

Supervivencia de pacientes diagnosticados de cáncer de próstata seguidos en atención primaria

Gabriel J. Díaz Grávalos^a, Gerardo Palmeiro Fernández^b, Inmaculada Casado Górriz^c, Margarita Arandia García^d, Susana Álvarez Araújo^e y Mónica González Dacosta^f

Objetivo. Analizar la supervivencia de los pacientes afectados de cáncer de próstata y su relación con la demora diagnóstica.

Diseño. Estudio de cohortes retrospectivo.

Emplazamiento. Seis consultas rurales de atención primaria.

Participantes. La totalidad de pacientes diagnosticados de cáncer de próstata entre 1992 y 2005 atendidos en dichas consultas. **Mediciones principales.** Se determinaron la edad en el momento del diagnóstico de confirmación, las fechas de diagnóstico de sospecha y confirmación, el método diagnóstico, la estrategia terapéutica y la fecha de fallecimiento cuando procedía. Se utilizó el método de Kaplan-Meier en la determinación de la probabilidad de supervivencia y el análisis de regresión de Cox en la investigación de los factores pronósticos.

Resultados. Se estudiaron 84 casos. La edad media ± desviación estándar (DE) en el momento del diagnóstico fue de $75,8 \pm 8,6$ años. La mediana del retraso en la confirmación diagnóstica fue de 31 días. El diagnóstico se realizó mediante biopsia en 38 casos (45,2%). Se realizó tratamiento potencialmente curativo en 18 casos (21,4%) y recibieron tratamiento paliativo 66 pacientes (78,6%). La edad media de los fallecidos era de $82,6 \pm 9,1$ años. Entre los 49 fallecidos en el momento del cierre del estudio, 22 (44,9%) murieron por el cáncer de próstata. La mediana de la supervivencia fue de $72,1 \pm 6,1$ meses. La probabilidad de supervivencia global a los 10 años tras el diagnóstico fue del 33,3%, y la específica, del 57,5%. No se encontraron diferencias en la supervivencia en función del retraso en la confirmación diagnóstica.

Conclusiones. La supervivencia tras el diagnóstico de cáncer de próstata se puede considerar alta. No hay relación entre la supervivencia y el retraso en la confirmación del diagnóstico en el conjunto de los pacientes afectados de cáncer de próstata.

Palabras clave: Cáncer de próstata. Supervivencia. Atención primaria. Demora diagnóstica.

SURVIVAL OF PATIENTS DIAGNOSED WITH PROSTATE CANCER AND MONITORED IN PRIMARY CARE

Objective. To study survival of patients with prostate cancer and its relationship with diagnostic delay.

Design. Retrospective cohort study.

Setting. Six rural primary care practices.

Participants. All patients diagnosed with prostate cancer and monitored in these practices between 1992 and 2005.

Main measurements. Patient age at definite diagnosis, dates of definite and suspected diagnosis, diagnostic method, treatment strategy, and date of death, if it occurred, were determined. Kaplan-Meier analysis was used to estimate survival probability; and Cox's regression, to examine prognostic factors.

Results. A total of 84 patients were identified. Mean (SD) age at diagnosis was 75.8 (8.6) years. Median delay until definite diagnosis was 31 days. The diagnosis was carried out through biopsy in 38 cases (45.2%). Eighteen patients were given possibly curative treatment (21.4%) and 66 patients (78.6%) received palliative treatment. Mean age of the deceased was 82.6 (9.1) years. Of 49 patients who died by the end of the study, 22 (44.9%) died from prostate cancer. Mean survival was 72.1 months (SE, 6.1). The probability of overall survival 10 years after diagnosis was 33.3%, and specific survival was 57.5%. There were no differences in survival due to delay in definite diagnosis.

Conclusions. Survival after diagnosis of prostate cancer can be considered high. There is no relationship between survival and delay in definite diagnosis in patients with prostate cancer.

Key words: Prostate cancer. Survival. Primary care. Diagnostic delay.

^aCentro de Salud Cea. Ourense. España.

^bCentro de Salud Rubiá. Ourense. España.

^cCentro de Salud Allariz. Ourense. España.

^dCentro de Salud Coles. Ourense. España.

