

## Cambios recientes en la mortalidad por cáncer de próstata en Chile: estudio de tendencias en el período 1955-2001

Alejandra Vives V, Gonzalo Valdivia C, Guillermo Marshall R<sup>a</sup>.

### *Recent changes in prostate cancer mortality in Chile. Trends analysis from 1955 to 2001*

**Background:** By the year 2000, prostate cancer became the second leading cause of cancer death in Chilean men of all ages and is the leading cause of cancer deaths in men of eighty years of age or older. **Aim:** To analyze the trends in mortality rates from prostate cancer in Chile in a fifty years series, estimating the rate of increase of such rates and their changes in time. **Material and methods:** A trend analysis for age standardized mortality rates was performed, using join point regression analysis, which allows estimation of the annual percent change of rates and to find significant changes in such trend. **Results:** Age standardized mortality rates in Chile reached their peak value in 1996, becoming apparently stable from then on. Crude rates have had a steady increase during the whole period. The trends analysis identified three different periods in the growth of the age standardized rates: a first one of slow increase in rates between 1955 and 1981 (0.9% annual increase), a second one of more aggressive growth starting in 1981 (2.6% annual increase), and a third period starting in 1996, in which rates slowly decline at an annual rate of 1%. **Conclusions:** The tendency of prostate cancer seen in Chile resembles that of industrialized countries, with an increase in its age standardized death rates that suffers a downturn by the end of the past decade. Besides early detection techniques, a substantial part of the reduction in mortality from prostate cancer could be explained by therapeutic improvements (Rev Méd Chile 2004; 132: 579-87). **(Key Words:** Mortality; Prostate specific antigen; Prostatic neoplasms)

Recibido el 17 de noviembre, 2003. Aceptado en versión corregida el 12 marzo, 2004.  
Departamento de Salud Pública, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.  
<sup>a</sup>Doctor en Bioestadística.

El cáncer de próstata es de importancia para la salud pública en Chile y el resto del mundo, siendo en muchos países industrializados uno de los diagnósticos de cáncer más frecuentes en hombres<sup>1</sup>. Su incidencia aumentó en forma sostenida en los años ochenta y noventa, a tal punto que se duplicó en Estados Unidos de Norteamérica (EEUU), Canadá, Francia y Singapur entre 1973 y 1992<sup>2</sup>.

En Chile, en el año 2000 llegó a ser la segunda causa de muerte por cáncer en hombres, superando al de tráquea, bronquios y pulmones<sup>3</sup>. En los mayores de 80 años, grupo donde este cáncer concentra la mayor parte de sus muertes, el cáncer

*Correspondencia a:* Alejandra Vives V. Departamento Salud Pública. Marcoleta 434, 1° Piso, Santiago Centro. Fono: 354-3038. Fax: 633-1840. E-mail: alvives@med.puc.cl

de próstata constituye la cuarta causa global de muerte y la primera causa de muerte por cáncer<sup>4</sup> (Tabla 1). Para el Ministerio de Salud, mantener las tasas de mortalidad por cáncer de próstata en los niveles de 1999 es uno de los objetivos sanitarios para el período 2000-2010<sup>5</sup>. Así también, el cáncer de próstata está incluido entre las 56 enfermedades a ser cubiertas por el plan AUGE<sup>6</sup>, que concentra un listado de patologías prioritarias en cuanto a acceso y tratamiento.

En EEUU, Canadá, Inglaterra y otros países del mundo desarrollado, tras un aumento sostenido por cerca de dos décadas, la mortalidad por cáncer de próstata comenzó a declinar a partir de mediados de la década 1990-99<sup>1</sup>. En EEUU las tasas estandarizadas han caído por debajo de las observadas hasta antes del aumento acentuado de mediados de la década 1980-89<sup>7</sup>.

Considerando estos antecedentes internacionales, el objetivo del presente trabajo fue estudiar la tendencia de la mortalidad por cáncer de próstata en Chile y analizar eventuales cambios que pudieran seguir el patrón observado en países desarrollados. Es de especial interés analizar el comportamiento de la mortalidad en el último período, en busca de alguna declinación en la tendencia sostenida al aumento que se había descrito en estudios anteriores<sup>8</sup>.

#### MATERIAL Y MÉTODO

*Datos.* Los datos de mortalidad y de población se obtuvieron de los anuarios estadísticos del Instituto Nacional de Estadística (INE) entre los años 1955 y 2001. Se analizaron las muertes registradas

como cáncer de próstata de acuerdo a la Clasificación Internacional de Enfermedades (revisiones correspondientes a cada período). Si bien su codificación fue cambiando en las distintas etapas del período (códigos A54 en las décadas 1950-59 y 1960-69, A57 en la década 1970-79, código 185 en los 1980-89 y código C61 en los 1990-99), el diagnóstico siempre consistió en cáncer o tumor maligno a la próstata, por lo que la definición de la enfermedad fue estable durante todos los años en estudio.

