 (0,61 till 0,68), n=646 0,61 (0,52 till 0,69), n=183 0,62 (0,55 till 0,69), n=300	-1 studiekvalitet	(⊕⊕⊕⊕)
%p2PSA	Guazzoni 2011 [6] Mearini 2014 [8] Ng 2014 [15] Tan 2016 [17] Lazzeri 2013 [7] Ferro 2013 [5]	0,76 (0,71 till 0,81), n=268 0,76 (0,7 till 0,81), n=257 0,77 (0,66 till 0,88), n=230 0,69 (0,6 till 0,79), n=157 0,67 (0,64 till 0,71), n=646 0,76 (0,71 till 0,82), n=300	-1 studiekvalitet	(⊕⊕⊕⊕)
PSA-densitet (PSAD)	Nishimura 2008 [16] Mearini 2014 [8] Ng 2014 [15] Morote 2016 [19] Guazzoni 2011 [6]	0,68 (0,6 till 0,75), n=159 0,68 (0,62 till 0,74), n=257 0,63 (0,5 till 0,77), n=230 0,67 (0,59 till 0,75), n=183 0,61 (0,54 till 0,67), n=268	-1 studiekvalitet -1 precision	(⊕⊕⊕⊕)

fPSA	Guazzoni 2011 [6] Ng 2014 [15] Tan 2016 [17] Lazzeri 2013 [7] Ferro 2013 [5]	0,58 (0,52 till 0,64), n=268 0,54 (0,41 till 0,66), n=230 0,42 (0,3 till 0,53), n=157 0,62 (0,59 till 0,66), n=646 0,60 (0,54 till 0,67), n=300	-1 studiekvalitet -1 precision	(⊕⊕OO)
p2PSA	Guazzoni 2011 [6] Mearini 2014 [8] Ng 2014 [15] Tan 2016 [17] Lazzeri 2013 [7] Ferro 2013 [5]	0,59 (0,53 till 0,65), n=268 0,59 (0,53 till 0,65), n=257 0,65 (0,52 till 0,79), n=230 0,70 (0,59 till 0,80), n=157 0,51 (0,47 till 0,55), n=646 0,63 (0,56 till 0,69), n=300	-1 studiekvalitet -1 precision	(⊕⊕OO)
PSA+ PSA-kvot+ PSAD	Guazzoni 2011 [6] Mearini 2014 [8]	0,72 (0,65 till 0,78), n=268 0,72 (0,66 till 0,77), n=257	-1 studiekvalitet -0,5 precision -0,5 överförbarhet (två studier med få deltagare)	(⊕⊕OO)
PSA+ PSA-kvot+ PSAD+ %p2PSA	Guazzoni 2011 [6] Mearini 2014 [8]	0,82 (0,76 till 0,87), n=268 0,78 (0,73 till 0,83), n=257	-1 studiekvalitet -0,5 precision -0,5 överförbarhet (två studier med få deltagare)	(⊕⊕OO)
PSA+ PSA-kvot+ PSAD+ PHI	Guazzoni 2011 [6] Mearini 2014 [8]	0,83 (0,77 till 0,88), n=268 0,79 (0,74 till 0,84), n=257	-1 studiekvalitet -0,5 precision -0,5 överförbarhet (två studier med få deltagare)	(⊕⊕OO)
Stockholm-3	Grönberg 2015 ¹ [18]	0,69 (0,68 till 0,71), n=4947	-1 studiekvalitet -1 överförbarhet (en studie)	(⊕⊕OO)

KI= konfidensintervall; n= antal individer

För nedanstående tester fann vi ett *otillräckligt vetenskapligt underlag* för den diagnostiska träffsäkerheten som studierna redovisar. Anledningen till avdrag (-3) i evidensstyrka baseras på brister i studiekvalitet i de inkluderade studierna, samt på att det endast är en mindre studie som har studerat testet.

- PCA3

¹ I denna studie inkluderades även tidigare biopserade individer (8 % av den totala populationen).

- cPSA
- PHID
- p2PSAD
- %p2PSAD
- Testosteron/PSA
- HGF
- HGFD
- IL-6
- IL-6D
- hk11
- %hk11
- hk11/PV
- Laktatdehydrogenas
- Kombination av ålder, PSA, PSA-kvot, PV, DRE
- Kombination av ålder, PSA, PSA-kvot, PV, DRE, PHI
- Kombination av ålder, PSA, PSA-kvot, PV, DRE, PCA3
- Kombination av ålder, PSA, PSA-kvot, PV, DRE, PCA3, PHI
- Kombination av PSA, PSA-kvot, PSAD, p2PSA
- Kombination av PSA, PSA-kvot, PSAD, p2PSAD
- Kombination av PSA, PSA-kvot, PSAD, %p2PSAD
- Kombination av PSA, PSA-kvot, PSAD, PHID
- Kombination av ålder, PSA, PV, PSA-kvot
- Kombination av ålder, PSA, PV, PSA-kvot, %p2PSA
- Kombination av ålder, PSA, PV, PSA-kvot, PHI
- Kombination av ålder, PSA, PSA-kvot
- Kombination av ålder, PSA, PSA-kvot, %p2PSA
- Kombination av ålder, PSA, PSA-kvot, PHI

Prostatacancer, aggressiv form (Gleasonsumma ≥ 7)

För följande test fann vi ett *måttligt starkt vetenskapligt underlag* för den diagnostiska träffsäkerhet (AUC) som studierna redovisar:

- p2PSA

Anledningen till avdrag (-1) i evidensstyrka baseras på brister i studiekvalitet i de inkluderade studierna (Tabell 4.2).

För följande tester fann vi ett *begränsat vetenskapligt underlag* för den diagnostiska träffsäkerhet (AUC) som studierna redovisar:

- PHI
- PSA-kvot
- %p2PSA

- PSA-densitet (PSAD)
- fPSA
- Stockholm-3

Anledningen till avdrag (-2) i evidensstyrka baseras på brister i studiekvalitet i de inkluderade studierna samt på att data är oprecist, heterogent eller att det är få studier som studerat dessa tester (Tabell 4.2).

Tabell 4.2 Prostatacancer, aggressiv form (Gleasonsumma \geq 7). Resultat från individuella studier och evidensgradering av en narrativ sammanfattning för varje test. Studiernas resultat för enbart PSA-testet finns redovisat, men det testet har inte evidensgraderats.

Test	Inkluderade studier med resultat i form av AUC (medelvärde och spridning vid 95 % KI)	Bedömningar vid evidensgradering	Bedömning av vetenskapligt underlag	
PSA	Guazzoni 2011 [6] Lazzeri 2013 [7] Mearini 2014 [8] Morote 2016 [19] Grönberg 2015 [18]	0,61 (0,52 till 0,71), n=268 0,54 (0,47 till 0,61), n=646 0,52 (0,41 till 0,63), n=257 0,59 (0,49 till 0,69), n=183 0,56 (0,54 till 0,59), n=4947		
PHI	Guazzoni 2011 [6] Mearini 2014 [8] Morote 2016 [19] Lazzeri 2013 [7]	0,72 (0,63 till 0,81), n=268 0,60 (0,49 till 0,70), n=257 0,79 (0,71 till 0,87), n=183 0,65 (0,59 till 0,71), n=646	-1 studiekvalitet -1 precision samt heterogena data	(⊕⊕⊕⊕)
PSA-kvot (%fPSA)	Guazzoni 2011 [6] Mearini 2014 [8] Morote 2016 [19] Lazzeri 2013 [7]	0,63 (0,54 till 0,73), n=268 0,56 (0,45 till 0,67), n=257 0,69 (0,60 till 0,78), n=183 0,59 (0,53 till 0,65), n=646	-1 studiekvalitet -1 precision samt heterogena data	(⊕⊕⊕⊕)
%p2PSA	Guazzoni 2011 [6] Mearini 2014 [8] Lazzeri 2013 [7]	0,68 (0,58 till 0,76), n=268 0,59 (0,47 till 0,69), n=257 0,64 (0,58 till 0,70), n=646	-1 studiekvalitet -1 precision samt heterogena data	(⊕⊕⊕⊕)
PSA-densitet (PSAD)	Mearini 2014 [8] Morote 2016 [19] Guazzoni 2011 [6]	0,51 (0,47 till 0,53), n=257 0,72 (0,64 till 0,80), n=183 0,64 (0,54 till 0,73), n=268	-1 studiekvalitet -1 precision samt heterogena data	(⊕⊕⊕⊕)
fPSA	Guazzoni 2011 [6] Lazzeri 2013 [7]	0,54 (0,44 till 0,64), n=268 0,56 (0,49 till 0,62), n=646	-1 studiekvalitet -0,5 precision -0,5 överförbarhet (två studier med få deltagare)	(⊕⊕⊕⊕)
p2PSA	Guazzoni 2011 [6] Mearini 2014 [8] Lazzeri 2013 [7]	0,54 (0,45 till 0,64), n=268 0,54 (0,43 till 0,65), n=257 0,54 (0,48 till 0,60), n=646	-1 studiekvalitet	(⊕⊕⊕⊕)
Stockholm-3	Grönberg 2015 ² [18]	0,74 (0,72 till 0,75), n= 4947	-1 studiekvalitet -1 överförbarhet (en studie)	(⊕⊕⊕⊕)

KI= konfidensintervall; n= antal individer

² I denna studie inkluderades även tidigare biopsade individer (8 % av den totala populationen).

För nedanstående tester fann vi ett *otillräckligt vetenskapligt underlag* för den diagnostiska träffsäkerhet som studien redovisar. Anledningen till avdrag (-3) i evidensstyrka baseras på brister i studiekvalitet, samt på att det endast är enstaka mindre studier som har studerat testet.

- PHID
- Kombination av PSA, PSA-kvot, PSAD
- Kombination av PSA, PSA-kvot, PSAD, %p2PSA
- Kombination av PSA, PSA-kvot, PSAD, PHI
- %p2PSAD
- p2PSAD

Prostatacancer, Gleasonsumma 6

Inga inkluderade studier redovisade träffsäkerheten för ett tilläggstest att diagnostisera Gleasonsumma 6 hos män med ett PSA mellan 1 och 10 µg/L.

Undvikbara biopsier vid diagnostik av prostatacancer

Utfallsmåttet undvikbara biopsier studerades i fem studier [7,8,17-19], en studie som studerade tilläggstestet PHI [17], en som studerade Stockholm-3 [18], en som studerade PSA-kvot, % p2PSA och PHI [7], en som studerade PHI, PSAD och PSA-kvot [19] och en som studerade kombinationen av PSA-kvot och PSA-densitet med p2PSA, %p2PSA, %p2PSAD, PHI eller PHID [8]). Samtliga studier har även redovisat antalet missade cancrar där man för alla tester, utom Stockholm-3, har redovisat antalet missade cancrar i relation till antalet undvikbara biopsier vid ett visst tröskelvärde och en viss sensitivitet.

I Stockholm-3 studien sattes testets multikomponenta och sammansatta känslighet till samma känslighet som för PSA-testets känslighet att detektera Gleasonsumma 7 vid ett PSA-värde på minst 3 men högst 10 µg/L. På detta sätt kunde man visa att testet skulle innebära 32 procent färre biopsier än om man endast använder PSA-testet. Vid denna uträkning identifierar man 17 procent färre Gleasonsumma 6 än vad man gör med PSA-testet.

