

Vroege opsporing van prostaatkanker en de PSA-test

Auteurs S.J. Otto en H.J. de Koning

Trefwoorden prostaatkanker; screening; PSA; ERSPC-trial, mortaliteit.

Samenvatting

Prostaatkanker is een belangrijk volksgezondheidsprobleem. In Nederland is het de meest gediagnosticeerde vorm van kanker bij mannen en de tweede kankergerelateerde doodsoorzaak. De recente toename van nieuw vastgestelde gevallen van prostaatkanker wordt veroorzaakt door de toepassing van de 'Prostate-Specific Antigen'-test voor vroege opsporing, screening.

De prostaatkankersterfte is in veel landen aan het dalen, maar uit de trendanalyses komen geen eenduidige aanwijzingen van het effect van deze test hierin. Het wachten is op wetenschappelijke bewijzen uit de lopende gerandomiseerde screeningstrials in Europa naar de effectiviteit van 'Prostate-Specific Antigen'-screening. (*Ned Tijdschr Oncol 2004;1(4):135-140*)

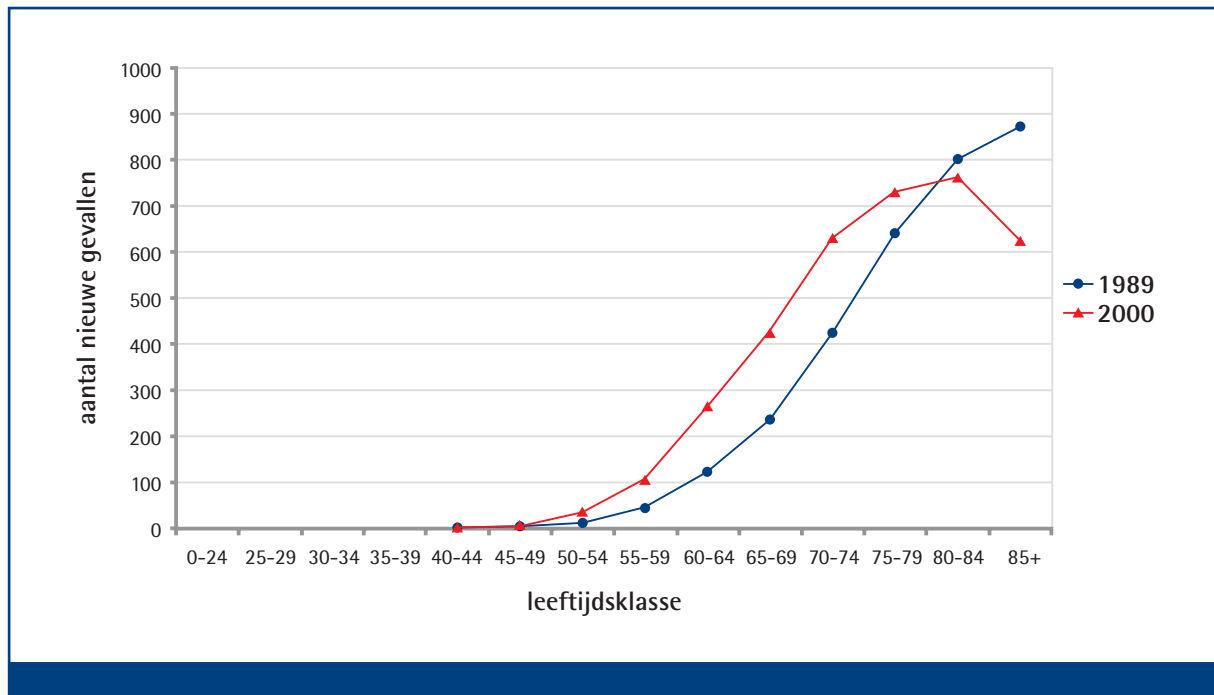
Inleiding

In veel Westerse landen is prostaatkanker een belangrijk volksgezondheidsprobleem. Het is samen met longkanker de meest voorkomende vorm van kanker bij mannen. Reeds enige tijd is prostaatkanker in de VS zelfs de voornaamste nieuw vastgestelde vorm van kanker bij mannen.¹ In Nederland doet een soortgelijke situatie zich voor. In 1998 was prostaatkanker voor het eerst samen met longkanker de meest gediagnosticeerde kanker bij mannen, ieder verantwoordelijk voor 19% van de nieuwe gevallen in dat jaar.² Circa 60% van de nieuwe gevallen van prostaatkanker worden ontdekt bij mannen van 70 jaar of ouder, maar de laatste tijd daalt de gemiddelde leeftijd waarop diagnose plaatsvindt (*Figuur 1*).