Se trabajó con la población de entre 50 y 79 años de edad, para hacer nuestro trabajo comparable internacionalmente y se trabajó también con la población total, para hacerlo comparable con publicaciones chilenas anteriores. La utilización del grupo de 50 a 79 años se fundamenta en la concentración de la mortalidad en mayores de 50 años y en la menor precisión diagnóstica en la certificación de la muerte en sujetos mayores de 79 años<sup>1</sup>.

Se calcularon tasas crudas de mortalidad para cada año y tasas específicas por grupos quinquenales de edad a partir de los 50 años.

Se calcularon además tasas estandarizadas por edad para la población total y para la población de entre 50 y 79 años, a través del método directo, usando como población de referencia la población chilena del Censo 2002<sup>9</sup>. Para comparar las tasas chilenas con las de otros países, se utilizó como población de referencia la población europea estándar entre 50 y 79 años<sup>10</sup>.

Para obtener una adecuada estimación de la varianza de las tasas ajustadas, considerando que entre 1960 y 1987 los datos de población de los Anuarios INE no desagregan al grupo de edad de 65 y más años, se estimó la población por

**Tabla 1. Distribución por edad de las muertes por cáncer de próstata y estructura de la población masculina. Chile, 2001**

| Grupo de edad | n de muertes | %    | Población | %    |
|---------------|--------------|------|-----------|------|
| 0-49 años     | 5            | 0,4  | 6.276.639 | 82,3 |
| 50-59 años    | 38           | 2,9  | 656.045   | 8,6  |
| 60-69 años    | 216          | 16,8 | 403.578   | 5,3  |
| 70-79 años    | 482          | 37,5 | 218.554   | 2,9  |
| 80 y más años | 544          | 42,3 | 71.666    | 0,9  |
| Total         | 1.285        | 100  | 7.626.482 | 100  |

Fuente: Instituto Nacional de Estadísticas, INE.

quinquenios para los grupos de 65 y hasta 80 años para ese período. La estimación se realizó sobre la base de una proyección ponderada a partir de los datos desagregados de población de los años 1950 y 1988, y de las poblaciones de 65 y más años para cada año en cuestión.

*Análisis estadístico.* Para el análisis de tendencias de las tasas estandarizadas y específicas por edad se utilizó regresión *log lineal joinpoint*. Esta técnica de regresión segmentada permite describir una tendencia e identificar cambios recientes en ella, modelando segmentos lineales unidos por puntos de inflexión (*joinpoints*). Dada la naturaleza *log-lineal* del modelo, los parámetros exponenciados que entrega la regresión son la tasa de cambio porcentual anual de las tasas estandarizadas para cada período o segmento y el número y ubicación de los puntos de inflexión, así como los intervalos de confianza para dichos parámetros. Para este análisis se usó el *software Joinpoint*, versión 2.7<sup>11</sup>.

Para la estimación de dichos modelos se utilizaron las tasas estandarizadas de mortalidad y sus varianzas, y para los modelos con tasas específicas por edad se utilizaron las tasas y las poblaciones bajo un modelo de distribución de Poisson.

Se buscó un máximo de tres puntos de inflexión en cada regresión, para lo cual el programa busca el modelo más sencillo que se ajuste a los datos mediante la técnica de mínimos cuadrados ponderados, estimando luego su significación estadística por medio de permutaciones Monte Carlo<sup>12</sup>.

En resumen, esta técnica permite describir una tendencia y comprobar si los cambios observados en ella son estadísticamente significativos. El resultado es una regresión compuesta de varios segmentos lineales, donde cada segmento corresponde a un período de tendencia similar. Los puntos de unión entre segmentos, o puntos de inflexión, representan los momentos en que se producen los cambios de tendencia.

## RESULTADOS

La tasa cruda de mortalidad en la población masculina total del año 1955 en Chile fue de 3,7 defunciones por cien mil varones. La tasa cruda del año 2001 fue de 16,8 defunciones por cien mil varones. La Figura 1 muestra la evolución de esta tasa en el tiempo.