För följande test fann vi ett *begränsat vetenskapligt underlag* för den andel undvikbara prostatabiopsier som studien redovisar:

- Stockholm-3

Anledningen till avdrag (-2) i evidensstyrka baseras på brister i studiekvalitet i den inkluderade studien samt på att det endast är en studie som har studerat testet (Tabell 4.3).

Tabell 4.3 Prostatacancer. Antalet biopsier som kunnat undvikas samt antal missade cancerfall (Gleasonsumma 6) då Stockholm-3 jämförts med PSA (3–10 µg/L) vid en sensitivitet på 90 procent.

Test	Studier	Andel undvikbara biopsier (medelvärde och spridning vid 95 % KI)	Andel missade Gleasons umma 6 (%)	Bedömningar vid evidensgradering	Bedömning av vetenskapligt underlag
Stockholm-3	Grönberg 2015 ¹ [18]	32 % (24 till 39) n= 4947	17 %	-1 studiekvalitet -1 överförbarhet (en studie)	(⊕⊕OO)

KI= konfidensintervall; n= antal individer

För nedanstående tester fann vi ett *otillräckligt vetenskapligt underlag* för den andel undvikbara prostatabiopsier som de inkluderade studierna redovisar. Anledningen till avdrag (-3) i evidensstyrka baseras på brister i studiekvalitet, samt på att det endast är en mindre studie som har studerat testet (vid ett specifikt tröskelvärde) för detta utfallsmått.

- PHI
- PSAD
- PSA-kvot
- %p2PSA
- Kombination av PSA, PSA-kvot, PSAD
- Kombination av PSA, PSA-kvot, PSAD, p2PSA
- Kombination av PSA, PSA-kvot, PSAD, %p2PSA
- Kombination av PSA, PSA-kvot, PSAD, PHI
- Kombination av PSA, PSA-kvot, PSAD, p2PSAD
- Kombination av PSA, PSA-kvot, PSAD, %p2PSAD
- Kombination av PSA, PSA-kvot, PSAD, PHID

Dödlighet

Inga inkluderade studier har studerat utfallet dödlighet.

Bieffekter

Inga inkluderade studier har studerat utfallet bieffekter av det studerade testet.

4. Etiska aspekter

Prostatacancer är en sjukdom som ger ringa eller inga symtom i tidigt skede då den fortfarande är möjlig att behandla kurativt. De tidiga symtomen av prostatacancer liknar också symtomen för en benign sjukdom som till exempel godartad prostataförstoring. Sedan tidigt 90-tal används analys av prostata specifikt antigen (PSA) i blod som ett test för prostatacancer. Analysen har dock en dålig träffsäkerhet som cancertest då provet är organen inte sjukdomsspecifikt, vilket innebär att det också ger utslag på andra processer i prostatakörteln såsom godartad prostataförstoring och infektioner. Ett förhöjt PSA-värde innebär en ökad risk för cancer, samtidigt som många män med förhöjt PSA-värde inte har cancer. Män med PSA-värden över 3 mikrogram per liter utreds i regel med prostatapalpation, transrektalt ultraljud och vanligtvis även systematiska vävnadsprov från prostatakörteln [1].

I en europeisk studie där man screenat för prostatacancer med PSA, kunde man se att dödligheten minskar, men att många överdiagnostiserats och behandlats i onödan [20]. Användandet av PSA-testet kan innebära att män blir oroad av vetenskapen om ett förhöjt PSA-värde utan att de egentligen enligt senare utredning har cancer medan andra män diagnostiseras med en cancer som de aldrig skulle fått symtom ifrån och som än mindre skulle förkorta livslängden. Behandlingen påverkar dessutom oftast individernas livskvalitet negativt i form av försämrad vattenkastning och sexualfunktioner. Många individer upplever också de nålbiopsier som tas via ändtarmen som smärtsamma och ångestladdade. Biopsierna medför också en icke försumbar ökad risk för allvarliga komplikationer såsom spridning av bakterier till blodbanan och blodförgiftning.

Syftet med denna rapport var att identifiera om det finns tilläggsmetoder till PSA-testet som ökar träffsäkerheten för att diagnostisera prostatacancer hos män med ett PSA-värde mellan 1 och 10 µg/L. Vi kunde i denna genomgång inte hitta någon stark evidens för att det finns en metod som påtagligt kan förbättra träffsäkerheten att diagnostisera prostatacancer för denna grupp. Några etiska problem såsom bristande autonomi eller integritetsintrång skulle dock inte tillkomma med ett tilläggstest jämfört med analys av bara PSA eftersom ett tilläggstest som ”friskförklarar” en individ leder till att onödiga biopsier undviks. Det borde inte heller vara svårt att motivera individen till att genomföra ett okomplicerat tilläggstest i form av analys av komponenter i blod eller med bildiagnostik.

Organisatoriskt bör det vara mindre komplicerat att genomföra tester baserade på analyser av blod, till skillnad från tester som innefattar bilddiagnostik, vilka kräver betydande resurser i form av stor och dyr apparatur och specialutbildad personal.

Om tilläggstestet inte ökar träffsäkerheten jämfört med bara PSA-testet skulle ett användande av tilläggstestet innebära att resurser används suboptimalt samt att individens tillit till sjukvården påverkas negativt. Det finns också en risk att starka åsikter och förhoppningar hos professionen, patientorganisationer och testutvecklare, kan påverka hur och om testet används.

Ett tilläggstest till PSA för diagnostisering av prostatacancer måste därför bättre kunna urskilja individer med prostatacancer från de utan. Det bör också kunna särskilja kliniskt signifikant prostatacancer från latent prostatacancer, det vill säga särskilja de patienter som skulle ha nytta av tidigt insatt behandling från de som aldrig utvecklar kliniska symtom.

5. Diskussion

Denna systematiska litteraturoversikt inkluderar 16 studier som alla har undersökt träffsäkerheten för en eller flera tilläggsmetoder till PSA-test vid diagnostik av prostatacancer (Bilaga 1, Tabell 1). För flera av dessa tester har vi funnit ett begränsat eller måttligt starkt vetenskapligt underlag för den träffsäkerhet som studierna har redovisat. Men det är viktigt att notera att testerna inte har redovisat någon optimal diagnostisk träffsäkerhet, AUC varierar mellan 0,42 och 0,8. Denna siffra kan jämföras med resultatet för ett PSA-test där AUC varierar mellan 0,5 och 0,6.

De tester som vi fann starkast tillförlitlighet för (*måttligt starkt vetenskapligt underlag*) att detektera prostatacancer (oavsett svårighetsgrad), var PHI, PSA-kvot och % p2PSA, där medelvärdet för AUC i inkluderade studier låg mellan 0,67 och 0,79, 0,42 och 0,72, respektive 0,67 och 0,77.

Den bästa diagnostiska träffsäkerheten, redovisad som AUC för att detektera prostatacancer (oavsett svårighetsgrad), har de multivariabla modellerna som innefattar PSA, PSA-kvot, PSAD och % p2PSA respektive PSA, PSA-kvot, PSAD och PHI, men det vetenskapliga underlaget för dessa modeller är begränsat.

I fem av de inkluderade studierna hade man även vid användningen av det studerade testet beräknat möjligheten att utföra färre biopsier, så kallade undvikbara biopsier, än om biopsitagningen skulle baseras på PSA-värden enbart [7,8,17-19]. För detta utfallsmått fann vi ett begränsat eller otillräckligt vetenskapligt underlag för de tester som undersöktes.

Anledningen till att säkerheten i evidensen var låg var att endast ett fåtal studier som inte är jämförbara på grund av att de har använt olika tröskelvärden (för det specifika testet) har studerat detta utfallsmått. Man måste också ta med i en bedömning av nyttan av undvikbara biopsier, att detta har beräknats jämfört med om man skulle ha biopsierat alla patienter i gråzonen 3–10 µg/L. I klinisk handläggning biopsieras inte alla inom 3–10 µg/L. En bedömning görs av patientens risk utifrån till exempel ärftlighet och fPSA, samt mätning av prostatavolymen och därmed PSAD, vilket avgör rekommendation för biopsitagning. Det betyder att man inom kliniken i själva verket har en rutin som undviker biopsier. Som en direkt följd av detta resonemang skulle man behöva visa att ett tilläggstest till PSA är bättre än PSAD. Utifrån en bedömning av de redovisade ROC-kurvornas AUC, ter sig detta tveksamt för alla tilläggstester som studerats i de inkluderade studierna.

Den systematiska arbetsprocess som följs vid sammanställningen av en systematisk översikt, fångar upp resultaten i de studier som uppfyller översiktens urvalskriterier och krav på studiekvalitet. Studier med potentiellt informationsvärde som inte ingår i denna litteraturoversikt, har utgått på grund av att de inte passar in i de urvalskriterier som översikten har eller att man i studien inte har redovisat sin metodologi på ett sådant sätt att man inte kan utesluta att det finns risk för systematiska fel (bias). De europeiska screeningstudierna och större studier som undersökt diagnostisk träffsäkerhet för multiparametrisk magnetresonanstomografi och "4Kallikrein score", exkluderades i denna översikt på grund av att de hade tagit för få biopsier per patient (referenstest) eller för att studierna inte redovisat resultat för män med ett PSA-värde mellan 1 och 10 µg/L. Vid tolkningen av denna översikts resultat är det viktigt att inte förvirras av den terminologi som används för systematiska översikter, utan istället granska vad dessa termer uttalar sig om. Ett begränsat vetenskapligt underlag refererar till tillförlitligheten till resultaten i studierna och behöver inte betyda att det finns en begränsad träffsäkerhet för det diagnostiska testet.

Metodologiska överväganden

Vi har i denna översikt valt ut ett antal urvalskriterier för att kunna avgränsa frågan. Urvalskriteriet, att populationen ska bestå av män med ett PSA-värde mellan 1 och 10 µg/L utan tidigare diagnos av prostatacancer, baseras på att detta PSA-intervall är inom den så kallade gråzonen för att kunna bedöma risken för om en patient kan ha prostatacancer. En anledning till att studier, som till exempel studier som studerat "4Kallikrein score" och mpMRI, exkluderats från denna översikt är att de inte redovisat resultat för enbart individer med ett PSA värde mellan 1 och 10 µg/L.

Urvalskriteriet att för referenstestet endast inkludera studier där man tagit minst 10 vävnadsprover (biopsier) av prostatan, bestämdes då detta är standardmetod i de nationella riktlinjerna för prostatacancer. Vid diagnostik ökar sannolikheten att man hittar fler tumörer vid fler biopsier. Dock finns en risk att man hittar så kallade icke-signifikanta tumörer, vilka inte kommer att leda till patientens död, men som innebär kostnader för hälso- och sjukvården samt kan påverka patientens livskvalitet negativt.

De stora europeiska studierna (ESPRC-The European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer) uppfyller inte denna översikts krav på minst 10 biopsier och är därför inte inkluderade.

Urvalskriterierna för utfallsmåtten baseras på att det vetenskapliga underlaget ska belysa både en screeningssituation och en allmän diagnostiksituation i vården av en patient med ett PSA-värde mellan 1 och 10 µg/L. Det mest relevanta utfallet för en screeningstudie är dödlighet eftersom minskad dödlighet är målet med cancerscreening. Ingen av de inkluderade studierna har tittat på detta. Det är heller ingen studie som har studerat bieffekter av studerat test. I alla studier har man valt att studera träffsäkerheten för att diagnostisera cancer (oavsett svårighetsgrad). Några studier har även valt att titta på träffsäkerheten för att diagnostisera elakartad (aggressiv) form av prostatacancer, vilken definierats som Gleasonsumma ≥ 7 .