^eCentro de Salud Maceda. Ourense. España.

^fComplejo Hospitalario de Ourense. Ourense. España.

Un resumen de este estudio se presentó como Comunicación en el XXV Congreso Nacional de semFYC. Santiago de Compostela, 2005.

Correspondencia: Dr. G.J. Díaz Grávalos.
Feria, 9. 32130 Cea. Ourense. España.
Correo electrónico:
gdgravalos@hotmail.com

Manuscrito recibido el 4-12-2006.
Manuscrito aceptado para su publicación el 11-4-2007.

Introducción

El número de pacientes diagnosticados de cáncer de próstata que atiende el médico de familia (MF) se ha incrementado de forma continua en los últimos años¹⁻³. El acceso a diversos métodos diagnósticos ha permitido que tumores que antes se diagnosticaban en fases tardías de su evolución ahora se los diagnostique en etapas más tempranas^{4,5}; asimismo, el acceso a métodos complementarios en el diagnóstico de extensión ha permitido catalogar como enfermedad diseminada a tumores que antes eran considerados locales y tratados como tales⁶. También, el desarrollo del tratamiento farmacológico ha posibilitado un incremento en la esperanza de vida de estos pacientes⁶.

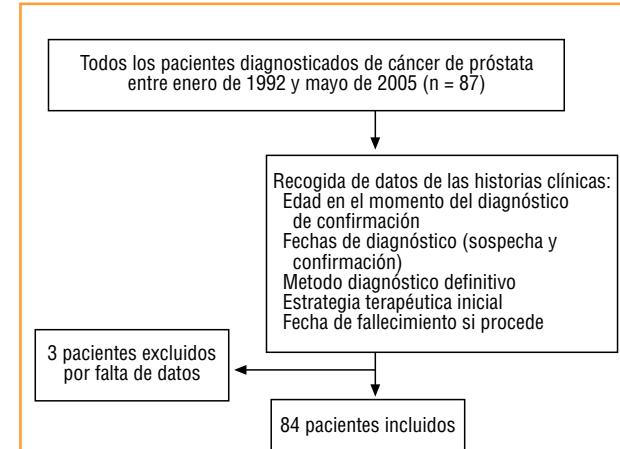
El impacto de una enfermedad en la población puede determinarse mejor cuando se analiza la totalidad de los casos aparecidos en la población de referencia. Por el contrario, los pacientes afectados de cáncer de próstata (CP) son analizados habitualmente de forma diferenciada en función de su grado o estadio y del tipo de tratamiento por el que se opta. Además, el MF atiende a pacientes que han recibido tratamientos curativos, como cirugía o radioterapia, y tratamientos paliativos, como el hormonal o la quimioterapia, o combinaciones de éstos, e incluso en determinados casos se puede optar por la denominada vigilancia sin tratamiento⁷. Por tanto, no resulta fácil para el médico de atención primaria valorar cuál es el pronóstico del enfermo afectado de CP en términos de supervivencia, lo que redunda en una posible inadecuación de sus datos a la hora de facilitar una correcta información al paciente⁸.

El objetivo del presente estudio es determinar la supervivencia de los pacientes diagnosticados de CP seguidos en la consulta de atención primaria, independientemente de su categoría diagnóstica y terapéutica, así como determinar si hay relación entre el retraso en la confirmación diagnóstica y la supervivencia.

Métodos

Estudio de cohortes retrospectivo. Se incluyó a la totalidad de los pacientes diagnosticados de CP entre enero de 1992 y mayo de 2005 pertenecientes a 6 cupos médicos rurales de la provincia de Ourense. Los datos de los pacientes fallecidos se obtuvieron a partir de las historias clínicas (HC) presentes en el archivo de pasivos de cada centro.