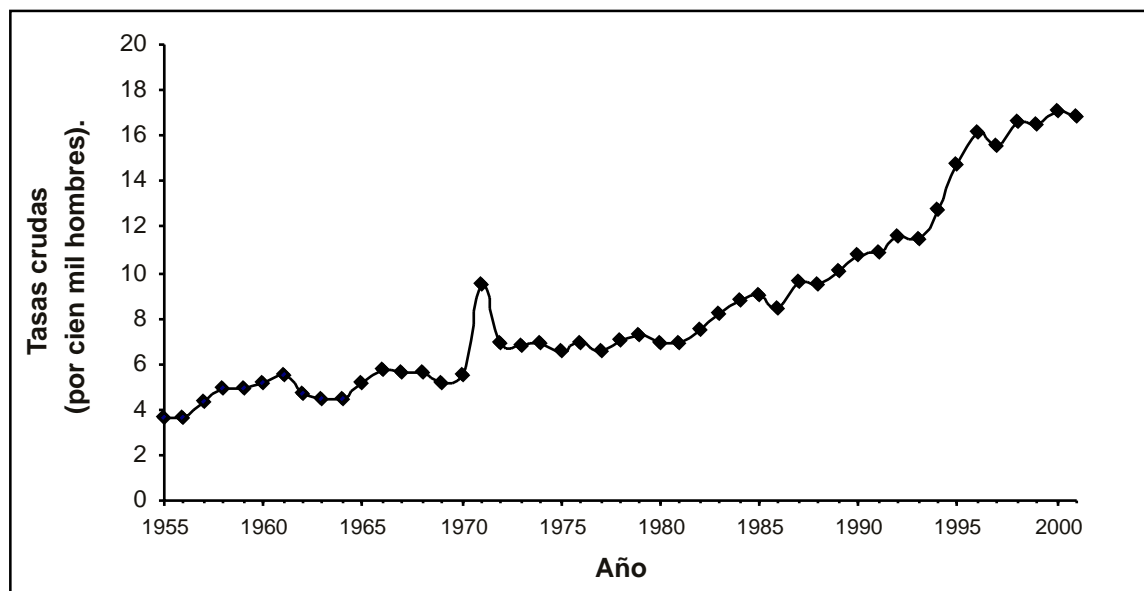


FIGURA 1. Tasas crudas de mortalidad por cáncer de próstata para toda la población masculina (por cien mil hombres), en el período 1955-2001.

La Figura 2 muestra la evolución de las tasas de mortalidad estandarizadas por edad para la población total. Las tasas muestran una tendencia a un ascenso lento y estable entre 1955 y 1980. A mediados de los ochenta éstas comienzan un ascenso sostenido hasta alcanzar su máximo en 1996. En el periodo comprendido entre 1995 y 2001, las tasas se han mantenido estables en un rango que va de 19,7 a 21,2 muertes por cien mil hombres.

La Figura 3 muestra la evolución de las tasas ajustadas de mortalidad para la población de hombres entre 50 y 79 años. La tendencia observada es la misma, siendo menos notorias las fluctuaciones del último periodo, ya que en el análisis de la población total, la mortalidad de los mayores de 80 años tiene un alto peso (40% del total de muertes por cáncer de la próstata a partir de 1996). Las tasas ajustadas para hombres de entre 50 y 79 años inician el periodo con 30,0 muertes por cien mil varones (1955), duplicándose en 1995 (63,7 por cien mil) tras un incremento sostenido observado a partir de comienzos de los años ochenta. El crecimiento de las tasas alcanza su valor máximo en 1996 con 66,7 muertes por cien mil varones. A partir de 1997 se ha mantenido alrededor de 60 por cien mil (rango: 59,3-60,8).

Al comparar nuestras tasas con los datos internacionales publicados por Oliver et al (2001)<sup>1</sup> encontramos que el mayor nivel de riesgo de muerte para hombres chilenos de 50 a 79 años (68,3 por cien mil) tiene una magnitud muy similar a la de Inglaterra y EEUU en sus momentos más altos, antecedente que corrobora el hallazgo de Corti et al en Valdivia, donde encontraron una incidencia comparable con la de la población blanca de EEUU y Noruega<sup>13</sup>.

*Regresión Joinpoint.* Para el ajuste de la regresión *joinpoint* se censuró el dato correspondiente al año 1971 por considerarse de poca confiabilidad, dado que escapa a todos los demás datos del periodo. El número de muertos casi duplica el de los años anteriores y representa 40% más que el de los años posteriores. Se estudiaron las hospitalizaciones para el periodo<sup>14</sup>, observándose que en 1971 el número de hospitalizaciones se sitúan en el rango de los años anteriores y posteriores, sugiriendo que el dato de muertes para 1971 es probablemente impreciso.