Begränsningar i inkluderade studier

Vid en analys och jämförelse av data i de inkluderade studierna, noterades att man i många fall varit sparsam i sin resultatbeskrivning. Data i form av specificitet, sensitivitet, positivt prediktivt värde och negativt prediktivt värde skulle ha behövts för att man ska kunna få en transparent bild av resultaten. De flesta studierna redovisade dock en sammanfattande resultatbild i form av en ROC-kurva med angiven area under kurvan (AUC). Dessa värden har inte sammanvägts statistiskt utan istället har en narrativ sammanvägning gjorts.

Vid evidensgradering av testernas träffsäkerhet för diagnostisering av prostatacancer användes denna narrativa sammanvägning för att bedöma om resultaten i studierna var heterogena och oprecisa. Andra faktorer som bedömdes vid evidensgraderingen var ifall det fanns brister i studiekvalitet och hur pass överförbara studierna var till svenska förhållanden. Många studier brister i beskrivning av urval av population och beskrivning och hantering av bortfall. I bilaga 1, tabell 1 finns eventuella metodologiska brister i de inkluderade studierna listade. I alla bedömningar vid evidensgraderingen gjordes avdrag för brister i studiekvalitet och i vissa fall gjordes även avdrag för heterogena eller oprecisa data. Avdrag för överförbarhet gjordes i de fall då endast en studie eller två mindre studier förelåg.

6. Projektgrupp

Sakkunniga

Charlotte Becker, docent, Klinisk kemi, Region Skåne, Malmö

Ove Andrén, professor, överläkare, Urologkliniken, Örebro Universitetssjukhus

SBU

Helena Domeij, projektledare

Sigurd Vitols, projektledare

Elisabeth Gustafsson, projektadministratör

Hanna Olofsson, informationsspecialist

Susanne Gustafsson, informationsspecialist

Mikael Schenkenberg, projektmedarbetare (konsulterad för statistisk analys)

7. Ordförklaringar och förkortningar

Antigen	En antigen är ett kroppsfrämmande ämne. Det kan vara virus, bakterier och pollen. Antigenen gör så att immunförsvaret reagerar och bildar antikroppar.
AUC	Arean under en ROC-kurva (se förklaring ROC)
Biopsi	Instrumentell borttagning och undersökning av levande vävnad
cPSA	Komplexbundet PSA, det vill säga PSA i blodet som är bundet till proteashämmare framförallt alfa-1-antichymotrypsin
DRE	Digital rectal examination – Digital ändtarmsundersökning
fPSA	Fritt PSA, dvs PSA i blodet som inte är bundet till proteashämmare
Gleason	Ett fem-gradigt graderingssystem av förändringen från normala till sjuka cancerceller, grundat av patologen Donald Gleason på 1960-talet
Gleasonsumma	Graden på det mest utbredda och mest allvarliga mönstret läggs ihop och blir en summa till exempel 3+4=7
GRADE	Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation. Ett internationellt utarbetat systemet för att klassificera styrkan på det vetenskapliga underlaget.
Heterogen	Olikartad
HGF	"Hepatocyte growth factor"
HGFD	HGF densitet (HGF-värdet dividerat med prostatavolymen)
hK 11	humant Kallikrein 11", ett serinproteas besläktat med PSA (också benämnt hK3).
IL-6	Interleukin-6 en biomarkör för inflammation
IL-6D	IL-6 densitet (IL-6-värdet dividerat med prostatavolymen)
KI	Konfidensintervall, ett talintervall som med viss angiven sannolikhet innefattar det sanna värdet av till exempel ett

medeltal eller en oddskvot. Konfidensintervallet innehåller alla tänkbara värden som inte kan förkastas på grundval av föreliggande data.

NPV	Negativt prediktivt värde, ett värde som beskriver chansen att ett negativt resultat är riktigt.
OR	Odds ratio, OR, kvoten mellan två odds. Oddskvoten ger en uppfattning om hur starkt sambandet är mellan exponeringen och sjukdomen.
PCA3	Prostate cancer antigen 3
PHI	Prostate health index, $(p2PSA/fPSA) \times \sqrt{PSA}$
PHID	PHI densitet (PHI-värdet dividerat med prostatavolymen)
PPV	Positivt prediktivt värde, ett värde som uttrycker sannolikheten att ett positivt testresultat är korrekt,
PV	Prostatavolym (cm ²)
p2PSA	Pro ² PSA, en sannolikt enzymatiskt icke aktiv form av fritt PSA som har kvar en del av propeptiden.
%p2PSA	$p2PSA/(fPSA \times 1000) \times 100$, ovan specifika form av fritt PSA som relateras till totalhalten av fritt PSA.
PSA	Prostataspecifikt antigen, ett enzym som finns naturligt i kroppen. Finns i blodet i olika former; komplexbundet eller fritt. Om inte annat nämns avses "total PSA" när man mäter PSA i blodet.
PSAD	PSA-densitet (PSA-värdet dividerat med prostatavolymen)
PSA-kvot	$fPSA/PSA \times 100$, kallas även % fPSA
ROC	Receiver operating characteristics (ROC) är kurva som byggs upp av multipla bestämningar (vid olika tröskelvärden) av sensitivitet och specificitet (1-specificitet) för det studerade testet

8. Referenser

1. Socialstyrelsen. Nationella screeningprogram, Prostatacancer - screening med PSA-prov. Tillgänglig från <http://www.socialstyrelsen.se/riktlinjer/nationellascreeningprogram/prostatacancer-screeningmedpsa> Nedladdad 2018-01-31.
2. Balshem H, Helfand M, Schunemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol* 2011;64:401-6.
3. SBU. Utvärdering av metoder i hälso- och sjukvården: En handbok. 2 uppl. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU). 2014
4. Bollito E, De Luca S, Cicilano M, Passera R, Grande S, Maccagnano C, et al. Prostate cancer gene 3 urine assay cutoff in diagnosis of prostate cancer: a validation study on an Italian patient population undergoing first and repeat biopsy. *Anal Quant Cytol Histol* 2012;34:96-104.
5. Ferro M, Bruzzese D, Perdona S, Marino A, Mazzarella C, Perruolo G, et al. Prostate Health Index (Phi) and Prostate Cancer Antigen 3 (PCA3) significantly improve prostate cancer detection at initial biopsy in a total PSA range of 2-10 ng/ml. *PloS one* 2013;8:e67687.
6. Guazzoni G, Nava L, Lazzeri M, Scattoni V, Lughezzani G, Maccagnano C, et al. Prostate-specific antigen (PSA) isoform p2PSA significantly improves the prediction of prostate cancer at initial extended prostate biopsies in patients with total PSA between 2.0 and 10 ng/ml: results of a prospective study in a clinical setting. *Eur Urol* 2011;60:214-22.
7. Lazzeri M, Haese A, de la Taille A, Palou Redorta J, McNicholas T, Lughezzani G, et al. Serum isoform [-2]proPSA derivatives significantly improve prediction of prostate cancer at initial biopsy in a total PSA range of 2-10 ng/ml: a multicentric European study. *Eur Urol* 2013;63:986-94.

8. Mearini L, Ferri C, Lazzeri M, Bini V, Nunzi E, Fiorini D, et al. Evaluation of prostate-specific antigen isoform p2PSA and its derivatives, %p2PSA, prostate health index and prostate dimension-adjusted related index in the detection of prostate cancer at first biopsy: an exploratory, prospective study. *Urol Int* 2014;93:135-45.
9. Santotoribio JD, Canavate-Solano C, Garcia-de la Torre A, Arce-Matute F, Perez-Ramos S. Serum lactate dehydrogenase in combination with free-to-total serum prostate specific antigen ratio for diagnosis of prostate cancer. *Clinical laboratory* 2014;60:1055-8.
10. Yilmaz H, Ciftci S, Yavuz U, Ustuner M, Saribacak A, Dillioglugil O. Percentage of free prostate-specific antigen (PSA) is a useful method in deciding to perform prostate biopsy with higher core numbers in patients with low PSA cut-off values. *The Kaohsiung journal of medical sciences* 2015;31:315-9.
11. Gurbuz C, Canat L, Atis G, Guner B, Caskurlu T. The role of serum testosterone to prostate-specific antigen ratio as a predictor of prostate cancer risk. *Kaohsiung J Med Sci* 2012;28:649-53.
12. Bratslavsky G, Fisher HAG, Kaufman RP, Jr., Voskoboynik D, Nazeer T, Mian BM. PSA-related markers in the detection of prostate cancer and high-grade disease in the contemporary era with extended biopsy. *Urologic oncology* 2008;26:166-70.
13. Ochiai A, Shukla A, Davis JW, Fritsche HA, Bhadkamkar V, Babaian RJ. Is there a role for serum human tissue kallikrein in detection of prostate cancer? *Urology* 2007;70:519-22.
14. Tijani KH, Anunobi CC, Adeyomoye AO, Alabi TO, Lawal AO, Akanmu NO, et al. The role of the percentage free PSA in the diagnosis of prostate cancer in Blacks: Findings in indigenous West African men using TRUS guided biopsy. *African Journal of Urology* 2016;0
15. Ng CF, Chiu PKF, Lam NY, Lam HC, Lee KWM, Hou SSM. The Prostate Health Index in predicting initial prostate biopsy outcomes in Asian men with prostate-specific antigen levels of 4-10 ng/mL. *International urology and nephrology* 2014;46:711-7.

16. Nishimura K, Arichi N, Tokugawa S, Yoshioka I, Namba Y, Kishikawa H, et al. Hepatocyte growth factor and interleukin-6 in combination with prostate volume are possible prostate cancer tumor markers in patients with gray-zone PSA levels. *Prostate Cancer & Prostatic Diseases* 2008;11:258-63.
17. Tan LG, Tan YK, Tai BC, Tan KM, Gauhar V, Tiong HY, et al. Prospective validation of %p2PSA and the Prostate Health Index, in prostate cancer detection in initial prostate biopsies of Asian men, with total PSA 4-10 ng ml (-1). *Asian J Androl* 2016;0
18. Gronberg H, Adolfsson J, Aly M, Nordstrom T, Wiklund P, Brandberg Y, et al. Prostate cancer screening in men aged 50-69 years (STHLM3): a prospective population-based diagnostic study. *The Lancet. Oncology* 2015;16:1667-76.
19. Morote J, Celma A, Planas J, Placer J, Ferrer R, de Torres I, et al. Diagnostic accuracy of prostate health index to identify aggressive prostate cancer. An Institutional validation study. Eficacia del indice de salud prostatica para identificar canceres de prostata agresivos. Una validacion institucional. 2016;0
20. Schroder 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;360:1320-8.