Se determinaron las variables siguientes: edad en el momento del diagnóstico de confirmación, fecha de diagnóstico de sospecha y de confirmación, realización de biopsia, estrategia terapéutica inicial y fecha de fallecimiento cuando procedía. Se aceptó que había diagnóstico de sospecha cuando el MF consideró que los síntomas y/o los signos que presentaba el paciente eran compatibles con la presencia de CP y quedó reflejado así en la HC. La confirmación diagnóstica se basó en el informe del servicio de urología u otros servicios de ámbito hospitalario. La demora en el diagnóstico (DD) se determinó mediante el cálculo del tiem-



Esquema general del estudio

Estudio de cohortes retrospectivo para analizar la supervivencia de los pacientes afectados de cáncer de próstata y su relación con la demora diagnóstica.

po transcurrido entre la fecha del diagnóstico de sospecha y el de confirmación. Cuando no hubo diagnóstico de sospecha o constancia de él, este retraso se contabilizó como cero. El tratamiento inicial empleado se agrupó en tratamiento potencialmente curativo (prostatectomía y radioterapia) y paliativo (hormonal, quimioterápico y sintomático).

Las variables categóricas se expresan en porcentajes y las variables continuas se expresan como media ± desviación estándar (DE). Los resultados de supervivencia se expresan como mediana (error estándar [EE]). Se compararon las medias mediante la prueba de la U de Mann-Whitney. Se calcularon los intervalos de confianza del 95% (IC del 95%).

Se utilizó el método de Kaplan-Meier en la determinación de la probabilidad de supervivencia y el análisis de regresión de Cox en la investigación de los factores pronósticos. El grado de significación estadística que se consideró fue un valor de $p \leq 0,05$.

El análisis de los datos se realizó con ayuda de los programas SPSS versión 12.0 (SPSS Inc.) y EPIDAT versión 3.1 (Xunta de Galicia/OPS/OMS).

Resultados

Se identificó a 87 pacientes. Se excluyó a 3 por falta de datos para determinar la duración de la supervivencia, por lo que se incluyeron 84 casos. La edad media en el momento del diagnóstico fue de $75,8 \pm 17,2$ años (intervalo, 50-93 años). En el momento del diagnóstico definitivo, 11 casos (13,1%) eran menores de 65 años, 22 casos (26,2%) tenían entre 65 y 74 años, y 51 casos (60,7%) tenían 75 años o más. La edad media en el momento del fallecimiento, cuando se produjo, era de $82,6 \pm 18,2$ años.

Hubo DD en 47 casos (55,9%; IC del 95%, 44,7-67,2), con una media de 293,9 días (IC del 95%, 167,5-420,4) y

TABLA 1 Resultados del análisis de supervivencia

	Mediana (EE) [IC del 95%]	Probabilidad de supervivencia a los 5 años	Probabilidad de supervivencia a los 10 años
Supervivencia global (fig. 1)	72,1 (6,1) meses [60,0-84,1]	60,0%	33,3%
Supervivencia específica para el CP (fig. 2)	172,3 (42,7) meses [88,6-255,9]	78,2%	56,7%
Supervivencia de pacientes con tratamiento inicial curativo	45 (8,1) meses [29,2-60,8]	42,6%	35,5%
Supervivencia de pacientes con tratamiento inicial paliativo	75,1 (4,9) meses [65,6-84,7]	64,9%	32,5%

CP: cáncer de próstata; EE: error estándar; IC: intervalo de confianza.

una mediana de 92,0 días. Si consideramos la totalidad de los casos, la media de la DD fue de 166,5 días (IC del 95%, 89,1-243,8), con una mediana de 31,0 días. No hubo diferencias respecto a la edad. La media de la DD entre los que recibieron tratamiento curativo fue de 104,1 días y en los que recibieron tratamiento paliativo de 182,5 días, sin diferencias significativas ($p = 0,4$). El diagnóstico se realizó mediante biopsia en 38 casos (45,2%; IC del 95%, 34,0-56,5).