De incidentie van prostaatkanker is in de laatste twee decennia enorm toegenomen. In Noord-Amerika en veel Europese landen zijn flinke stijgingen waargenomen.³ Deze ontwikkelingen in de incidentie zijn mogelijk toe te schrijven aan het zeer frequent gebruik van de 'Prostate-Specific Antigen' (PSA-) test voor de vroege opsporing (screening) van prostaatkanker. Door de PSA-screening kunnen tumoren worden ontdekt nog voordat deze palpabel zijn bij rectaal toucher. Als gevolg hiervan worden veel preklinische tumoren ontdekt, waardoor de incidentie

van prostaatkanker 'kunstmatig' wordt verhoogd zonder dat er sprake is van veranderingen in risicofactoren. In de VS ging de introductie van deze test in 1986 gepaard met een aanzienlijke stijging in de prostaatkankerincidentie tot 1992, waarna deze begon te dalen en stabiliseerde vanaf 1995.^{1,4} Hierna is de incidentie niet meer teruggekeerd naar het oude niveau van voor de introductie van de PSA-test.

Prostaatkanker is een belangrijk kankergerelateerde doodsoorzaak bij mannen. Het geschatte levenslange risico om te overlijden aan prostaatkanker is ongeveer 3,5%.⁶ Echter, afhankelijk van de leeftijd waarop de diagnose plaatsvindt, kan het risico om aan prostaatkanker te overlijden oplopen tot 68%.⁷ Bij klinische prostaatkankerdiagnose is in ongeveer 25-30% van de gevallen de tumor reeds uitgezaaid naar het skelet, of minder vaak, naar andere delen in het lichaam.^{6,8} Meestal is dan curatieve behandeling niet meer mogelijk. In 2002 zijn er 2.360 mannen overleden aan de gevolgen van prostaatkanker; dit was 11% van de totale kankersterfte bij mannen, hiermee een tweede plaats innemend na longkanker (30%).² Met screening kan een ziekte vroeg worden opgespoord als er nog geen symptomen zijn, en in een (zeer) vroeg stadium worden behandeld waardoor de kans



Figuur 1. Aantal nieuwe gevallen van prostaatkanker in Nederland in 1989 en 2000 (bron: Nederlandse Kankerregistratie⁸).

op genezing mogelijk wordt vergroot. Op den duur zal de sterfte hierdoor afnemen, het ultieme doel van screening op kanker. Maar kan screening op prostaatkanker leiden tot mortaliteitsreductie?