En la Figura 4 se puede observar la curva resultante de la estimación de la regresión log-

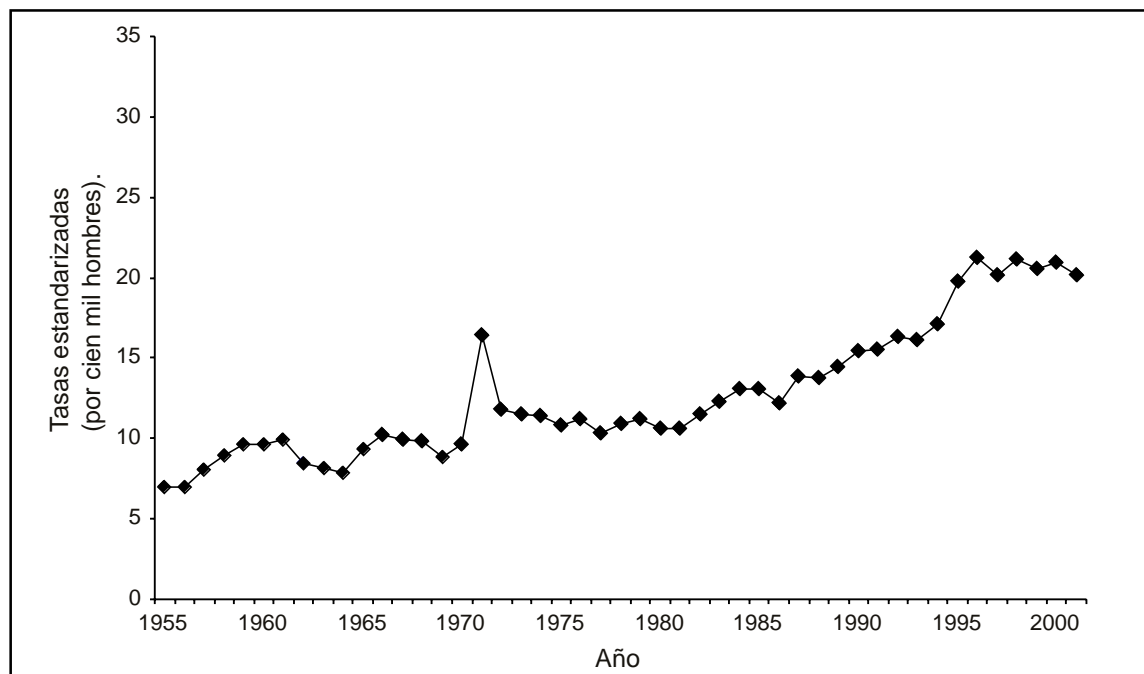


FIGURA 2. Tasas de mortalidad estandarizadas por edad por cáncer de próstata para toda la población masculina (por cien mil hombres), en el periodo 1955-2001.

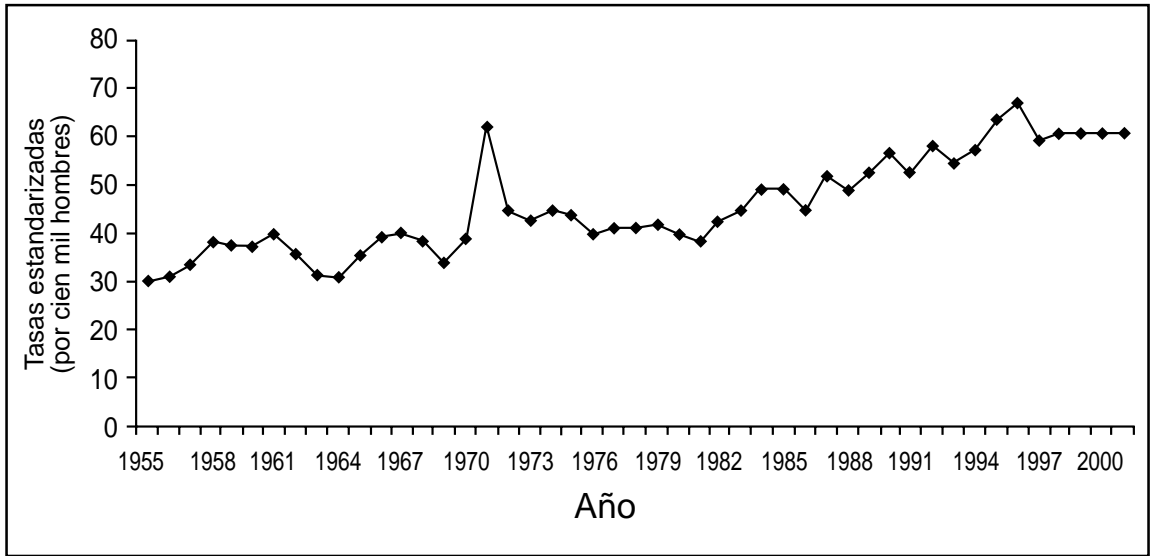


FIGURA 3. Tasas de mortalidad estandarizadas por edad por cáncer de próstata para hombres del rango de edad de 50 a 79 años (por cien mil hombres), en el período 1955-2001.