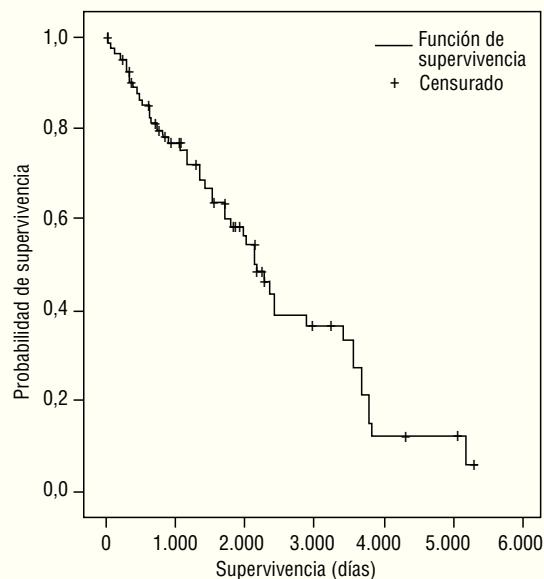
Se realizó inicialmente tratamiento curativo en 18 casos (21,4%), que fue quirúrgico en 12 casos (14,3%) y radio-terapéutico en 6 casos (7,1%). Entre los que recibieron tratamiento paliativo como primera opción, a 65 pacientes (77,4%) se les suministró tratamiento hormonal y en un paciente se optó por tratamiento sintomático. No hubo ningún caso de vigilancia sin tratamiento. Los pacientes que recibieron tratamiento curativo eran más jóvenes que aquellos a quienes se suministró tratamiento paliativo (diferencia de edades, 5,4 años; IC del 95%, 0,9-9,8; $p = 0,02$).

Entre los 49 fallecidos (58,3% del total) en el momento del cierre del estudio, 22 (44,9%; IC del 95%, 29,9-59,8) murieron por cáncer de próstata. Los resultados del estudio de la supervivencia se reflejan en la tabla 1 y las figuras 1 y 2.

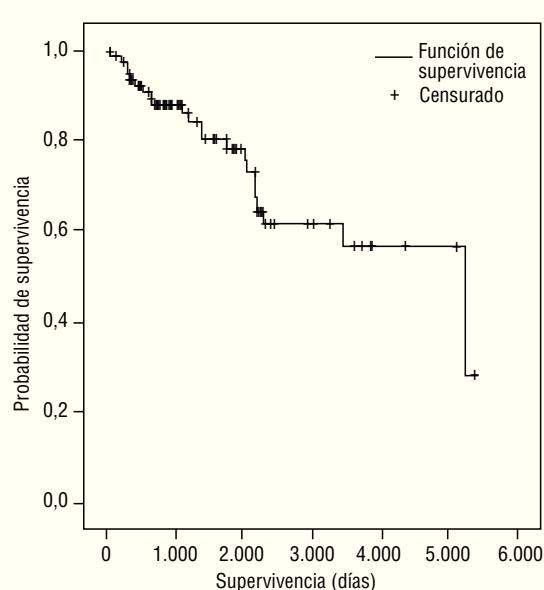
El análisis de regresión de Cox no mostró diferencias en la supervivencia en función del retraso en la confirmación del diagnóstico (*odds ratio* [OR] = 1,0; $p = 0,6$) o la edad al diagnóstico definitivo (OR = 1,0; $p = 0,1$).

Discusión

En este estudio se ha partido de la totalidad de la población y de todos los casos de CP diagnosticados, lo que permite un mejor acercamiento a los resultados del tratamiento desde la perspectiva del MF y el paciente. La asunción realizada implica aceptar que tumores de pronóstico diverso sean analizados conjuntamente, pero dadas las

**FIGURA 1**

Supervivencia global de la serie de pacientes incluidos.

**FIGURA 2**

Supervivencia específica para el cáncer de próstata.

peculiaridades de la historia natural de esta neoplasia⁹⁻¹¹, el presente enfoque puede ser útil para analizar la evolución del proceso y dilucidar si, en términos generales, la DD puede suponer un peor pronóstico.

TABLA
2

Comparación con los resultados obtenidos a partir de los datos del Registro de Cáncer de Próstata de la Región Sudeste (Suecia)

	Suecia	Ourense
Edad media al diagnóstico	74,1 años	75,8 años
Porcentaje de menores de 65 años	12,1%	13,1%
Edad media al fallecimiento	79,6 años	82,6 años
Porcentaje de fallecidos por el cáncer de próstata	44,2%	44,9%
Porcentaje de pacientes con tratamiento curativo	11,1%	21,4%
Porcentaje de pacientes con tratamiento paliativo	50,9%	77,4%
Porcentaje de pacientes con vigilancia sin tratamiento	37,4%	0
Probabilidad de supervivencia global a los 10 años	30%	33,3%
Probabilidad de supervivencia específica para el CP a los 10 años	60%	57,5%

CP: cáncer de próstata

Tomada de Aus et al¹².

