

Over de wenselijkheid van screening op prostaatkanker

W. A. VAN VEEN

De tot dusver bereikte resultaten met screening op prostaatkanker door middel van rectaal toucher stellen ernstig teleur. De deelname valt tegen, de predictieve waarde van een positieve testuitslag is matig tot gering, de opgespoorde prostaatcarcinomen zijn bij uitzondering in een aangetoond vroeg stadium en een gunstige invloed van screening op de prognose is nooit vastgesteld. De conclusie lijkt onontkoombaar dat het weinig zin heeft om aldus de handschoen op te nemen in de strijd tegen prostaatkanker. Ook de nieuwere screeningsmethoden bieden nog weinig of geen perspectief. Welke screeningsmethode ook in de toekomst van waarde zou kunnen zijn bij de vroege opsporing van prostaatkanker, van een zinvolle screening kan alleen sprake zijn wanneer meer bekend is over het natuurlijke beloop en de precieze indicaties voor behandeling, in het bijzonder in een vroeg stadium.

Inleiding

Het rectaal toucher heeft een gevestigde plaats in de fysische diagnostiek bij uiteenlopende klachten en ziekten, waaronder die van de prostaat. Aanzienlijk minder duidelijk is de plaats van dit onderzoek en andere screeningsmethoden bij de opsporing van prostaatkanker in een presymptomatisch stadium.

Screening op prostaatkanker wordt al vele decennia bepleit.¹ Waarschijnlijk gebeurde dit voor het eerst in 1905 door Young, de Amerikaanse arts die de totale radicale prostatectomie ontwikkelde.² Voor screening zou pleiten dat 85 procent van alle prostaatcarcinomen in het dorsale gedeelte van de prostaat wordt aangetroffen. Een ander argument is de klinische bevinding dat ongeveer de helft van de verdacht aanvoelende knobbels in de prostaat bij nader onderzoek kwaadaardig blijkt te zijn.³

Anderzijds lijkt periodieke screening op prostaatkanker weinig te worden toegepast en/of weinig effectief. In de Verenigde Staten lijkt hoogstens 30 procent van alle prostaatcarcinomen ontdekt te worden bij een rectaal toucher, waarvan een onbekend deel bij mannen

zonder klachten.⁴ Uit een analyse met betrekking tot de patiënten uit acht huisartspraktijken die in de periode 1979-1983 waren overleden aan kanker, blijkt dat in alle gevallen van prostaatkanker de diagnose was gesteld naar aanleiding van klachten.⁵ Bij een periodiek geneeskundig onderzoek (inclusief rectaal toucher) van alle bejaarden in twee huisartspraktijken in de periode 1968-1984 werd bij de mannen geen enkele maal een prostaatcarcinoom ontdekt.⁶

De kennelijke discrepantie tussen leer en leven roept de vraag op of screening op prostaatkanker nu al dan niet aanbeveling verdient. Om deze vraag te kunnen beantwoorden is een literatuuronderzoek verricht naar de volgende deelaspecten van het probleem:

- de omvang en de ernst van de ziekte;
- de behandelingsmogelijkheden;
- het natuurlijke beloop van prostaatkanker;
- de resultaten van vroege opsporing.

Ernst en omvang

Prostaatkanker wordt in meer dan de helft der gevallen pas ontdekt wanneer er klachten zijn. In dat geval heeft de ziekte zonder behandeling doorgaans binnen enkele jaren een fataal beloop.⁷ Uit de kankerregistratie in het gebied rond Eindhoven blijkt dat één op de tien van gevallen van kanker die voor het eerst geregistreerd werden bij mannen in de periode 1978-1982, een prostaatcarcinoom is. Het incidentiecijfer bedraagt per jaar gemiddeld 30 per 100000 mannen.⁸ Dit betekent ruim 2100 nieuwe ziektegevallen per jaar. Uit gegevens van het CBS is te berekenen dat één op de elf sterfgevallen als gevolg van kanker onder Nederlandse mannen is toe te schrijven aan prostaatkanker (1782/19150 in 1984).⁹

Sterker dan enige andere kwaadaardige nieuwvorming komt prostaatkanker vooral voor op hoge leeftijd. Bijna 70 procent van de nieuwe ziektegevallen⁸ en ruim 80 procent van de sterfte⁹ doet zich voor bij mannen van 70 jaar of

ouder. Onder de leeftijd van 50 jaar treedt de ziekte sporadisch op. Mede door deze sterke samenhang met de leeftijd is de absolute sterfte sinds 1950 bijna verdrievoudigd.