Screeningstesten: rectaal toucher en PSA

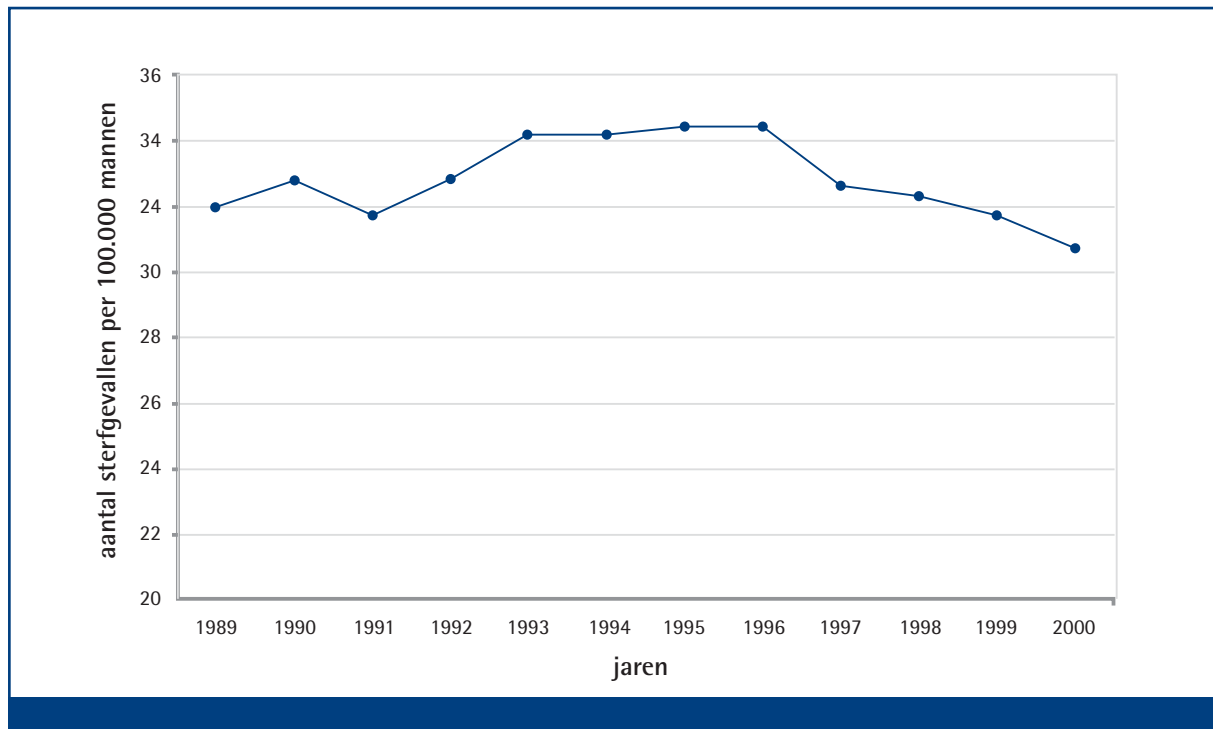
De meest conventionele methode om prostaatkanker op te sporen is het rectaal toucher ('digital rectal examination', DRE), waarbij de prostaat via de anus, wordt betast op veranderingen. Deze testmethode blijkt niet erg goed te voldoen als screeningsinstrument. De mate waarin de test in staat is om mannen met prostaatkanker terecht te identificeren (sensitiviteit) is laag. Voor DRE-screening zijn getallen variërend van 37% tot 58% gerapporteerd.⁹ Studies naar de effectiviteit van prostaatkankerscreening met DRE leverden ook tegengestelde resultaten op. Zowel Friedman *et al.* als Richert-Boe *et al.* hebben geen bewijs gevonden voor een mogelijk gunstig effect van DRE op de prostaatkankersterfte.^{10,11} Daarentegen lieten Jacobsen *et al.* zien dat 50-70% van de sterfgevallen als gevolg van prostaatkanker worden voorkomen door screening met DRE.¹²

De belangrijkste methode is tegenwoordig de PSA-test. PSA is een eiwit dat onder normale omstandigheden, in verschillende moleculaire vormen, door de epitheelcellen van de prostaatklier wordt aangemaakt.

Uiteindelijk komt PSA in kleine hoeveelheden (microgrammen per liter) in de circulatie terecht. Derhalve is PSA vrijwel specifiek voor het orgaan, maar niet voor de aanwezigheid van kanker hierin. Bij afwijkingen in de prostaat stijgt het gehalte aan PSA in het bloed en dit kan duiden op de aanwezigheid van zowel een goedaardige vergroting van de prostaat (benigne prostaathyperplasie, BPH) als prostaatkanker. Daarnaast zijn er nog andere factoren die het gehalte aan PSA in het bloed verhogen zonder dat er sprake is van prostaatkanker, onder andere leeftijd, prostatitis, ejaculatie, urineretentie en het ondergaan van prostaatbiopsie.