TABLA
3

Demoras diagnósticas en el cáncer de próstata

Lugar	Publicación y año	Media (días)	Mediana (días)	Criterio de estudio	N.º de casos
Viladecans (Barcelona)	ATENCIÓN PRIMARIA, 2000	206	–	Consulta MF a DD	29
Zaragoza	ATENCIÓN PRIMARIA, 2001	116	77	Sospecha a tratamiento	No especificado
Islas Baleares	ATENCIÓN PRIMARIA, 2003	–	183	Inicio síntomas a DD	37
Marbella (Málaga)	<i>Actas Urológicas Españolas</i> , 2003	–	133	Derivación MF a tratamiento	30
Reino Unido	<i>Family Practice</i> , 2004	349	–	Presentación a DD	No especificado
Reino Unido	<i>British Journal of Cancer</i> , 2005	160,5	61	Inicio síntomas a DD	9.159
Ourense		293,9	92	Sospecha MF a DD	47*

DD: diagnóstico definitivo; MF: médico de familia.

*Se excluye a los que no presentaron demora.

Otros autores encuentran datos coincidentes con los obtenidos aquí en cuanto a edad media al diagnóstico, porcentaje de fallecimientos por este tumor, edad media en el momento del fallecimiento, así como en probabilidad de supervivencia específica y global¹²⁻¹⁴.

En uno de los estudios realizado a partir de los datos del Registro Sueco de Cáncer de Próstata¹², las cifras obtenidas coinciden de forma llamativa con las obtenidas por nosotros (tabla 2), a excepción de las relacionadas con el tratamiento, ya que en su caso más de un tercio de los pacientes fue sometido a observación sin tratamiento, figura que no hemos encontrado en nuestro medio.

Se ha encontrado relación entre la mayor edad y la utilización de tratamiento paliativo, lo que coincide con lo encontrado por otros autores, tanto en España¹⁵ como en otros países^{13,14,16}. La consideración de que el paciente más joven puede llegar a tener una evolución más larga de la enfermedad y, por tanto, una mayor probabilidad de fallecer a causa de ésta justificaría la realización de terapias más agresivas.

La aparición de DD es un proceso complejo en el que intervienen el comportamiento del tumor, la conducta del paciente y de los facultativos que le atienden, y el

funcionamiento del sistema sanitario.

En conjunto, se acepta que la enfermedad neoplásica prostática suele ser un tumor de evolución lenta⁹, con lo que la DD tendría una menor importancia de cara a la supervivencia¹⁷, aunque a este respecto las pruebas científicas disponibles son contradictorias^{18,19}. Igualmente, hay indicios de que el retraso en el inicio del tratamiento paliativo podría tener consecuencias negativas para el paciente^{20,21}.

En este estudio, la DD se contabilizó a partir de la existencia de un registro en la HC de sospecha por parte del MF, mientras que otros estudios parten de diversas relaciones entre los actores implicados en el proceso diagnóstico e incluso en alguno no queda bien definido el criterio utilizado²²⁻²⁶. Con esta salvedad ya descrita por otros autores²⁷, algunos datos obtenidos en la literatura científica quedan reflejados en la tabla 3.

En conjunto, el CP presenta los valores más elevados en la DD entre los tumores más frecuentes^{25,28,29}. Hay coincidencia con los estudios comparados en que este retraso no influ-

Lo conocido sobre el tema

- Hay un aumento en la prevalencia de pacientes con cáncer de próstata atendidos por el médico de familia.
- Las mejoras terapéuticas han favorecido un incremento en la esperanza de vida del paciente con cáncer de próstata.

Qué aporta este estudio

- La supervivencia, considerada de forma global, del paciente con cáncer de próstata puede considerarse alta.
- No se demuestra una relación entre el retraso en la confirmación diagnóstica y la supervivencia alcanzada.

ye de forma significativa en el resultado del tratamiento de la enfermedad^{17,30}, probablemente por las características evolutivas ya mencionadas. De cualquier forma, este punto se encuentra en fase de revisión^{31,32} y, aunque la disminución de la demora no mejorara la supervivencia, el malestar psicológico del paciente que se encuentra en esa situación merece que se implementen medidas tendentes a reducirla.