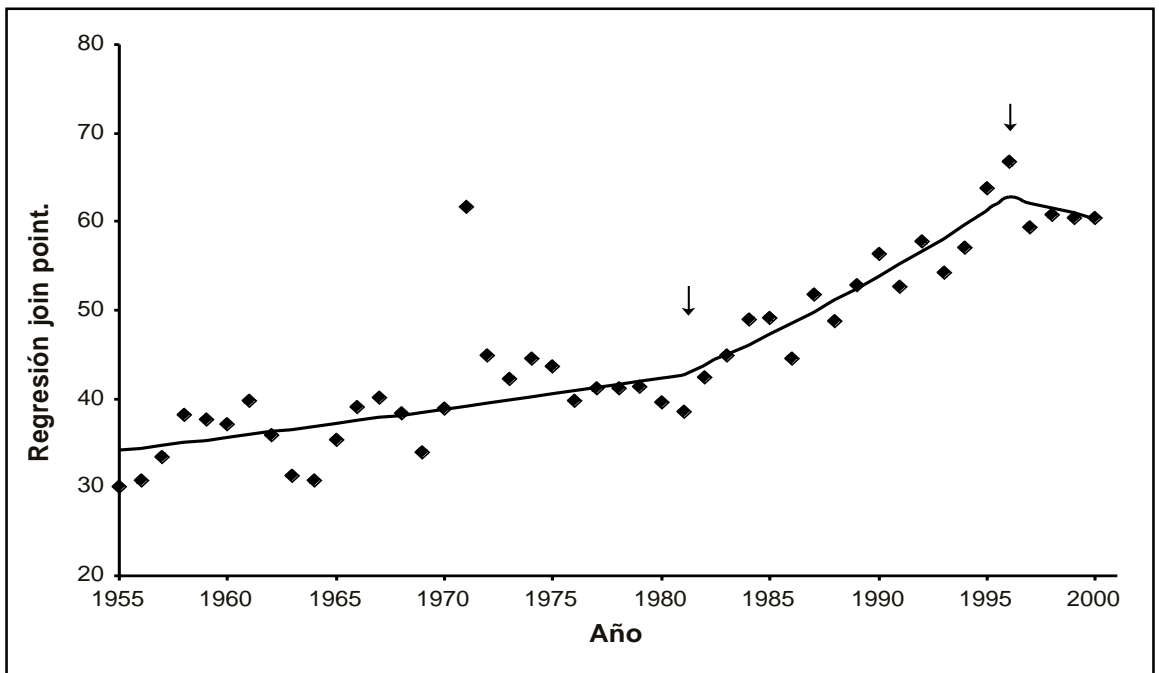


FIGURA 4. Regresión joinpoint para las tasas de mortalidad estandarizadas por edad por cáncer de próstata, para hombres del rango de edad de 50 a 79 años (por cien mil hombres), en el período 1955-2001.

lineal para la totalidad del período para hombres de 50 a 79 años. Se observan dos puntos de inflexión en la curva que alcanzaron significación estadística (señalados con flechas). El primer punto es en 1981 (IC 95%: 1976; 1989), el segundo se ubica en 1996 (IC 95%: 1992; 1999). Quedan circunscritos, de este modo, tres períodos con tasas de cambio anual diferentes. Los intervalos de confianza para los años donde se producen los puntos de inflexión no se superponen, señalando que los años comprendidos en cada intervalo corresponden efectivamente a momentos diferentes.

El cambio porcentual anual estimado (CPAE) para el segmento 1955-1981 es de 0,9% (IC 95%: 0,4; 1,3). Para el segmento 1981-1996, en el cual el crecimiento fue el más acelerado del período, la variación anual de las tasas es de 2,6% (IC 95%: 1,9; 3,3). Para el último segmento de la curva, a partir de 1996 y hasta el año 2001 la variación anual de las tasas fue de -1,0% (IC 95%: -3,4; 1,5). Estos CPAE se obtienen de exponenciar los coeficientes para cada tramo de la curva *log-lineal*. Los CPAE del primer y tercer segmento no son significativamente distintos de cero.

Por grupos quinquenales de edad, la regresión *joinpoint* realizada con modelo Poisson muestra una tendencia constante al descenso o estabilización en las tasas en el último período, a partir de los 60 años (en edades menores las tasas son erráticas con escasas muertes). Este cambio en la tendencia para las tasas específicas por edad se observó entre 1994 y 1999. Esta tendencia observada en todos los grupos de edad a contar de los sesenta años sólo alcanzó significación estadística en los mayores de 80. Para este grupo de edad, el modelo de regresión *joinpoint* tiene dos puntos de inflexión y un descenso en las tasas a partir de 1996. Esta tendencia de todos los grupos de edad al descenso de sus tasas hacia finales de los noventa sugiere un efecto de período (*period effect*), lo que ha sido descrito también en otros países<sup>1,15</sup>.