Het gekozen PSA-afkappunt is zeer bepalend voor de kans op de mogelijke aan- of afwezigheid van kanker. In de Europese screeningstrial wordt bij een bloedwaarde van 3,0 ng/ml of hoger de 'patiënt' doorverwezen voor een sextantbiopsie, waarna de uiteindelijke diagnose volgt.

De sensitiviteit van de PSA-test van het hiervoor genoemde afkappunt schommelt rond de 80-90%, dit is hoger dan die van DRE.^{6,13} De laatste tijd wordt uitgebreid onderzoek gedaan naar de prognostische waarde van de verschillende moleculaire vormen van PSA, voornamelijk die van vrij PSA en de subvormen hiervan. Het doel hiervan is de specificiteit (de mate waarin de test in staat is om mannen zonder prostaatkanker terecht te identificeren) bij PSA-uitslagen



Figuur 2. Prostaatcancersterfte in Nederland in de periode 1989-2000 (bron: Nederlandse Kankerregistratie⁶).

tussen 4,0-10,0 ng/ml te verhogen. Hierdoor zouden minder mannen onnodig een biopsie moeten ondergaan en zijn er minder zogenaamde foutpositieve uitslagen.^{14,15}

Gerandomiseerde trials

Momenteel zijn er wereldwijd drie gerandomiseerde trials naar screening op prostaatcancer gaande, om uitkomst te bieden over een mogelijke sterftereductie door screening naar de aanwezigheid van prostaatcancer.^{8,16,17} In de stad Quebec, Canada, loopt sinds 1988 een kleinschalige gerandomiseerde trial naar prostaatcancer. Bij alle deelnemers in de screeningsgroep bestond de initiële screening uit een DRE en een PSA-test. In de follow-upscreeningen werd alleen de serum-PSA-waarde bepaald. De eerste resultaten van de impact van screening op de sterfte zijn in 1999 gepubliceerd.¹⁶ Bij een juiste analyse van de trial werd geen verschil gevonden in prostaatcancersterfte tussen de screeningsgroep en de controlegroep, mogelijk mede veroorzaakt door lage 'compliance' (23%) in de screeningsgroep en de kleinschaligheid van de trial (onvoldoende power).

Rond 1994 zijn twee grootschalige gerandomiseerde screeningstrials gestart in de VS en Europa, respectievelijk de 'Prostate, Lung, Colorectal and Ovary (PLCO) cancer screeningstrials' en de 'European

Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) trial'. In de PLCO-trials krijgen de mannen die op prostaatcancer worden gescreend bij ieder bezoek (jaarlijks) een DRE en een PSA-test. De deelnemers zijn gerekruteerd in 10 verschillende centra, verspreid over het hele land.¹⁷ De ERSPC-trial wordt uitgevoerd in acht Europese steden, waaronder Rotterdam.⁸ Voor dit project werden mannen tussen 55-69 jaar (sommige centra ook 70-74 jaar) gerekruteerd. De meeste mannen in de screeningsgroep worden om de vier jaar uitgenodigd voor een PSA-test, aanvankelijk ook DRE en transrectale echografie. Indien prostaatcancer screening effectief is, kunnen de ERSPC-centra samen in 2008 een verschil van 25% in de prostaatcancersterfte laten zien tussen de voor screening uitgenodigde groep en de controlegroep.¹⁸ Dit alles is ook op voorwaarde dat het percentage PSA-screening op eigen verzoek door de deelnemers in de controlegroep (zogenaamde contaminatie) niet verder zal stijgen.¹⁹ Bij grotere effectiviteit kan de reductie in prostaatcancersterfte eerder worden aangetoond.