Los resultados de este estudio deben interpretarse atendiendo a sus limitaciones. Los pacientes fueron seleccionados a partir de un número relativamente pequeño de centros de salud. Sin embargo, dado que se realizó una búsqueda exhaustiva en el archivo de HC de cada centro, puede considerarse que la muestra tiene una base poblacional, a pesar de su tamaño limitado. Por otra parte, el medio rural ofrece un escenario más apropiado para este tipo de estudios por la menor movilidad de la población respecto al medio urbano.

Las variables consideradas son fácilmente identificadas y medidas, lo que disminuye las posibilidades de introducir sesgos. Cabe aducir la posibilidad de que los datos que indican que la causa del fallecimiento sea el CP pudieran no ser correctos por mala atribución a la hora de la certificación de muerte³³. Algunos análisis prueban un excelente acuerdo entre la causa de muerte subyacente en el enfermo de CP y su HC³⁴.

La aparición de cambios en los patrones terapéuticos durante el período de seguimiento hubiera podido modificar también los resultados, aunque es cierto que en la práctica clínica habitual ha habido pocas variaciones destacables en estos años.

Bibliografía

1. Verdecchia A, Micheli A, Colonna M, Moreno V, Izarzugaza MI, Paci E. A comparative analysis of cancer prevalence in cancer registry areas of France, Italy and Spain. *Ann Oncol*. 2002;13:1128-39.
2. Brenner H, Stegmaier C, Ziegler H. Long-term survival of cancer patients in Germany achieved by the beginning of the third millennium. *Ann Oncol*. 2005;16:981-6.
3. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Smigal C, et al. Cancer Statistics, 2006. *CA Cancer J Clin*. 2006;56:106-30.
4. Bhattacharya V, Kaplan RM. Treatment options for prostate cancer: evaluating the evidence. *Am Fam Physician*. 2005;71:1915-22.
5. Mettlin CJ, Murphy GP, Rosenthal DS, Menck HR. The National Cancer Data Base report on prostate carcinoma after the peak in incidence rates in the US. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. *Cancer*. 1998;83:1679-84.
6. Gil Bazo I, Martínez Salamanca JI, Blanco FJ. Actualización del tratamiento del cáncer de próstata avanzado y sus complicaciones. *Med Clin (Barc)*. 2005;125:671-7.
7. Albertsen PC. Who needs to be treated? *Mol Urol*. 1999;3:183-90.
8. Mariotto AB, Wesley MN, Cronin KA, Johnson KA, Feuer EJ. Estimates of long-term survival for newly diagnosed cancer patients: a projection approach. *Cancer*. 2006;106:2039-50.
9. Etzioni R, Cha R, Feuer EJ, Davidov O. Asymptomatic incidence and duration of prostate cancer. *Am J Epidemiol*. 1998;148:775-85.
10. Whittemore AS, Lele C, Friedman GD, Stamey T, Vogelman JH, Orentreich N. Prostate-specific antigen as predictor of prostate cancer in black men and white men. *J Natl Cancer Inst*. 1995;87:354-60.
11. Miller GJ, Torkko KC. Natural history of prostate cancer: epidemiologic considerations. *Epidemiol Rev*. 2001;23:14-8.
12. Aus G, Robinson D, Rossell J, Sandblom G, Varenhorst E, for the South-East Region Prostate Cancer Group. Survival in prostate carcinoma. Outcomes from a prospective, population-based cohort of 8887 men with up to 15 years of follow-up. *Cancer*. 2005;103:943-51.
13. Kanamaru H, Arai Y, Akino H, Suzuki Y, Oyama N, Yoshida H, et al. Long term treatment results of elderly patients with prostate cancer in Japan: an analysis of prognostic factors. *Jpn J Clin Oncol*. 1999;29:151-5.
14. Sandblom G, Dufmats M, Varenhorst E. Long-term survival in a Swedish population-based cohort of men with prostate cancer. *Urology*. 2005;56:442-7.
15. Luján Galán M, Páez Borda A, Cabeza Rodríguez MA, Espinales Castro GM, Romero Cagigal I, et al. Historia natural del cáncer de próstata localizado. Datos preliminares de progresión y mortalidad. *Actas Urol Esp*. 2004;28:354-63.
16. Alibhai SM, Krahn MD, Cohen MM, Fleshner NE, Tomlinson GA, Naglie G. Is there age bias in the treatment of localized prostate carcinoma? *Cancer*. 2004;1:72-81.
17. Graefen M, Walz J, Chun KH, Schlomm T, Haese A, Huland H. Reasonable delay of surgical treatment in men with localized prostate cancer-impact on prognosis? *Eur Urol*. 2005;47:756-60.
18. Perez CA, Michalski J, Mansur D, Lockett MA. Impact of elapsed treatment time on outcome of external-beam radiation therapy for localized carcinoma of the prostate. *Cancer*. 2004;10:349-56.
19. Khan MA, Mangold LA, Epstein JI, Boitnott JK, Walsh PC, Partin AW. Impact of surgical delay on long-term cancer control for clinically localized prostate cancer. *J Urol*. 2004;172:1835-9.
20. Wilt T, Nair B, MacDonald R, Rutks I. Early versus deferred androgen suppression in the treatment of advanced prostatic cancer. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2001, Issue 4. Art. No.: CD003506. DOI: 10.1002/14651858. CD003506.
21. Messing E. The timing of hormone therapy for men with asymptomatic advanced prostate cancer. *Urol Oncol*. 2003;21:245-54.
22. Bernal Pérez M, Gómez Bernal FJ, Gómez Bernal GJ. Tiempos de demora en el diagnóstico del cáncer. *Aten Primaria*. 2001;27:79-85.
23. Ruiz Torrejón A, Ramos Montserrat M, Llobera Cánaves J. El médico de atención primaria y el diagnóstico de los pacientes con cáncer. *Aten Primaria*. 2006;37:16-21.
24. Jiwa M, Reid J, Handley C, Grimwood J, Ward S, Turner K, et al. Less haste more speed: factors that prolong the interval from presentation to diagnosis in some cancers. *Fam Pract*. 2004;21:299-303.
25. Allgar VL, Neal RD. Delays in the diagnosis of six cancers: analysis of data from the National Survey of NHS Patients: Cancer. *Br J Cancer*. 2005;92:1959-70.
26. Pérez Cano E, Simonet Aineto PJ, Vargas Blasco C, Castells Esteve M, Parellada Esquius N. Situación diagnóstica del cáncer de próstata en atención primaria. *Aten Primaria*. 2000;25:137-41.
27. Saad F, Finelli A, Dranitsaris G, Goldenberg L, Bagnell S, Gleave M, et al, for the Canadian surgical wait times (SWAT) ini-