Se examinó si la introducción de un parámetro de autocorrelación (AR (1)) pudiera modificar el resultado del análisis de tendencia de la serie, aplicando distintos valores de autocorrelación (0,1; 0,2; 0,3) sin que se produjeran cambios en los resultados observados.

## DISCUSIÓN

De acuerdo a los resultados de este estudio, la tendencia de la mortalidad por cáncer de próstata en Chile ha presentado variaciones comparables con la de países desarrollados, como EEUU, Gran Bretaña<sup>16</sup> y Canadá<sup>17</sup>.

Comparando con el estudio multinacional de Oliver et al<sup>1</sup> para población masculina de 50 a 79 años, se observa que, al igual que los países ahí representados, Chile experimenta a partir de 1981 un aumento sostenido en sus tasas ajustadas de mortalidad por cáncer de próstata y que a partir de 1996, tras alcanzar valores máximos, experimenta un nuevo cambio en su tendencia observándose un decrecimiento lento de la mortalidad.

Diversos autores han comentado el impacto que pudiera tener el sesgo de atribución (*attribution bias*) (muertes atribuidas a cáncer de próstata, en sujetos con diagnóstico de cáncer de próstata, que han muerto por otras causas) en el aumento observado de la mortalidad y su consecuente disminución<sup>15,18,19</sup>. La restricción del estudio a los menores de 80 años debiera reducir este sesgo.

La comunidad internacional no ha podido llegar a acuerdo respecto de la explicación de la declinación de la mortalidad. Dado que los estudios demuestran, tal como en Chile, un aparente efecto de período<sup>15</sup> (todos los grupos de edad presentan la misma tendencia en el mismo período)<sup>20</sup>, se podría atribuir la declinación de la mortalidad a la incorporación de mejoras en el diagnóstico precoz de la enfermedad<sup>21</sup> y en su tratamiento<sup>1</sup>.

En cuanto al diagnóstico, se ha estudiado insistentemente la asociación entre tamizaje con el Antígeno Prostático Específico (APE) y la reducción en la mortalidad, sin que a la fecha haya podido concluirse definitivamente al respecto<sup>18,22-24</sup>. Es bien sabido que el APE es capaz de detectar cánceres de próstata en etapas tempranas de la enfermedad. Sin embargo, no se ha podido determinar con certeza qué tipo de lesiones precoces detectadas por este examen significarían a los sujetos tratados un beneficio en términos de sobrevida. Es decir, no se sabe con exactitud cuáles de estas lesiones tendrían una evolución favorable aun si quedaran sin tratamiento. Estu-

dios ecológicos, que comparan la mortalidad entre países o regiones con distintos niveles de cobertura de este examen, no han encontrado diferencias favorables al tamizaje. En la comparación entre países destaca Inglaterra, donde la baja cobertura de este examen se ha visto reflejada en tasas estables de incidencia, a pesar de lo cual se observa una tendencia a la reducción de la mortalidad<sup>16</sup>. En EEUU y Canadá se han comparado regiones con diferentes tasas de utilización del examen, comparando dichas tasas con la tendencia observada en la mortalidad, sin resultados favorables para el uso de dicho examen (British Columbia, Canadá<sup>25</sup> y Seattle y Connecticut en EEUU<sup>26</sup>). En el estado austríaco de Tirol, donde se implementó un tamizaje poblacional masivo en 1993, se observó una reducción en la mortalidad mayor que en el resto del país, la cual, sin embargo, no se vio acompañada del aumento concomitante de la incidencia que reflejaría el efecto directo del uso de este examen<sup>27</sup>.

Por otra parte, la breve latencia que se ha observado entre cambios en la incidencia (reflejando la intensidad de tamizaje) y cambios en la mortalidad hace poco probable que el tamizaje con APE explique la reducción en ésta, pues este efecto debiera observarse después de algunos años. Cabe señalar, sin embargo, que diferentes autores adjudican al tamizaje con APE variados tiempos de latencia, que van desde tres hasta diez años. Por otra parte, existe el antecedente del sesgo por casos de larga duración (*length bias*), esto es, que las pruebas de tamizaje tienden a detectar tumores de crecimiento lento, de menor letalidad y mejor sobrevida que los detectados clínicamente<sup>21</sup>. Lo anterior es consistente con una baja probabilidad de detectar tumores agresivos en una etapa pre-invasiva, lo que reduciría la posibilidad de impactar en la mortalidad de manera tan rápida<sup>15</sup>. Por último, el desconocimiento de la historia natural de la enfermedad en su etapa pre-clínica impide hablar de prolongación de la sobrevida en los pacientes diagnosticados y tratados precozmente.