PSA-screening en sterfte aan prostaatcancer

Het effect van screening op de sterfte wordt groten-deels bepaald door het verschil in prognose tussen

het tumorstadium (TNM-stadium) bij ontdekking door screening en zonder screening. Het ontdekken en behandelen van de kanker in een vroeg stadium, voordat deze de kans heeft gehad zich te ontwikkelen tot in een ongunstig stadium, kan een belangrijk prognoseverschil voor overleving betekenen. Naast tumorstadium is de differentiatiegraad van de tumor (de zogenaamde 'Gleason score') bij ontdekking van groot belang voor de prognose van de patiënt.

Verschillende studies hebben aangetoond dat er door screening op PSA meer detectie van lokaal beperkte prostaatkanker plaatsvindt en een daling in het aantal gemetastaseerde tumoren.²⁰⁻²² Recentelijk gepubliceerde data van de ERSPC-trial in Rotterdam laten zien dat de tumorstadia en 'Gleason scores' van de kanker ontdekt bij screening, in zowel de eerste als de tweede ronde, gunstiger zijn dan wanneer deze klinisch zijn gediagnosticeerd.⁶ Soortgelijke uitkomsten zijn onlangs gerapporteerd voor de Finse tak van de ERSPC-trial.²³ Deze verschuivingen in de prostaatkankerdetectie zijn dus bemoedigend, ook gezien de mogelijkheid van curatieve behandeling voor vroeg ontdekte kanker.

Prostaatkankersterfte

In verschillende landen, onder andere de VS, Canada, Oostenrijk, Frankrijk, Duitsland, Italië en het Verenigd Koninkrijk, is de sterfte als gevolg van prostaatkanker aan het dalen na een lange periode waarin deze continu steeg.²⁴ Ook in Nederland begint de sterfte als gevolg van prostaatkanker te dalen (*Figuur 2*).² Verschillende trendanalyses van gegevens uit de 'Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER-) database' toonden aan dat in de VS, waar vanaf de midden jaren tachtig op grote schaal met PSA wordt gescreend, de prostaatkankersterfte begon af te nemen bijna direct na de piek in de incidentie.²⁰ Het was niet duidelijk of deze daling werd veroorzaakt door de PSA-screening, verbeteringen in therapie of door misclassificatie van de onderliggende doodsoorzaak, waarbij prostaatkanker ten onrechte niet als onderliggende doodsoorzaak ingevuld wordt op de overlijdensakte.²⁵ Recent onderzoek van dezelfde data met langere follow-up toont dat deze sterftereductie teweeg wordt gebracht door de aanzienlijke daling in de sterfte aan gemetastaseerde prostaatkanker, als gevolg van een daling in het aantal nieuwe gevallen met uitgezaaide prostaatkanker.²² Deze uitkomsten zijn waargenomen in zowel een blanke als zwarte populatie. In Canada was de prostaatkankersterfte met 10% afgenomen tot aan 1996 en met 23% in de

provincie Quebec tot 1997, na een gestage stijging tussen 1976 en 1991.²⁶ Evenals in de VS was deze daling kort na de introductie van de PSA-test te zien. De daling in de prostaatkankersterfte waargenomen in de Oostenrijkse staat Tirol wordt eveneens in verband gebracht met de PSA-test.²⁷ Sinds 1993 daalt de prostaatkankersterfte in dit gebied gemiddeld met 0,13% per jaar vergeleken met 0,03% in de rest van Oostenrijk. In Tirol loopt namelijk een regionaal bevolkingsonderzoek naar prostaatkanker waarin de PSA-test gratis wordt aangeboden aan mannen van 45-75 jaar. Het aantal prostaatkankersterfgevallen per jaar in deze analyse betreft echter minder dan 50.