9. Bilagor



Tilläggsmetoder till PSA-test för diagnostik av
prostatacancer
Underlag till Socialstyrelsen / Additional
methods to a PSA-test for diagnosis of prostate
cancer, rapport 275 (2018)

Bilaga 1 Inkluderade studier

Tabell 1. Sammanfattande beskrivning av inkluderade studier, population, resultat och eventuella brister i studierna

Studie År Land Referens	Population	Data (medelvärde med eller utan spridning vid 95 % KI)	Övrigt	Studiekvalitet
Bollito et al. 2012 Italien [4]	Ålder: oklart Antal individer: 586 PSA nivåer: 4–10 µg/L Antal biopsier/individ: 10–14 Andel med Prostatacancer: 27,1 % Andel DRE-positiva: 0 %	PCA3 <u>Utfall prostatacancer</u> Sensitivitet 67,9 % Specificitet 37,9 % AUC 0,459 PPV 28,4 % NPV 76,5 %	Prospektiv studie Bortfall i studien är oklart Bristfällig beskrivning av urvalet av populationen	Medelhög
Bratslavsky et al. 2008	Ålder: oklart, 113 under 60 år och 179 över 60 år	PSA <u>Utfall prostatacancer</u>	Retrospektiv studie Bortfall i studien är oklart	Medelhög

Studie År Land Referens	Population	Data (medelvärde med eller utan spridning vid 95 % KI)	Övrigt	Studiekvalitet
USA [12]	Antal individer: 292 PSA nivåer: 3–10 µg/L Antal biopsier/individ: 10–14 Andel med Prostatacancer: 43 % Andel DRE-positiva: 12 %	Sensitivitet vid tröskelvärde <3: 6 % Specificitet vid tröskelvärde <3: 95 % PPV vid tröskelvärde <3: 47 % NPV vid tröskelvärde <3: 58 % AUC 0,53 <u>PSA-kvot</u> <u>Utfall prostatacancer</u> AUC 0,54 Sensitivitet vid tröskelvärde <10: 19 % Specificitet vid tröskelvärde <10: 86 % PPV vid tröskelvärde <10: 50 % NPV vid tröskelvärde <10: 59 % <u>cPSA</u> <u>Utfall prostatacancer</u> AUC 0,52 Sensitivitet vid tröskelvärde <2: 8 % Specificitet vid tröskelvärde <2: 99 % PPV vid tröskelvärde <2: 33 %	Risk för selektionsbias Stor andel med prostatacancer	

Studie År Land Referens	Population	Data (medelvärde med eller utan spridning vid 95 % KI)	Övrigt	Studiekvalitet
		NPV vid tröskelvärde <2: 57 %		
Ferro et al. 2013 Italien [5]	Ålder: 50–73 år Antal individer: 300 PSA nivåer: 2–10 µg/L Antal biopsier/individ: minst 16 Andel med Prostatacancer: 36 % Andel DRE-positiva: 19 %	<u>PSA</u> <u>Utfall prostatacancer</u> AUC 0,52 (KI 0,45–0,59) Specificitet vid 90 % sensitivitet och tröskelvärde 3,6: 17 % (KI 0,07–0,24) <u>PCA3</u> <u>Utfall prostatacancer</u> AUC 0,73 (KI 0,68–0,79) Specificitet vid 90 % sensitivitet och tröskelvärde 22: 4 % (KI 28–48 %) <u>PHI</u> <u>Utfall prostatacancer</u> AUC 0,77 (KI 0,72–0,83) Specificitet vid 90 % sensitivitet, tröskelvärde 31,6: 4 % (KI 27–52 %) <u>fPSA</u> <u>Utfall prostatacancer</u>	Prospektiv studie Bortfall i studien är oklart Otillräcklig beskrivning av urvalet av populationen Högt antal biopsier (minst 16 biopsier per individ) Stor andel med prostatacancer	Medelhög

Studie År Land Referens	Population	Data (medelvärde med eller utan spridning vid 95 % KI)	Övrigt	Studiekvalitet
		<p>AUC 0,6 (KI 0,54–0,67)</p> <p>Specificitet vid 90 % sensitivitet och tröskelvärde 0,6: 15 % (KI 6–29 %)</p> <p><u>p2PSA</u></p> <p><u>Utfall prostatacancer</u></p> <p>AUC 0,63 (KI 0,56–0,69)</p> <p>Specificitet vid 90 % sensitivitet och tröskelvärde 9,5: 18 % (KI 10–31 %)</p> <p><u>PSA-kvot</u></p> <p><u>Utfall Prostatacancer</u></p> <p>AUC 0,62 (KI 0,55–0,69)</p> <p>Specificitet vid 90 % sensitivitet och tröskelvärde 0,1: 20 % (KI 12–28 %)</p> <p><u>%p2PSA</u></p> <p><u>Utfall prostatacancer</u></p> <p>AUC 0,76 (KI 0,71–0,82)</p> <p>Specificitet vid 90 % sensitivitet och tröskelvärde 1,3: 36 % (KI 17–52 %)</p>		

Studie År Land Referens	Population	Data (medelvärde med eller utan spridning vid 95 % KI)	Övrigt	Studiekvalitet
		<p><u>Kombination ålder, PSA, PSA-kvot, PV, DRE (pos versus neg)</u></p> <p><u>Utfall Prostatacancer</u> AUC 0,72 (KI 0,67–0,79)</p> <p><u>Kombination ålder, PSA, PSA-kvot, PV, DRE (pos versus neg), PHI</u></p> <p><u>Utfall prostatacancer</u> AUC 0,82 (KI 0,77–0,87)</p> <p><u>Kombination ålder, PSA, PSA-kvot, PV, DRE (pos versus neg), PCA3</u></p> <p><u>Utfall prostatacancer</u> AUC 0,77 (KI 0,72–0,83)</p> <p><u>Kombination ålder, PSA, PSA-kvot, PV, DRE (pos versus neg), PCA3, PHI</u></p> <p><u>Utfall prostatacancer</u> AUC 0,83 (KI 0,78–0,87)</p>		
<p>Grönberg et al. 2015 Sverige [18]</p>	<p>Ålder: 50–69 år Antal individer: 4 947 PSA nivåer: 1–10 µg/L</p>	<p><u>PSA</u></p> <p><u>Utfall prostatacancer</u> AUC 0,52 (KI 0,5–0,53)</p>	<p>Prospektiv studie Population inbjuden till studien</p>	<p>Medelhög</p>

Studie År Land Referens	Population	Data (medelvärde med eller utan spridning vid 95 % KI)	Övrigt	Studiekvalitet
	<p>Antal biopsier/individ: 10–12</p> <p>Andel med Prostatacancer: 39 %</p> <p>Andel DRE-positiva: 10 %</p>	<p>Stockholm-3 (en kombination av ålder, ärftlighet, tidigare biopsitagning, genetisk polymorfism (232 SNPs), MSMB, MIC1, fPSA, PSA, intaktPSA, hK2, DRE och prostatavolym)</p> <p><u>Utfall prostatacancer</u></p> <p>AUC 0,69 (KI 0,68–0,71)</p> <p><u>Utfall Gleasonsumma≥7</u></p> <p>AUC 0,74 (KI 0,72–0,75)</p> <p><u>Utfall undvikbara biopsier</u></p> <p>Vid 90 % sensitivitet: 32 % (KI 24–39 %) undvikbara biopsier och 17 % missade cancrar Gleasonsumma 6</p>	<p>8 % av studiedeltagarna har genomgått prostatabiopsitagning tidigare</p> <p>Bortfall noterat, men bortfallsbeskrivning saknas (biopsier rekommenderade/biopsier utförda)</p> <p>Otydlig metodbeskrivning</p> <p>Stor andel med prostatacancer</p>	
<p>Guazzoni et al. 2011, Italien [6]</p>	<p>Ålder: 63.3±8.2 år</p> <p>Antal individer: 218 (PSA 4–10),</p> <p>Antal individer: 268 (PSA 2–10)</p> <p>PSA nivåer: 2–10 µg/L</p> <p>Antal biopsier/individ: minst 18–22</p> <p>Andel med Prostatacancer: 40 %</p> <p>Andel DRE-positiva: 0 %</p>	<p>PSA</p> <p><u>Utfall prostatacancer för populationen med PSA 4–10)</u></p> <p>AUC 0,55 (0,48–0,62)</p> <p><u>Utfall prostatacancer för populationen med PSA 2–10)</u></p> <p>AUC 0,53 (KI 0,47–0,59)</p> <p>Sensitivitet vid 90 % specificitet och tröskelvärde ≥8,9: 5,1 % (KI 0,8–10,1 %)</p>	<p>Prospektiv studie</p> <p>Anger inget bortfall</p> <p>Risk för selektionsbias</p> <p>Högt antal biopsier</p> <p>Stor andel med prostatacancer</p>	<p>Medelhög</p>

Studie År Land Referens	Population	Data (medelvärde med eller utan spridning vid 95 % KI)	Övrigt	Studiekvalitet
		<p><u>PHI</u></p> <p><u>Utfall prostatacancer (för populationen med PSA 4–10)</u> AUC 0,76 (KI 0,7–0,81)</p> <p><u>Utfall prostatacancer (för populationen med PSA 2–10)</u> AUC 0,76 (KI 0,7–0,81)</p> <p>Sensitivitet vid 90 % specificitet och tröskelvärde $\geq 48,5$: 42,9% (KI 32,1–54,1 %)</p> <p><u>Utfall Gleasonsumma ≥ 7</u> AUC 0,72 (KI 0,63–0,81)</p> <p><u>PSAD</u></p> <p><u>Utfall prostatacancer (för populationen med PSA 4–10)</u> AUC 0,6 (KI 0,52–0,67)</p> <p><u>Utfall prostatacancer (för populationen med PSA 2–10)</u> AUC 0,61 (KI 0,54–0,67)</p> <p>Sensitivitet vid 90 % specificitet och tröskelvärde $\geq 0,16$: 26,5% (KI 12,4–34,1 %)</p>		

Studie År Land Referens	Population	Data (medelvärde med eller utan spridning vid 95 % KI)	Övrigt	Studiekvalitet
		<p><u>Utfall Gleasonsumma\geq7</u> AUC 0,64 (KI 0,54–0,73)</p> <p>fPSA</p> <p><u>Utfall prostatacancer</u> (för populationen med PSA 4–10) AUC 0,6 (KI 0,53–0,66)</p> <p><u>Utfall prostatacancer</u> (för populationen med PSA 2–10) AUC 0,58 (KI 0,52–0,64)</p> <p><u>Utfall Gleasonsumma\geq7</u> AUC 0,54 (KI 0,44–0,64)</p> <p>p2PSA</p> <p><u>Utfall prostatacancer</u> (för populationen med PSA 4–10) AUC 0,6 (KI 0,54–0,67)</p> <p><u>Utfall prostatacancer</u> (för populationen med PSA 2–10) AUC 0,59 (KI 0,53–0,65)</p> <p><u>Utfall Gleasonsumma\geq7</u> AUC 0,54 (KI 0,45–0,64)</p>		

Studie År Land Referens	Population	Data (medelvärde med eller utan spridning vid 95 % KI)	Övrigt	Studiekvalitet
		<p><u>PSA-kvot</u></p> <p><u>Utfall prostatacancer</u> (för populationen med PSA 4–10) AUC 0,57 (KI 0,5–0,63)</p> <p><u>Utfall prostatacancer</u> (för populationen med PSA 2–10): AUC 0,58 (KI 0,52–0,64)</p> <p>Sensitivitet vid 90 % specificitet och tröskelvärde $\leq 0,29$: 20 % (KI 8,5–29 %)</p> <p><u>Utfall Gleasonsumma ≥ 7</u> AUC 0,63 (KI 0,54–0,73)</p> <p><u>%p2PSA</u></p> <p><u>Utfall Prostatacancer</u> (för populationen med PSA 4–10) AUC 0,78 (KI 0,72–0,83)</p> <p><u>Utfall Prostatacancer</u> (för populationen med PSA 2–10) AUC 0,76 (KI 0,71–0,81)</p> <p>Sensitivitet vid 90 % specificitet och tröskelvärde $\geq 2,18$: 38,8% (KI 22,4–43,2 %)</p>		