Sin embargo, la reducción de la mortalidad en EEUU por debajo de los valores previos al inicio de la utilización del APE, así como la mayor reducción de la mortalidad en comparación con Inglaterra, país donde se desincentiva el uso de

este examen, son argumentos a favor de la utilidad del mismo en reducir la mortalidad<sup>15,28</sup>. Está además descrito que la introducción y uso extenso del examen de tamizaje ha reducido la incidencia de enfermedad avanzada<sup>21</sup>, con un número cada vez menor de pacientes diagnosticados con metástasis a distancia.

Con todo, se estima que sólo una parte de la reducción en la mortalidad podría ser atribuible al uso del APE. Una revisión sistemática llevada a cabo en la Universidad de Carolina del Norte sugiere que, de acuerdo a la evidencia actualmente disponible, si el tamizaje resultara ser favorable lo sería para hombres de 50 a 69 años y con un cáncer moderadamente o mal diferenciado<sup>29</sup>. Falta aún conocer los resultados de alguno de dos ensayos clínicos actualmente en curso, el "*Prostate, Lung, Colorectal, and Ovary Trial*" del Instituto Nacional del Cáncer de los EEUU y el *European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer*, para obtener conclusiones más certeras con respecto a este tema.

La otra explicación para entender la reducción de la mortalidad es una mejoría en las intervenciones terapéuticas. En este sentido, distintos autores mencionan a la prostatectomía radical<sup>15</sup>, a la quimioterapia y a los tratamientos paliativos, que aumentan la sobrevida de los casos terminales, como posibles explicaciones. Entre las innovaciones terapéuticas que pueden dar cuenta de parte de la reducción de la mortalidad está la terapia hormonal de privación androgénica<sup>15,16</sup>.

En Chile, es posible que el factor terapéutico explique la declinación de las tasas ajustadas de mortalidad en el último período. Es probable que un aumento en el acceso de los pacientes tanto a tratamiento como a diagnóstico oportuno sea el equivalente más importante a una mejoría terapéutica.

Los criterios para iniciar una campaña de tamizaje poblacional masivo (Wilson y Junger, 1968), incluyen, entre otros, el que la enfermedad tenga una historia natural conocida y que el tratamiento precoz confiera un mayor beneficio que el tratamiento en etapas avanzadas<sup>30</sup>. El cáncer de próstata no tiene una historia natural completamente conocida, hay incertidumbre respecto de la indicación de tratamiento en las etapas precoces y es difícil determinar qué lesiones

detectadas precozmente representan una amenaza vital para el sujeto. Lo anterior conlleva que no se ha podido medir el beneficio en cuanto a supervivencia para los pacientes diagnosticados y tratados precozmente. Con el uso masivo de este examen en el marco de una política de tamizaje poblacional, gran número de hombres portadores de un cáncer incipiente podrían someterse a una cirugía innecesaria y con indeseables efectos colaterales (disfunción sexual, urinaria y rectal). Es así que hasta la fecha la evidencia de costo efectividad recopilada por Harris y Lohr, señala que si el tamizaje no es muy eficaz, una política de cobertura masiva podría resultar en un aumento neto

del daño y elevados costos. Por otra parte, señala que de ser beneficioso, lo sería para poblaciones de riesgo mediano o elevado (población negra de Estados Unidos u hombres con familiares directos con cáncer de próstata), sin otras enfermedades concomitantes y con una expectativa de vida mayor a diez años<sup>29</sup>. En consecuencia, algunos países han desincentivado el uso del examen como es el caso de Inglaterra y Australia<sup>28</sup>, y en otros, las guías y recomendaciones se inclinan hacia que la decisión del uso del examen quede en manos de la dupla médico-paciente evaluando en cada caso sus potenciales riesgos y beneficios<sup>31-34</sup>.