Bovengenoemde bevindingen uit niet-gerandomiseerde (observationale) studies worden vaak als bewijs gevoerd voor een toekomstige sterftereductie door PSA-screening. Een argument hiertegen is dat tussen 1991 en 1997 de prostaatkankercijfers in Engeland en Wales een vergelijkbare daling vertonen als in de VS, ondanks het groot verschil in het PSA-test gedrag.²⁸ In de VS ondergaat 75% van de mannen van 50 jaar en ouder ooit een PSA-test, terwijl dit getal ongeveer 4% is in het Verenigd Koninkrijk voor mannen ouder dan 45 jaar.^{29,30} Uit een andere Amerikaanse studie, waarin de prostaatkankersterfte wordt vergeleken tussen Connecticut en de regio van Seattle, waar screening en behandeling van prostaatkanker intensiever zijn geweest dan in Connecticut, zijn na 11 jaar follow-up geen verschillen gevonden tussen de twee staten.³¹ Nader onderzoek van de data van de provincie Quebec door Perron *et al.* heeft de eerder gerapporteerde daling in de prostaatkankersterfte niet kunnen relateren aan de PSA-screening.³² De eerste resultaten van de gerandomiseerde trial in de stad Quebec lieten een sterftereductie van 69% zien. Achteraf bleek deze reductie gebaseerd te zijn op een verkeerde evaluatie van de data.¹⁶ Hierdoor kon de studie helaas geen effect van screening aantonen.³³ Onlangs zijn de langetermijnresultaten na 11 jaar follow-up verschenen, met een daling in de prostaatkankersterfte van 62%, maar nogmaals niet gebaseerd op een analyse volgens het 'intention-to-treat'-principe.³⁴ Dit houdt in dat deelnemers te allen tijden in de analyse worden meegenomen, als behorende bij de groep waarbij ze toegewezen waren bij randomisering.

Hieruit kan worden geconcludeerd dat de vraag over de effectiviteit van prostaatkankerscreening moet worden beantwoord door de lopende gerandomiseerde trials, de PLCO- en de ERSPC-trials.

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Aangezien de effectiviteit van PSA-screening nog niet is bewezen, is terughoudendheid geboden bij routinematige PSA-bepaling.
2. Mannen zonder mictieproblemen en zonder familiale geschiedenis die een PSA-test overwegen moeten goed worden ingelicht over de betekenis en de mogelijke gevolgen van de test op de kwaliteit van leven en van overbehandeling, en de onduidelijkheid over de effectiviteit.
3. Aanvragen voor de PSA-test zouden overeenkomstig de Nederlands Huisartsen Genootschap-richtlijn voor bemoeilijkte mictie moeten plaatsvinden, als aanvullend onderzoek in de situatie waarbij DRE niet goed te interpreteren is en nadere diagnostiek naar prostaatkanker gewenst is (NHG-Standaarden, 1997).

Discussie

Het is verleidelijk om aan te nemen dat PSA-screening en de juiste behandeling van prostaatkanker uiteindelijk toch zullen leiden tot sterftereductie. Ook al zal het sluitende bewijs over de effectiviteit van prostaatkankerscreening geleverd worden door de lopende trials, dan nog moeten we rekening houden met de kwaliteit van leven, overdiagnose en alle kosten verbonden aan het screeningsprogramma. In de kwaliteit-van-levenstudies wordt de gezondheidstoestand van mannen behandeld voor prostaatkanker, die door screening of door klachten (klinisch) is ontdekt, gemeten op de lange termijn én wordt onderzocht hoe mannen omgaan met complicaties ontstaan door de behandeling (onder andere impotentie en incontinentie). Recent is aangetoond dat bij ongeveer de helft van de mannen bij wie prostaatkanker ontdekt is door screening, deze kanker niet (nooit) zou zijn ontdekt zonder screening: een overdiagnose van 50%.⁶ Hoewel de PSA-test prostaatkanker vroeg kan ontdekken, gemiddeld 10 jaar eerder, is het nadeel dat de test ook tot onnodige behandeling kan leiden. Deze effecten van screening worden in de komende jaren verder onderzocht en zullen in Nederland een zeer belangrijke rol spelen bij de afwegingen voor een eventueel landelijk bevolkingsonderzoek naar prostaatkanker.