Studie År Land Referens	Population	Data (medelvärde med eller utan spridning vid 95 % KI)	Övrigt	Studiekvalitet
		<p><u>Utfall Gleasonsumma\geq7</u> AUC 0,68 (KI 0,58–0,76)</p> <p><u>PSA, PSA-kvot, PSAD</u></p> <p><u>Utfall prostatacancer</u> (för populationen med PSA 4–10) AUC 0,72 (KI 0,65–0,79)</p> <p><u>Utfall Prostatacancer</u> (för populationen med <u>PSA 2–10</u>) AUC 0,72 (KI 0,65–0,78)</p> <p><u>Utfall Gleasonsumma\geq7</u> AUC 0,74 (KI 0,64–0,84)</p> <p><u>Kombination av PSA, PSA-kvot, PSAD, %p2PSA</u></p> <p><u>Utfall prostatacancer</u> (för populationen med PSA 4–10) AUC 0,83 (KI 0,78–0,89)</p> <p><u>Utfall prostatacancer</u> (för populationen med PSA 2–10) AUC 0,82 (KI 0,76–0,87)</p> <p><u>Utfall Gleasonsumma\geq7</u> AUC 0,81 (KI 0,73–0,90)</p>		

Studie År Land Referens	Population	Data (medelvärde med eller utan spridning vid 95 % KI)	Övrigt	Studiekvalitet
		<p><u>Kombination av PSA, PSA-kvot, PSAD, PHI</u></p> <p><u>Utfall prostatacancer</u> (för populationen med PSA 4–10) AUC 0,83 (KI 0,78–0,89)</p> <p><u>Utfall prostatacancer</u> (för populationen med PSA 2–10) AUC 0,83 (KI 0,77–0,88)</p> <p><u>Utfall Gleasonsumma≥7</u> AUC 0,81 (KI 0,72–0,89)</p>		
<p>Gurbuz et al 2012 Turkiet [11]</p>	<p>Ålder: 63,7 år (42–73) Antal individer: 104 PSA nivåer: 2.5–10 µg/L Antal biopsier/individ: 10 Andel med Prostatacancer: 17,3 % Andel DRE-positiva: 0 %</p>	<p><u>Testosteron/PSA</u></p> <p><u>Utfall prostatacancer</u> AUC 0,739 (KI 0,64–0,823) Tröskelvärde 0,60 på ROC ger sensitivitet: 82 % Tröskelvärde 0,60 på ROC ger specificitet: 62 %</p>	<p>Prospektiv studie Bortfall i studien är oklart Risk för selektionsbias Otillräcklig beskrivning av inklusion av populationen</p>	Medelhög
<p>Lazzeri et al. 2013 Italien</p>	<p>Ålder: 64,2±7,5 år Antal individer: 646 PSA nivåer: 2–10 µg/L</p>	<p><u>PSA</u></p> <p><u>Utfall prostatacancer</u> AUC 0,5 (KI 0,46–0,54)</p>	<p>Prospektiv studie Bortfall i studien är oklart Risk för selektionsbias</p>	Medelhög

Studie År Land Referens	Population	Data (medelvärde med eller utan spridning vid 95 % KI)	Övrigt	Studiekvalitet
[7]	Antal biopsier/individ: minst 12 Andel med Prostatacancer: 40,1 % Andel DRE-positiva: 18 %	Vid tröskelvärde $\geq 3,67$: Sensitivitet 90,5 % (KI 86,3–93,8) och Specificitet 15,7 % (KI 12,2–19,8 %), PPV 42,6 (KI 38,5–46,7) och NPV 70,6 (KI 60,9–80,3) Vid tröskelvärde $\geq 9,03$: Sensitivitet 7,9 % (KI 5–11,9) och Specificitet 90,1 % (KI 86,6–92,9 %), PPV 35,6 (KI 23,4–47,8) och NPV 58,6 (KI 54,6–62,6) <u>PHI</u> <u>Utfall prostatacancer</u> AUC 0,67 (KI 0,64–0,71) Vid tröskelvärde $\geq 27,6$: Sensitivitet 90,2 % (KI 85,9–93,5) och Specificitet 19,4 % (KI 15,5–23,7 %), PPV 43,6 (KI 39,4–47,7) och NPV 74 (KI 65,4–82,6) Vid tröskelvärde $\geq 61,7$: Sensitivitet 25,4 % (KI 20,2–31,1) och Specificitet 90,3 % (KI 86,9–93,1 %), PPV 64,4 (KI 55,2–73,6) och NPV 63,7 (KI 59,6–67,7) <u>Utfall undvikbara biopsier</u> Undvikbara biopsier vid 90 % sensitivitet: 15,5% Missade cancrar vid 90 % sensitivitet: 9,8% <u>Utfall Gleasonsumma ≥ 7</u> AUC 0,65 (KI 0,59–0,71)	Stor andel med prostatacancer	

Studie År Land Referens	Population	Data (medelvärde med eller utan spridning vid 95 % KI)	Övrigt	Studiekvalitet
		<p>fPSA</p> <p><u>Utfall prostatacancer</u> AUC 0,62 (KI 0,59–0,66)</p> <p>Vid tröskelvärde $\leq 1,38$: sensitivitet 90,2 % (KI 85,9–93,5 %) och specificitet 5,2 % (KI 3,5–7,3 %), PPV 39,7 (KI 35,8–43,6) och NPV 43,5 (KI 29,2–57,8)</p> <p>Vid tröskelvärde $\leq 0,47$: sensitivitet 12,9 % (KI 9,1–17,5 %) och specificitet 91,1% (KI 87,8–93,8 %), PPV 50 (KI 38,1–61,9) och NPV 60,2 (KI 56,2–64,2)</p> <p><u>Utfall Gleasonsumma ≥ 7</u> AUC 0,56 (KI 0,49–0,62)</p> <p>p2PSA</p> <p><u>Utfall prostatacancer</u> AUC 0,51 (KI 0,47–0,55)</p> <p>Vid tröskelvärde ≥ 7: sensitivitet 90,5 % (86,3–93,8 %) och specificitet 7,3 % (KI 4,9–10,4 %), PPV 40,3 (KI 36,4–44,3) och NPV 52,8 (KI 39,4–66,3)</p> <p>Vid tröskelvärde $\geq 29,4$: sensitivitet 12,9 % (KI 9,1–17,5 %) och specificitet 90,3 % (KI 86,9–93,1 %), PPV 47,9 (KI 36,3–59,5) och NPV 60 (KI 56–64)</p> <p><u>Utfall Gleasonsumma ≥ 7</u></p>		

Studie År Land Referens	Population	Data (medelvärde med eller utan spridning vid 95 % KI)	Övrigt	Studiekvalitet
		<p>AUC 0,54 (KI 0,48–0,6)</p> <p><u>PSA-kvot</u> <u>Utfall prostatacancer</u></p> <p>AUC 0,64 (KI 0,61–0,68)</p> <p>Vid tröskelvärde $\leq 0,222$: sensitivitet 90,5% (KI 86,3–93,8 %) och specificitet 21,5% (KI 17,5–25,9 %), PPV 44,3 (KI 40,1–48,5) och NPV 76,6 (KI 68,6–84,7)</p> <p>Vid tröskelvärde $\leq 0,101$: sensitivitet 26,1 % (KI 20,9–31,9 %) och specificitet 90,1 % (KI 86,6–92,9 %), PPV 64,5 (KI 55,4–73,6) och NPV 63,8 (KI 59,8–67,9)</p> <p><u>Utfall undvikbara biopsier</u></p> <p>Undvikbara biopsier vid 90 % sensitivitet: 17.9%</p> <p>Missade cancrar vid 90 % sensitivitet: 10,2%</p> <p><u>Utfall Gleasonsumma ≥ 7</u></p> <p>AUC 0,59 (KI 0,53–0,65)</p> <p><u>%p2PSA</u> <u>Utfall prostatacancer</u></p> <p>AUC 0,67 (KI 0,64–0,71)</p> <p>Vid tröskelvärde $\geq 1,22$: sensitivitet 90,2 % (85,9–93,5 %) och specificitet 22,8 % (KI 18,7–27,3 %), PPV 44,7 (KI 40,4–48,9) och NPV 77 (KI 69,2–84,8)</p>		

Studie År Land Referens	Population	Data (medelvärde med eller utan spridning vid 95 % KI)	Övrigt	Studiekvalitet
		<p>Vid tröskelvärde $\geq 2,66$: sensitivitet 23,9 % (18,9–29,5 %) och specificitet 91,4 % (KI 88,1–94 %), PPV 65,6 (KI 56,1–75,1) och NPV 63,5 (KI 59,4–67,5)</p> <p><u>Utfall undvikbara biopsier</u></p> <p>Undvikbara biopsier vid 90 % sensitivitet: 17 %</p> <p>Missade cancrar vid 90 % sensitivitet: 9,8 %</p> <p><u>Gleasonsumma ≥ 7:</u></p> <p>AUC 0,64 (KI 0,58–0,7)</p>		
<p>Mearini et al. 2014 Italien [8]</p>	<p>Ålder: 65,4\pm6,8 år</p> <p>Antal individer: 257</p> <p>PSA nivåer: 2–10 $\mu\text{g/L}$</p> <p>Antal biopsier/individ: minst 18</p> <p>Andel med Prostatacancer: 31.2 %</p> <p>Andel DRE-positiva: 40 %</p>	<p><u>PSA</u></p> <p><u>Utfall prostatacancer</u></p> <p>AUC 0,54 (KI 0,48–0,6)</p> <p>Vid tröskelvärde $\geq 2,54$ är sensitivitet 90,7% (KI 82,5–95,9 %) och specificitet är 13,8 % (KI 9,2–19,5 %), PPV är 32,4 (KI 26,5–38,3) och NPV är 76,5 (KI 62,2–90,7)</p> <p>Vid tröskelvärde $\geq 4,63$ är sensitivitet 54,7 % (KI 43,5–65,4 %) och specificitet är 53,9 % (KI 46,6–61,2 %), PPV är 35,1 (KI 27–43,2) och NPV är 72,3 (KI 65–79,7)</p> <p>Vid tröskelvärde $\geq 7,31$ är sensitivitet 11,6 % (KI 5,7–20,4 %) och specificitet är 91,5 % (KI 86,6–95,1 %),</p>	<p>Prospektiv studie</p> <p>Bortfall oklart</p> <p>Högt antal biopsier</p> <p>Stor andel DRE positiva</p>	Medelhög

Studie År Land Referens	Population	Data (medelvärde med eller utan spridning vid 95 % KI)	Övrigt	Studiekvalitet
		<p>PPV är 38,5 (KI 19,8–57,2) och NPV är 69,5 (KI 63,8–75,2)</p> <p><u>PHI</u></p> <p><u>Utfall prostatacancer</u></p> <p>AUC 0,76 (0,71–0,81)</p> <p>Vid tröskelvärde $\geq 37,1$ är sensitivitet 91,9 % (KI 83,9–96,7 %) och specificitet är 38,6 % (KI 31,6–46 %), PPV är 40,5 (KI 33,6–47,4) och NPV är 91,3 (KI 85,1–97,4)</p> <p>Vid tröskelvärde $\geq 49,9$ är sensitivitet 67,4 % (KI 56,5–77,2 %) och specificitet är 71,9 % (KI 65–78,2 %), PPV är 52,3 (KI 43–61,5) och NPV är 82,9 (KI 77,2–88,7)</p> <p>Vid tröskelvärde ≥ 70 är sensitivitet 40,7 % (KI 30,2–51,8 %) och specificitet är 91,5 % (KI 86,6–95,1 %), PPV är 68,6 (KI 55,9–81,4) och NPV är 77,2 (KI 71,7–82,7)</p> <p><u>Utfall Gleasonsumma ≥ 7</u></p> <p>AUC 0,6 (KI 0,49–0,7)</p> <p><u>PSAD</u></p> <p><u>Utfall prostatacancer</u></p> <p>AUC 0,68 (KI 0,62–0,74)</p>		