#### REFERENCIAS

1. OLIVER S, MAY M, GUNNEL D. International trends in prostate-cancer mortality in the "PSA era". *Int J Cancer* 2001; 92: 893-8.
2. HSING A, TSAO L, DEVESA S. International trends and patterns of prostate cancer incidence and mortality. *Int J Cancer (Pred Oncol)* 2000; 85: 60-7.
3. *Anuario de Estadísticas Vitales 2000*. Instituto Nacional de Estadísticas.
4. Departamento de Estadísticas e Información de Salud - Ministerio de Salud, Chile. *Causas de muerte*, 1999. [http://deis.minsal.cl/deis/vitales/pais/chi\\_80ym.htm](http://deis.minsal.cl/deis/vitales/pais/chi_80ym.htm).
5. MINSAL, Octubre 2002. *Los objetivos sanitarios para la década 2000-2010*.
6. Plan de Acceso Universal con Garantías Explícitas (AUGE): *Construcción de la propuesta técnica del Plan de Salud de las Personas Año Base*. Tomo I: Descripción de la Propuesta Técnica, Junio 2002.
7. Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) Program, Prostate Cancer, Trends in Incidence and Mortality by Race and Age 1975-2000.
8. MARTÍNEZ L. Evaluación longitudinal y predicción de tasas de defunción por cáncer prostático en Chile. *Rev Chil Urol* 1995; 60: 56-9.
9. Instituto Nacional de Estadísticas. *Censo 2002*. Versión 1.0.2.
10. WATERHOUSE J, MUIR C, CORREA P, POWELL J. *Cancer incidence in Five Continents*, Vol III. IARC Scientific Publications N° 15. Lyon, 1976.
11. Joinpoint Regression Program, Versión 2.7. Septiembre 2003; National Cancer Institute. Bethesda, EEUU.
12. KIM H-J, FAY M, FEUER E, MIDTHUNE D. Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates. *Statist Med* 2000; 19: 335-51.
13. CORTI D, FONERÓN A, TRONCOSO L, EBEL L, MARCHETTI P, MUÑOZ N. Epidemiología del cáncer de próstata. Provincia de Valdivia, 1990-2000. *Rev Chil Urol* 2002; 67: 211-4.
14. *Anuarios de Egresos Hospitalarios*, Instituto Nacional de Estadísticas. 1970, 1971, 1973, 1975, 1981-1989.
15. POTOSKY A, FEUER E, LEVIN D. Impact of screening on incidence and mortality of prostate cancer in the United States. *Epidemiol Rev* 2001; 23: 181-6.
16. OLIVER S, GUNNEL D, DONOVAN J. Comparison of trends in prostate cancer mortality in England and Wales and the USA. *The Lancet* 2000; 355: 1788-9.
17. MEYER F, MOORE L, BAIRATI I, FRADET Y. Downward trend in prostate cancer mortality in Quebec and Canada. *J Urol* 1999; 161: 1189-91.
18. HSING A, DEVESA S. Trends and patterns of prostate cancer: What do they suggest? *Epidemiol Rev* 2001; 23: 3-13.
19. FEUER E, MERRILL R, HANKEY B. Cancer surveillance series: interpreting trends in prostate cancer-part II: cause of death misclassification and the recent rise and fall in prostate cancer mortality. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 1025-32.
20. SZKLO M, NIETO J. *Epidemiology. Beyond the Basics*. Maryland: Aspen Publishers, Inc. 2000; 8-16.
21. HANKEY B, FEUER E, CLEGG L, LEGLER J, RIES L, HAYES R 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.
22. QUINN M, BABB P. Patterns and trends in prostate cancer incidence, survival, prevalence and mortality. Part I: international comparisons. *BJU Int* 2002; 90: 162-73.
  23. LEVY I, GIBBONS L, COLLINS J, PERKINS D, MAO Y. Prostate cancer trends in Canada: rising incidence or increased detection? *JAMC* 1993; 149: 617-24.
  24. METTLIN C. The meaning of prostate cancer trends. *Journal of Pelvic Surgery* 2001; 7: 358-60.
  25. COLDMAN A, PHILLIPS N, PICKLES T. Trends in prostate cancer incidence and mortality: an analysis of mortality change by screening intensity. *CMAJ* 2003; 168: 31-5.
  26. LU-YAO G, ALBERTSEN P, STANFORD J, STUKEL T, WALKER-CORKERY E, BARRY M. 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: 740-3.
  27. BARTSCH G, HORNIGER W, KLOCKER H, REISSIGL A, OBERAIGNER W, SCHÖNITZER 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. COORY M, BAADE P. Mortality from prostate cancer is decreasing. *MJA* 2002; 176: 354-5.
  29. HARRIS R, LOHR K. Screening for prostate cancer: an update of the evidence for the US preventive services task force. *Ann Intern Med* 2002; 137: 917-29.
  30. WILSON AND JUNGHER, 1968 en *The Public Health Bush Book*, Department of Health and Community Services, Northern Territory Government, Australia 2002.
  31. US Preventive Services Task Force. Screening for Prostate Cancer: Recommendation and Rationale. *Ann Intern Med* 2002; 137: 915-6.
  32. Guideline for use of PSA and screening for prostate cancer. The Alberta Clinical Practice Guidelines Program. Junio, 1997.
  33. Psa Best Practice Policy Task Force, American Urological Association. Prostate-Specific Antigen (PSA) Best Practice Policy. *Oncology* 2000; 14: 267-86.
  34. American College of Physicians. Clinical Guideline, Part III: Screening for Prostate Cancer. *Ann Intern Med* 1997; 126: 480-4.
  35. QUAGLIA A, PARODI S, GROSCLAUDE P, MARTÍNEZ-GARCÍA C, COEBERGH JW, VERCELLI M. Differences in the epidemic rise and decrease of prostate cancer among geographical areas in Southern Europe: an analysis of differential trends in incidence and mortality in France, Italy and Spain. *Eur J Cancer* 2003; 39: 654-65.