Referenties

1. Jemal A, Murray T, Samuels A, Ghafoor A, Ward E, Thun MJ. *Cancer Statistics, 2003*. *CA Cancer J Clin* 2003;53:5-26.
2. Visser O, Coebergh JWW, Van Dijck JAAM, Siesling S, editors. *Incidence of cancer in the Netherlands 1998*. Utrecht:

Vereniging van Intergrale Kankercentra; 2002.

3. Hsing AW, Tsao L, Devesa SS. *International trends and patterns of prostate cancer incidence and mortality*. *Int J Cancer* 2000;85:60-7.
4. Potosky AL, Miller BA, Albertsen PC, Kramer BS. *The role of increasing detection in the rising incidence of prostate cancer*. *JAMA* 1995;273:548-52.
5. Visser O, Siesling S, van Dijck JAAM, editors. *Incidence of cancer in the Netherlands 1999/2000: eleventh report of the Netherlands Cancer Registr. Utrecht: Vereniging van Intergrale kankercentra; 2003.*
6. Draisma G, Boer R, Otto SJ, Crujjsen IW, Van der Damhuis RA, Schröder FH, et al. *Lead-times and overdiagnosis in PSA screening - an estimate based on results from the ERSPC trial, section Rotterdam*. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:868-78.
7. Gronberg H. *Prostate Cancer. Epidemiological studies*. Umea: Umea University; 1995.
8. De Koning HJ, Auvinen A, Berenguer Sanchez A, Calais Da Silva F, Ciatto S, Denis L, et al. *Large-scale randomized prostate cancer screening trials: Program performances in the European randomized screening for prostate cancer trial and the prostate, lung, colorectal and ovary cancer trial*. *Int J Cancer* 2002;97:237-44.
9. Van Der Crujjsen-Koeter IW, Wildhagen MF, De Koning HJ, Schroder FH. *The value of current diagnostic tests in prostate cancer screening*. *BJU Int* 2001;88:458-66.
10. Friedman GD, Hiatt RA, Quesenberry CP, Jr, Selby JV. *Case-control study of screening for prostatic cancer by digital rectal examinations*. *Lancet* 1991;337:1526-9.
11. Richert-Boe KE, Humphrey LL, Glass AG, Weiss NS. *Screening digital rectal examination and prostate cancer mortality: a case-control study*. *J Med Screen* 1998;5:99-103.
12. Jacobsen SJ, Bergstralh EJ, Katusic SK, Guess HA, Darby CH, Silverstein MD, et al. *Screening digital rectal examination*

and prostate cancer mortality: a population-based case-control study. *Urology* 1998;52:173-9.

13. Hakama M, Stenman UH, Aromaa A, Leinonen J, Hakulinen T, Knekt P. Validity of the prostate specific antigen test for prostate cancer screening: followup study with a bank of 21,000 sera in Finland. *J Urol* 2001;166:2189-91; discussion 2191-2.

14. Mikolajczyk SD, Rittenhouse HG. Pro PSA: a more cancer specific form of prostate specific antigen for the early detection of prostate cancer. *Keio J Med* 2003;52:86-91.

15. Mikolajczyk SD, Marks LS, Partin AW, Rittenhouse HG. Free prostate-specific antigen in serum is becoming more complex. *Urology* 2002;59:797-802.

16. Labrie F, Candas B, Dupont A, Cusan L, Gomez JL, Suburu RE, et al. Screening decreases prostate cancer death: first analysis of the 1988 Quebec prospective randomized controlled trial. *Prostate* 1999;38:83-91.

17. Gohagan JK, Prorok PC, Hayes RB, Kramer BS. The Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial of the National Cancer Institute: history, organization, and status. *Control Clin Trials* 2000;21(6 Suppl):251S-72S.

18. De Koning HJ, Liem MK, Baan CA, Boer R, Schröder FH, Alexander FE, et al. Prostate cancer mortality reduction by screening: Power and time frame with complete enrollment in the European randomised screening for prostate cancer (ERSPC) trial. *Int J Cancer* 2002;98:268-73.

19. Otto SJ, van der Crujnsen IW, Liem MK, Korfage IJ, Lous JJ, Schröder FH, et al. Effective PSA contamination in the Rotterdam section of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *Int J Cancer* 2003;105:394-9.