Studie År Land Referens	Population	Data (medelvärde med eller utan spridning vid 95 % KI)	Övrigt	Studiekvalitet
		<p>Vid tröskelvärde $\leq 1,42$ är sensitivitet 91,9 % (KI 83,9–96,7 %) och specificitet är 7,4 % (KI 4,1–12,1 %), PPV är 31,1 (KI 25,4–36,8) och NPV är 66,7 (KI 46,5–86,8)</p> <p>Vid tröskelvärde $\leq 0,63$ är sensitivitet 65,1% (KI 54,1–75,1 %) och specificitet är 63 % (KI 55,7–69,9 %), PPV är 44,4 (KI 35,8–53,1) och NPV är 79,9 (KI 73,4–86,3)</p> <p>Vid tröskelvärde $\leq 0,32$ är sensitivitet 16,3 % (KI 9,2–25,8 %) och specificitet är 90 % (KI 84,7–93,8 %), PPV är 42,4 (KI 25,6–59,3) och NPV är 70,2 (KI 64,5–76)</p> <p><u>Utfall Gleasonsumma ≥ 7</u></p> <p>AUC 0,51 (KI 0,47–0,53)</p> <p>p2PSA</p> <p><u>Utfall prostatacancer</u></p> <p>AUC 0,59 (KI 0,53–0,65)</p> <p>Vid tröskelvärde $\geq 8,9$ är sensitivitet 90,7 % (KI 82,5–95,9 %) och specificitet är 20,1 % (KI 14,6–26,5 %), PPV är 34,1 (KI 27,9–40,2) och NPV är 82,6 (KI 71,7–93,6)</p> <p>Vid tröskelvärde $\geq 16,7$ är sensitivitet 58,1 % (KI 47–68,7 %) och specificitet är 55,6 % (KI 48,2–62,8 %),</p>		

Studie År Land Referens	Population	Data (medelvärde med eller utan spridning vid 95 % KI)	Övrigt	Studiekvalitet
		<p>PPV är 37,3 (KI 29,1–45,5) och NPV är 74,5 (KI 67,3–81,7)</p> <p>Vid tröskelvärde $\geq 28,7$ är sensitivitet 18,6 % (KI 11–28,4 %) och specificitet är 90,5 % (KI 85,4–94,3 %), PPV är 47,1 (KI 30,3–63,8) och NPV är 71 (KI 65,2–76,7)</p> <p><u>Utfall Gleasonsumma≥ 7</u></p> <p>AUC 0,54 (KI 0,43–0,65)</p> <p>PSA-kvot</p> <p><u>Utfall prostatacancer</u></p> <p>AUC 0,59 (KI 0,548–0,69)</p> <p>Vid tröskelvärde ≤ 24 är sensitivitet 90,7 % (KI 82,5–95,9 %) och specificitet är 16,4 % (KI 11,4–22,5 %), PPV är 33,1 (KI 27–39,1) och NPV är 79,5 (KI 66,8–92,2)</p> <p>Vid tröskelvärde ≤ 15 är sensitivitet 62,8 % (KI 51,7–73 %) och specificitet är 64 % (KI 56,7–70,9 %), PPV är 44,3 (KI 35,4–53,1) och NPV är 79,1 (KI 72,6–85,5)</p> <p>Vid tröskelvärde $\leq 9,9$ är sensitivitet 29,1 % (KI 19,8–39,9 %) och specificitet är 91 % (KI 86–94,7 %), PPV är 59,5 (KI 44,7–74,4) och NPV är 73,8 (KI 68,2–79,5)</p> <p><u>Utfall Gleasonsumma≥ 7</u></p>		

Studie År Land Referens	Population	Data (medelvärde med eller utan spridning vid 95 % KI)	Övrigt	Studiekvalitet
		<p>AUC 0,56 (KI 0,45–0,67)</p> <p><u>p2PSAD</u></p> <p><u>Utfall Prostatacancer</u></p> <p>AUC 0,71 (KI 0,65–0,76)</p> <p>Vid tröskelvärde $\geq 0,14$ är sensitivitet 91,9 % (KI 83,9–96,7 %) och specificitet är 21,7 % (KI 16–28,3 %), PPV är 34,8 (KI 28,6–41) och NPV är 85,4 (KI 75,4–95,4)</p> <p>Vid tröskelvärde $\geq 0,31$ är sensitivitet 68,6 % (KI 57,7–78,2 %) och specificitet är 68,3 % (KI 61,1–74,8 %), PPV är 49,6 (KI 40,6–58,6) och NPV är 82,7 (KI 76,8–88,6)</p> <p>Vid tröskelvärde $\geq 0,47$ är sensitivitet 33,7 % (KI 23,9–44,7 %) och specificitet är 89,4 % (KI 84,1–93,4 %), PPV är 59,2 (KI 45,4–72,9) och NPV är 74,8 (KI 69,1–80,4)</p> <p><u>Utfall Gleasonsumma ≥ 7</u></p> <p>AUC 0,57 (KI 0,46–0,68)</p> <p><u>%p2PSA</u></p> <p><u>Utfall prostatacancer</u></p> <p>AUC 0,76 (KI 0,7–0,81)</p>		

Studie År Land Referens	Population	Data (medelvärde med eller utan spridning vid 95 % KI)	Övrigt	Studiekvalitet
		<p>Vid tröskelvärde $\geq 1,85$ är sensitivitet 90,7% (KI 82,5–95,9 %) och specificitet är 42,3 % (KI 35,2–49,7 %), PPV är 41,7 (KI 34,6–48,8) och NPV är 90,9 (KI 84,9–96,9)</p> <p>Vid tröskelvärde $\geq 2,5$ är sensitivitet 68,6 % (KI 57,7–78,2 %) och specificitet är 70,9 % (KI 63,9–77,3 %), PPV är 51,8 (KI 42,6–60,9) och NPV är 83,2 (KI 77,5–89)</p> <p>Vid tröskelvärde $\geq 3,25$ är sensitivitet 40,7 % (KI 30,2–51,8 %) och specificitet är 90,5 % (KI 85,4–94,3 %), PPV är 66 (KI 53,3–78,8) och NPV är 77 (KI 71,5–82,6)</p> <p><u>Utfall Gleasonsumma≥ 7</u></p> <p>AUC 0,59 (KI 0,47–0,69)</p> <p><u>%p2PSAD</u></p> <p><u>Utfall prostatacancer</u></p> <p>AUC 0,77 (KI 0,71–0,82)</p> <p>Vid tröskelvärde $\geq 0,27$ är sensitivitet 90,7 % (KI 82,5–95,9 %) och specificitet är 41,8 % (KI 34,7–49,2 %), PPV är 41,5 (KI 34,4–48,5) och NPV är 90,8 (KI 84,7–96,9)</p> <p>Vid tröskelvärde $\geq 0,41$ är sensitivitet 70,9 % (KI 60,1–80,2 %) och specificitet är 70,9 % (KI 63,9–77,3)</p>		

Studie År Land Referens	Population	Data (medelvärde med eller utan spridning vid 95 % KI)	Övrigt	Studiekvalitet
		<p>%), PPV är 52,6 (KI 43,5–61,7) och NPV är 84,3 (KI 78,6–89,9)</p> <p>Vid tröskelvärde $\geq 0,72$ är sensitivitet 43 % (KI 32,4–54,2 %) och specificitet är 90,5 % (KI 85,4–94,3 %), PPV är 67,3 (KI 54,9–79,7) och NPV är 77,7 (KI 72,2–83,2)</p> <p><u>Utfall Gleasonsumma≥ 7</u></p> <p>AUC 0,59 (KI 0,47–0,69)</p> <p>PHID</p> <p><u>Utfall prostatacancer</u></p> <p>AUC 0,77 (KI 0,72–0,82)</p> <p>Vid tröskelvärde $\geq 0,49$ är sensitivitet 90,7 % (KI 82,5–95,9 %) och specificitet är 30,2 % (KI 23,7–37,2 %), PPV är 37,1 (KI 30,6–43,7) och NPV är 87,7 (KI 79,7–95,7)</p> <p>Vid tröskelvärde $\geq 0,83$ är sensitivitet 72,1 % (KI 61,4–81,2 %) och specificitet är 70,9 % (KI 63,9–77,3 %), PPV är 53 (KI 43,9–62) och NPV är 84,8 (KI 79,2–90,4)</p> <p>Vid tröskelvärde $\geq 1,38$ är sensitivitet 48,8 % (KI 37,9–59,9 %) och specificitet är 90,5 % (KI 85,4–94,3 %), PPV är 70 (KI 58,4–81,6) och NPV är 79,5 (KI 74,1–84,9)</p>		

Studie År Land Referens	Population	Data (medelvärde med eller utan spridning vid 95 % KI)	Övrigt	Studiekvalitet
		<p><u>Utfall Gleasonsumma\geq7</u> AUC 0,59 (KI 0,48–0,69)</p> <p><u>Kombination av PSA, PSA-kvot, PSAD</u></p> <p><u>Utfall prostatacancer</u> AUC 0,72 (KI 0,66–0,77)</p> <p><u>Utfall undvikbara biopsier</u> Vid tröskelvärde 20 % 37% undvikbara biopsier och 11,6 % missade cancrar Vid tröskelvärde 30 %: 69,3 % undvikbara biopsier och 34,9 % missade cancrar Vid tröskelvärde 40 %: 85,7 % undvikbara biopsier och 51,2 % missade cancrar Vid tröskelvärde 50 %: 92,1 % undvikbara biopsier och 67,4 % missade cancrar Vid tröskelvärde 60 %: 95,2 % undvikbara biopsier och 80,2 % missade cancrar</p> <p><u>Kombination av PSA, PSA-kvot, PSAD, p2PSA</u></p> <p><u>Utfall prostatacancer</u> AUC 0,78 (KI 0,73–0,83)</p> <p><u>Utfall undvikbara biopsier</u></p>		

Studie År Land Referens	Population	Data (medelvärde med eller utan spridning vid 95 % KI)	Övrigt	Studiekvalitet
		<p>Vid tröskelvärde 20 %: 47,6 % undvikbara biopsier och 11,6 % missade cancrar</p> <p>Vid tröskelvärde 30 %: 77,8 % undvikbara biopsier och 31,4 % missade cancrar</p> <p>Vid tröskelvärde 40 %: 88,4 % undvikbara biopsier och 45,3 % missade cancrar</p> <p>Vid tröskelvärde 50 %: 91 % undvikbara biopsier och 54,7 % missade cancrar</p> <p>Vid tröskelvärde 60 %: 94,2 % undvikbara biopsier och 68,6 % missade cancrar</p> <p><u>Kombination av PSA, PSA-kvot, PSAD, %p2PSA</u></p> <p><u>Utfall prostatacancer</u></p> <p>AUC 0,78 (KI 0,73–0,83)</p> <p><u>Utfall undvikbara biopsier</u></p> <p>Vid tröskelvärde 20 %: 44,4 % undvikbara biopsier och 11,6 % missade cancrar</p> <p>Vid tröskelvärde 30 %: 80,4 % undvikbara biopsier och 36 % missade cancrar</p> <p>Vid tröskelvärde 40 %: 89,4 % undvikbara biopsier och 50 % missade cancrar</p>		