- tiative. Does prolonging the time to prostate cancer surgery impact long-term cancer control: a systematic review of the literature. *Can J Urol.* 2006;13 Suppl 3:16-24.
28. Comber H, Cronin DP, Deady S, Lorcaín PO, Riordan P. Delays in treatment in the cancer services: impact on cancer stage and survival. *Ir Med J.* 2005;98:238-9.
29. Mansson J, Bengtsson C. Prostate cancer. From the general practitioner's point of view. *Neoplasma.* 1994;41:237-40.
30. Vickers AJ, Bianco FJ, Boorjian S, Scardino PT, Eastham JA. Does a delay between diagnosis and radical prostatectomy increase the risk of disease recurrence? *Cancer.* 2006;106:576-80.
31. Prorok PC, Andriole GL, Bresalier RS, Buys SB, Chia D, Crawford ED, et al. Design of the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial. *Control Clin Trials.* 2000;6 Suppl:S273-309.
32. Schroder FH, Kranse R, Rietbergen J, Hoedemaek R, Kirkels W. The European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC): an update. Members of the ERSPC, Section Rotterdam. *Eur Urol.* 1999;35:539-43.
33. Newschaffer CJ, Otani K, McDonald MK, Penberthy LT. Causes of death in elderly prostate cancer patients and in a comparison nonprostate cancer cohort. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92:613-21.
34. Penson DF, Albertsen PC, Nelson PS, Barry M, Stanford JL. Determining cause of death in prostate cancer: are death certificates valid? *J Natl Cancer Inst.* 2001;93:1822-3.