20. Hankey BF, Feuer EJ, Clegg LX, Hayes RB, Legler JM, Prorok PC, et al. Cancer surveillance series: interpreting trends in prostate cancer-- part I: Evidence of the effects of screening in recent prostate cancer incidence, mortality, and survival rates. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:1017-24.

21. Horninger W, Reissigl A, Rogatsch H, Volgger H, Studen M, Klocker H, et al. Prostate cancer screening in the Tyrol, Austria: experience and results. *Eur J Cancer* 2000;36:1322-35.

22. Chu KC, Tarone RE, Freeman HP. Trends in prostate cancer mortality among black men and white men in the United States. *Cancer* 2003;97:1507-16.

23. Makinen T, Tammela TL, Hakama M, Stenman UH, Rannikko S, Aro J, et al. Prostate cancer screening within a prostate specific antigen range of 3 to 3.9 ng/ml: a comparison of digital rectal examination and free prostate specific antigen as supplemental screening tests. *J Urol* 2001;166:1339-42.

24. Oliver SE, May MT, Gunnell D. International trends in prostate-cancer mortality in the "PSA ERA". *Int J Cancer* 2001;92:893-8.

25. Feuer EJ, Merrill RM, Hankey BF. Cancer surveillance series: interpreting trends in prostate cancer-- part II: Cause of death misclassification and the recent rise and fall in pro-

state cancer mortality. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:1025-32.

26. Meyer F, Moore L, Bairati I, Fradet Y. Downward trend in prostate cancer mortality in Quebec and Canada. *J Urol* 1999;161:1189-91.

27. Bartsch G, Horninger W, Klocker H, Reissigl A, Oberaigner W, Schonitzer D, et al. Prostate cancer mortality after introduction of prostate-specific antigen mass screening in the federal state of Tyrol, Austria. *Urology* 2001;58:417-24.

28. Oliver SE, Gunnell D, Donovan JL. Comparison of trends in prostate-cancer mortality in England and Wales and the USA. *Lancet* 2000;355:1788-9.

29. Sirovich BE, Schwartz LM, Woloshin S. Screening men for prostate and colorectal cancer in the United States: does practice reflect the evidence? *JAMA* 2003;289:1414-20.

30. Melia J, Moss S. Survey of the rate of PSA testing in general practice. *Br J Cancer* 2001;85:656-7.

31. Lu-Yao G, Albertsen PC, Stanford JL, Stukel TA, Walker-Corkery ES, Barry MJ. Natural experiment examining impact of aggressive screening and treatment on prostate cancer mortality in two fixed cohorts from Seattle area and Connecticut. *BMJ* 2002;325:740.

32. Perron L, Moore L, Bairati I, Bernard PM, Meyer F. PSA screening and prostate cancer mortality. *CMAJ* 2002;166:586-91.

33. Boer R, Schröder FH. Quebec randomized controlled trial on prostate cancer screening shows no evidence for mortality reduction. *Prostate* 1999;40:130-4.

34. Labrie F, Candas B, Cusan L, Gomez JL, Bélanger A, Brousseau G, et al. Screening decreases prostate cancer mortality: 11-year follow-up of the 1988 Quebec prospective randomized controlled trial. *Prostate* 2004;59:311-8.

Ontvangen 20 oktober 2003, geaccepteerd 9 april 2004.

Correspondentieadres

Mw. dr. S.J. Otto, gezondheidswetenschapper
dr. H.J. de Koning, arts-epidemioloog

Erasmus MC
Universitair Medisch Centrum Rotterdam
Afdeling Maatschappelijke Gezondheidszorg
Postbus 1738
3000 DR Rotterdam
Tel.: 010-4087446
Fax: 010-4089449
E-mail: s.otto@erasmusmc.nl

Correspondentie graag richten aan de eerste auteur.

Belangenconflict: geen gemeld.
Financiële ondersteuning: geen gemeld.