Studie År Land Referens	Population	Data (medelvärde med eller utan spridning vid 95 % KI)	Övrigt	Studiekvalitet
		<p>Vid tröskelvärde 50 %: 91,5 % undvikbara biopsier och 61,6 % missade cancrar</p> <p>Vid tröskelvärde 60 %: 94,2 % undvikbara biopsier och 74,4 % missade cancrar</p> <p><u>Kombination av PSA, PSA-kvot, PSAD, PHI</u></p> <p><u>Utfall prostatacancer</u></p> <p>AUC 0,79 (KI 0,74–0,84)</p> <p><u>Undvikbara biopsier</u></p> <p>Vid tröskelvärde 20 %: 45 % undvikbara biopsier och 12,8 %</p> <p>Vid tröskelvärde 30 %: 80,4 % undvikbara biopsier och 33,7 % missade cancrar</p> <p>Vid tröskelvärde 40 %: 88,9 % undvikbara biopsier och 47,7 % missade cancrar</p> <p>Vid tröskelvärde 50 %: 92,6 % undvikbara biopsier och 58,1 % missade cancrar</p> <p>Vid tröskelvärde 60 %: 94,7 % undvikbara biopsier och 70,9 % missade cancrar</p> <p><u>Kombination av PSA, PSA-kvot, PSAD, p2PSAD</u></p> <p><u>Utfall prostatacancer</u></p> <p>AUC 0,77 (KI 0,72–0,82)</p>		

Studie År Land Referens	Population	Data (medelvärde med eller utan spridning vid 95 % KI)	Övrigt	Studiekvalitet
		<p><u>Utfall undvikbara biopsier</u></p> <p>Vid tröskelvärde 20 %: 40,2 % undvikbara biopsier och 10,5 % missade cancrar</p> <p>Vid tröskelvärde 30 %: 76,2 % undvikbara biopsier och 34,9 % missade cancrar</p> <p>Vid tröskelvärde 40 %: 88,4 % undvikbara biopsier och 47,7 % missade cancrar</p> <p>Vid tröskelvärde 50 %: 92,6 % undvikbara biopsier och 60,5 % missade cancrar</p> <p>Vid tröskelvärde 60 %: 95,8 % undvikbara biopsier och 76,7 % missade cancrar</p> <p><u>Kombination av PSA, PSA-kvot, PSAD, %p2PSAD</u></p> <p><u>Utfall prostatacancer</u></p> <p>AUC 0,72 (KI 0,66–0,77)</p> <p><u>Utfall undvikbara biopsier</u></p> <p>Vid tröskelvärde 20 %: 37 % undvikbara biopsier och 12,8 % missade cancrar</p> <p>Vid tröskelvärde 30 %: 70,4 % undvikbara biopsier (34,9 % missade cancrar)</p> <p>Vid tröskelvärde 40 %: 87,3 % undvikbara biopsier och 51,2 % missade cancrar)</p>		

Studie År Land Referens	Population	Data (medelvärde med eller utan spridning vid 95 % KI)	Övrigt	Studiekvalitet
		<p>Vid tröskelvärde 50 %: 93,1 % undvikbara biopsier och 67,4 % missade cancrar</p> <p>Vid tröskelvärde 60 %: 95,2 % undvikbara biopsier och 79,1 % missade cancrar</p> <p><u>Kombination av PSA, PSA-kvot, PSAD, PHID</u></p> <p><u>Utfall prostatacancer</u></p> <p>AUC 0,74 (KI 0,68–0,79)</p> <p><u>Utfall undvikbara biopsier</u></p> <p>Vid tröskelvärde 20 %: 37,6 % undvikbara biopsier och 12,8 % missade cancrar</p> <p>Vid tröskelvärde 30 %: 75,1 % undvikbara biopsier och 39,5 % missade cancrar</p> <p>Vid tröskelvärde 40 %: 87,8 % undvikbara biopsier och 52,3 % missade cancrar</p> <p>Vid tröskelvärde 50 %: 92,1 % undvikbara biopsier och 67,4 % missade cancrar</p> <p>Vid tröskelvärde 60 %: 95,2 % undvikbara biopsier och 75,6 % missade cancrar</p>		
Morote et al. 2016	Ålder: 48–75 år, medel 67 år Antal individer: 183	<u>PSA</u> <u>Utfall prostatacancer</u>	Retrospektiv studie Bortfall i studien är oklart	Medelhög

Studie År Land Referens	Population	Data (medelvärde med eller utan spridning vid 95 % KI)	Övrigt	Studiekvalitet
Spanien [19]	PSA nivåer: 3–10 µg/L Antal biopsier/individ: 12 Andel med Prostatacancer: 37,2 % Andel DRE-positiva: 22,4 %	AUC 0,59 (KI 0,52–0,693) Vid 90 % sensitivitet och tröskelvärde $\geq 3,61$: 13 % specificitet, 37,9 PPV och 68,2 NPV PHI <u>Utfall prostatacancer</u> AUC 0,749 (KI 0,675–0,823) OR: 1,048 (KI 1,024–1,073) Vid 90 % sensitivitet och tröskelvärde $\geq 28,98$: 27,8 % specificitet, 42,4 PPV och 82,1 NPV <u>Utfall undvikbara biopsier</u> Vid sensitivitet 90 % och tröskelvärde $\geq 29,08$: 21,3 % undvikbara biopsier och 10,3 % missade cancrar Vid sensitivitet 95 % och, tröskelvärde $\geq 26,85$: 15,3 % undvikbara biopsier och 5,9 % missade cancrar <u>Utfall Gleasonsumma ≥ 7</u> AUC 0,792 (KI 0,712–0,872) OR: 1,057 (KI 1,028–1,088) Sensitivitet vid 95 % specificitet och tröskelvärde $\geq 17,83$: 24,4 %	Risk för selektionsbias Hög andel med prostatacancer	

Studie År Land Referens	Population	Data (medelvärde med eller utan spridning vid 95 % KI)	Övrigt	Studiekvalitet
		<p><u>PSAD</u></p> <p><u>Utfall prostatacancer</u> AUC 0,668 (KI 0,588–0,748) OR: 1,002(KI 0,037–1,521)</p> <p>Vid 90 % sensitivitet och tröskelvärde $\geq 0,062$: 22,6 % specificitet, 41,1 PPV och 81,2 NPV</p> <p><u>Utfall undvikbara biopsier</u></p> <p>Vid sensitivitet 90 % och tröskelvärde $\geq 0,07$: 17,5 % undvikbara biopsier och 8,8 % missade cancrar</p> <p>Vid sensitivitet 95 % och tröskelvärde $\geq 0,055$: 6 % undvikbara biopsier och 1,5 % missade cancrar</p> <p><u>Utfall Gleasonsumma≥ 7</u></p> <p>AUC 0,719 (KI 0,637–0,8) OR: 1,645(KI 0,61–2,121)</p> <p>Sensitivitet vid 95 % specificitet och tröskelvärde $\geq 0,070$: 29,7 %</p> <p><u>PSA-kvot</u></p> <p><u>Utfall prostatacancer</u> AUC 0,606 (KI 0,519–0,693) OR: 0,996 (KI 0,928–1,067)</p>		

Studie År Land Referens	Population	Data (medelvärde med eller utan spridning vid 95 % KI)	Övrigt	Studiekvalitet
		<p>Vid 90 % sensitivitet och tröskelvärde $\leq 22,94$: 16,5 specificitet, 38,5 PPV och 70,4 NPV</p> <p><u>Utfall undvikbara biopsier</u></p> <p>Sensitivitet 90 % och tröskelvärde $\geq 21,31$: 14,8 % undvikbara biopsier och 11,8 % missade cancrar</p> <p>Sensitivitet 95 % och tröskelvärde $\geq 22,94$: 9,3 % undvikbara biopsier och 5,9 % missade cancrar</p> <p><u>Utfall leasonsumma ≥ 7</u></p> <p>AUC: 0,689 (KI 0,599–0,779)</p> <p>OR: 0,924 (KI 0,837–1,109)</p> <p>Sensitivitet vid 95 % specificitet och tröskelvärde $\leq 22,94$: 18,1 %</p>		
<p>Ng et al. 2014, Kina [15]</p>	<p>Ålder: 65,9 år (50–79)</p> <p>Antal individer: 230</p> <p>PSA nivåer: 4–10 $\mu\text{g/L}$</p> <p>Antal biopsier/individ: minst 10</p> <p>Andel med Prostatacancer: 9,13 %</p> <p>Andel DRE-positiva: 0 %</p>	<p><u>PSA</u></p> <p><u>Utfall prostatacancer</u></p> <p>AUC 0,547 (KI 0,421–0,674)</p> <p>OR 1,119 (0,836–1,499)</p> <p><u>PHI</u></p> <p><u>Utfall prostatacancer</u></p> <p>AUC 0,781 (KI 0,675–0,887)</p>	<p>Retrospektiv studie</p> <p>Bortfall i studien är oklart</p> <p>Risk för selektionsbias</p>	<p>Medelhög</p>

Studie År Land Referens	Population	Data (medelvärde med eller utan spridning vid 95 % KI)	Övrigt	Studiekvalitet
		<p>OR 1,078 (1,038–1,119)</p> <p>Specificitet när sensitivitet är 90 %: 49,76 % (KI 42,8–56,7 %)</p> <p><u>PSAD</u></p> <p><u>Utfall prostatacancer</u></p> <p>AUC 0,634 (KI 0,501–0,768)</p> <p>OR 82,032 (KI 1,113–6,046.391)</p> <p>Specificitet när sensitivitet är 90 % :18,18 % (KI 13,2–24,1 %)</p> <p><u>p2PSA</u></p> <p><u>Utfall prostatacancer</u></p> <p>AUC 0,654 (KI 0,523–0,786)</p> <p>OR: 1,059 (KI 1,009–1,111)</p> <p>Specificitet när sensitivitet är 90 %: 22,97 % (KI 17,4–29,3 %)</p> <p><u>PSA–kvot</u></p> <p><u>Utfall prostatacancer</u></p> <p>AUC 0,572 (KI 0,437–0,708)</p> <p>OR 0,965 (Ki 0,901–1,034)</p>		

Studie År Land Referens	Population	Data (medelvärde med eller utan spridning vid 95 % KI)	Övrigt	Studiekvalitet
		<p>Specificitet när sensitivitet är 90 %: 11 % (KI 7,1–16,1 %)</p> <p><u>%p2PSA</u></p> <p><u>Utfall prostatacancer</u></p> <p>AUC 0,768 (KI 0,66–0,876)</p> <p>OR: 8,497 (KI 2,899–24,9)</p> <p>Specificitet när sensitivitet är 90 %: 42,11 % (KI 35,3–49,1 %)</p> <p><u>Kombination av ålder, PSA, PV, PSA-kvot</u></p> <p><u>Utfall prostatacancer</u></p> <p>AUC 0,668 (KI 0,540–0,795)</p> <p><u>Kombination av ålder, PSA, PV, PSA-kvot, %p2PSA</u></p> <p><u>Utfall prostatacancer</u></p> <p>AUC 0,786 (KI 0,677–0,894)</p> <p><u>Kombination av ålder, PSA, PV, PSA-kvot, PHI</u></p> <p><u>Utfall prostatacancer</u></p> <p>AUC 0,792 (KI 0,668–0,895)</p> <p><u>Kombination av ålder, PSA, PSA-kvot</u></p> <p><u>Utfall prostatacancer</u></p>		

Studie År Land Referens	Population	Data (medelvärde med eller utan spridning vid 95 % KI)	Övrigt	Studiekvalitet
		<p>AUC 0,623 (KI 0,493–0,752)</p> <p><u>Kombination av ålder, PSA, PSA-kvot, %p2PSA</u></p> <p><u>Utfall prostatacancer</u></p> <p>AUC 0,783 (KI 0,676–0,89)</p> <p><u>Kombination av ålder, PSA, PSA-kvot, PHI</u></p> <p><u>Utfall prostatacancer</u></p> <p>AUC 0,787 (KI 0,683–0,891)</p>		
<p>Nishimura et al. 2008</p> <p>Japan</p> <p>[16]</p>	<p>Ålder: 41–92 år</p> <p>Antal individer: 159</p> <p>PSA nivåer: 2.7–10 µg/L</p> <p>Antal biopsier/individ: 10</p> <p>Andel med Prostatacancer: 35,3 %</p> <p>Andel DRE-positiva: saknas info</p>	<p><u>PSA</u></p> <p><u>Utfall prostatacancer</u></p> <p>AUC 0,53 (KI 0,45–0,61)</p> <p><u>HGF</u></p> <p><u>Utfall prostatacancer</u></p> <p>AUC 0,52 (KI 0,44–0,6)</p> <p><u>HGFD</u></p> <p><u>Utfall prostatacancer</u></p> <p>AUC 0,64 (KI 0,56–0,72)</p> <p><u>IL-6</u></p>	<p>Prospektiv studie</p> <p>Bortfall i studien är oklart</p> <p>Otillräckligt beskriven population</p> <p>Hög andel med prostatacancer</p>	Medelhög

Studie År Land Referens	Population	Data (medelvärde med eller utan spridning vid 95 % KI)	Övrigt	Studiekvalitet
		<u>Utfall prostatacancer</u> AUC 0,61 (KI 0,53–0,68) IL-6D <u>Utfall prostatacancer</u> AUC 0,68 (KI 0,6–0,75) PSAD <u>Utfall prostatacancer</u> AUC 0,68 (KI 0,6–0,75)		
Ochiai et al 2007 USA [13]	Ålder: 61,2±7,1 år Antal individer: 114 PSA nivåer: 2.5–10 µg/L Antal biopsier/individer: 10 Andel med Prostatacancer: 32 % Andel DRE-positiva: saknas info	PSA <u>Utfall prostatacancer</u> AUC 0,54 hk11 <u>Utfall prostatacancer</u> AUC 0,491 %hk11 <u>Utfall prostatacancer</u> AUC 0,505 hk11/Prostata volym	Retrospektiv studie Bortfall i studien är oklart Otillräckligt beskriven population Otillräcklig beskrivning av urvalet av populationen Risk för selektionsbias Stor andel med prostatacancer	Medelhög

Studie År Land Referens	Population	Data (medelvärde med eller utan spridning vid 95 % KI)	Övrigt	Studiekvalitet
		<u>Utfall prostatacancer</u> AUC 0,589		
Santotoribio et al. 2014 Spanien [9]	Ålder: 69,9 år (37–87 år) Antal individer: 134 PSA nivåer: 4–10 µg/L Antal biopsier/individ: 12 Andel med Prostatacancer: 16 % Andel DRE-positiva: saknas info	PSA-kvot <u>Utfall prostatacancer</u> AUC 0,719 (KI 0,596–0,822), Vid tröskelvärde 17 %: sensitivitet 90,9 % (KI 58,7–98,5 %) och specificitet 42,9 % (KI 29,7–56,8 %) Vid tröskelvärde 21 %: sensitivitet 100 % (KI 71,3–100 %) och specificitet 32,1 % (KI 20,3–46 %) Laktatdehydrogenas <u>Utfall prostatacancer</u> AUC 0,749 (KI 0,619–0,84) Vid tröskelvärde 441 U/L: sensitivitet 54,5 % (KI 23,5–83,1 %) och specificitet 96,4 % (KI 87,7–99,5 %)	Prospektiv studie Bortfall i studien är oklart Otillräckligt beskriven population Risk för selektionsbias	Medelhög
Tan et al 2016 Singapore [17]	Ålder: 50–75 år Antal individer: 157 PSA nivåer: 4–10 µg/L Antal biopsier/individ: minst 12	PSA <u>Utfall prostatacancer</u> AUC 0,4787 (KI 0,3801–0,5574)	Prospektiv studie Bortfall i studien är oklart Otillräcklig beskrivning av urvalet av populationen	Medelhög

Studie År Land Referens	Population	Data (medelvärde med eller utan spridning vid 95 % KI)	Övrigt	Studiekvalitet
	<p>Andel med Prostatacancer: 19,1 %</p> <p>Andel DRE-positiva: 0 %</p>	<p>Specificitet vid 90 % sensitivitet och tröskelvärde $\geq 4,4$: 17,32 % (KI 11,19–25,09 %)</p> <p><u>PHI</u></p> <p><u>Utfall prostatacancer</u></p> <p>AUC 0,7937 (KI 0,7113–0,8761)</p> <p>Specificitet vid 90 % sensitivitet och tröskelvärde $\geq 26,75$: 58,27 % (KI 49,19–66,95 %)</p> <p><u>Utfall undvikbara biopsier</u></p> <p>Vid tröskelvärde $\geq 27,0$: 51 % undvikbara biopsier och 5 % missade cancrar</p> <p>Vid tröskelvärde $\geq 36,0$: 73,2 % missade cancrar och 12,2 % issade cancrar</p> <p>Vid tröskelvärde ≥ 55: 95,5 % undvikbara biopsier och 18 % missade cancrar</p> <p><u>fPSA</u></p> <p><u>Utfall prostatacancer</u></p> <p>AUC 0,415 (KI 0,2996–0,5304)</p> <p>Specificitet vid 90 % sensitivitet och tröskelvärde $\geq 0,58$: 8,66 % (KI 4,4–14,97 %)</p> <p><u>p2PSA</u></p> <p><u>Utfall prostatacancer</u></p>	<p>Risk för selektionsbias</p>	

Studie År Land Referens	Population	Data (medelvärde med eller utan spridning vid 95 % KI)	Övrigt	Studiekvalitet
		<p>AUC (0,695 (0,5928–0,7973))</p> <p>specificitet vid 90 % sensitivitet och tröskelvärde $\geq 8,6$: 33,86 % (KI 25,7–42,79 %)</p> <p>PSA-kvot <u>Utfall prostatacancer</u></p> <p>AUC 0,4197 (KI 0,29–0,5493)</p> <p>Specificitet vid 90 % sensitivitet och tröskelvärde $\geq 0,1$: 7,09 % (KI 3,29–13,03 %)</p> <p>%p2PSA <u>Utfall prostatacancer</u></p> <p>AUC 0,6895 (KI 0,5918–0,7873)</p> <p>Specificitet vid 90 % sensitivitet och tröskelvärde $\geq 1,43$: 40,94 % (KI 32,3–50,02 %)</p>		
<p>Tijani et al. 2017 Nigeria [14]</p>	<p>Ålder: 45–81 år (medel 63,4)</p> <p>Antal individer: 169</p> <p>PSA nivåer: 4,2–10 µg/L</p> <p>Antal biopsier/individ: minst 10</p> <p>Andel med Prostatacancer: 21,9 %</p> <p>Andel DRE-positiva: 0 %</p>	<p>PSA-kvot <u>Utfall prostatacancer</u></p> <p>AUC 0,76</p> <p>Vid Tröskelvärde ≤ 10: sensitivitet 43,2 %, specificitet 92 %, PPV 62 och NPV 85</p> <p>Vid tröskelvärde ≤ 15: sensitivitet 76 %, specificitet 76 %, PPV 47 och NPV 92</p>	<p>Prospektiv studie</p> <p>Bortfall i studien är oklart</p> <p>Otillräcklig beskrivning av urvalet av population</p> <p>Risk för selektionsbias</p>	Medelhög

Studie År Land Referens	Population	Data (medelvärde med eller utan spridning vid 95 % KI)	Övrigt	Studiekvalitet
		<p>Vid tröskelvärde ≤20: sensitivitet 100 %, specificitet 45 %, PPV 34 och NPV 100</p> <p>Vid tröskelvärde ≤25: sensitivitet 100 %, specificitet 27 %, PPV 28 och NPV 100</p> <p>Vid tröskelvärde ≤30: sensitivitet 100 %, specificitet 16 %, PPV 25 och NPV 100</p> <p>Vid tröskelvärde >30: sensitivitet 100 %, specificitet 9 %, PPV 23 och NPV 100</p>		
<p>Yilmaz et al. 2015 Turkiet [10]</p>	<p>Ålder: median 65 år (IQR 59–71 år)</p> <p>Antal individer: 605</p> <p>PSA nivåer: 2,5–10 µg/L</p> <p>Antal biopsier/individ: 12</p> <p>Andel med Prostatacancer: 30,7 %</p> <p>Andel DRE-positiva: 27 %</p>	<p><u>PSA</u></p> <p><u>Utfall prostatacancer</u></p> <p>AUC 0,52</p> <p><u>PSA-kvot</u></p> <p><u>Utfall prostatacancer</u></p> <p>AUC 0,63</p> <p>Vid tröskelvärde 10 %: sensitivitet 21,7 %, specificitet 91,7 %, PPV 48 och NPV 76,9</p> <p>Vid tröskelvärde 15 %: sensitivitet 40,9 %, specificitet 76,8 %, PPV 38,2 och NPV 78,7</p> <p>Vid tröskelvärde 20 %: sensitivitet 70,4 %, specificitet 46,3 %, PPV 46,3 och NPV 81,7</p>	<p>Retrospektiv studie.</p> <p>Bortfall oklart</p> <p>Otillräcklig beskrivning av urvalet av populationen</p> <p>Risk för selektionsbias</p> <p>Stor andel DRE positiva</p>	<p>Medelhög</p>

Studie År Land Referens	Population	Data (medelvärde med eller utan spridning vid 95 % KI)	Övrigt	Studiekvalitet
		Vid tröskelvärde 25 %: sensitivitet 83,5 %, specificitet 29 %, PPV 29,1 och NPV 83,3		

AUC = Areal under en ROC; cPSA = Complexed PSA; DRE = Digital rectal examination ; fPSA = free/total PSA; HGF = Hepatocyte growth factor; HGFD = Hepatocyte growth factor density; hK = humant Kallikrein; IL-6 = Interleukin-6; KI = konfidensintervall; MIC = Macrophage inhibitory cytokine ; MSMB = β -microseminoprotein; NPV = Negativt prediktivt värde; PCA = Prostate cancer antigen ; PHI = Prostate health index ; PHID = Prostate health index density ; P2PSA = Pro2 PSA ; PPV = Positivt prediktivt värde; PSA = Prostata-specifikt antigen; PSAD = Prostata-specifikt antigen densitet; PV = Prostatavolym ; SNP = Single nucleotide polymorphism