Na eliminatie van de invloeden van bevolkingstoename en vergrijzing blijft, gerekend vanaf 1950, de sterfte aan prostaatkanker een reële toename vertonen, en wel met ruim 40 procent tot 1975.¹⁰ Sindsdien heeft het sterftecijfer zich gestabiliseerd op een niveau van rond 24 per 100.000.⁹ Over de ontwikkeling van de indicentie in Nederland zijn onvoldoende gegevens beschikbaar. Voor andere landen zijn echter op enkele uitzonderingen na stijgende incidentiecijfers te zien.^{11 12} Voor Nederlandse mannen is prostaatkanker sinds enkele jaren na longkanker de voornaamste doodsoorzaak binnen de groep kwaadaardige nieuwvormingen.⁹ In Zweden en Noorwegen is prostaatkanker zelfs de meest voorkomende vorm van kanker bij mannen.^{12 13}

Een belangrijke maat voor de prognose is de relatieve overlevingskans gedurende een periode van bijvoorbeeld vijf jaar na het stellen van de diagnose. Deze maat is de ratio van de absolute overlevingskans (het percentage van de patiënten dat in leven blijft in de observatieperiode) ten opzichte van de overlevingskans in een populatie uit de algemene bevolking die met de patiëntengroep overeenkomt in leeftijd, geslacht, observatieperiode en andere prognostisch van belang geachte factoren, met uitzondering van de desbetreffende ziekte. Met andere woorden, de waargenomen overlevingskans wordt gecorrigeerd voor de te verwachten kans om aan andere ziekten te overlijden. Voor prostaatkanker (alle uitbreidingsstadia tezamen) worden relatieve vijfjaars-overlevingskansen vermeld die variëren van 36 procent (Engeland en Wales)¹⁴ en 53 procent (Noorwegen)¹³ tot 64 procent (blanke Amerikanen).¹⁵

De prognose is onder meer afhankelijk van het klinische stadium (zie de tabel voor een globale indeling). De Noorse kankerregistratie vermeldt een

Tabel. Klinische stadia van het prostaatcarcinoom.

Stadium A	Toevallige bevindingen in operatiepreparaat (bijv. transurethrale resectie) of bij obductie
Stadium B	Beperkt tot de prostaat
Stadium C	Lokale uitbreiding
Stadium D	Metastasen op afstand

relatieve vijfjaars-overlevingskansen van 65 procent bij de stadia A en B, van 39 procent bij stadium C, en 18 procent bij stadium D.¹³

Behandeling

De afgelopen decennia zijn de cijfers voor de overlevingskansen duidelijk verbeterd. In hoeverre dit mag worden toegeschreven aan verbetering van de behandelingsresultaten, is moeilijk te zeggen. Bij de interpretatie van de trendmatige ontwikkeling in incidentie en de daarmee samenhangende overlevingscijfers moet men, zeker in het geval van prostaatkanker, bedacht zijn op vertekening.

Zo wordt een deel van de prostaatcarcinomen bij toeval ontdekt in het operatiepreparaat na ingrepen die op andere indicaties dan het vermoeden op prostaatkanker zijn verricht. De frequentie waarmee deze zogenoemde incidentele carcinomen worden vastgesteld, is onder meer afhankelijk van het aantal transurethrale resecties van de prostaat (TURP), de hoeveelheid weefsel die wordt verwijderd bij TURP, en de intensiteit waarmee de patholoog-anatoom zijn onderzoek verricht. Al deze factoren zijn in de loop van de tijd een grotere rol gaan spelen.¹⁶ In Nederland is bijvoorbeeld het aantal TURP's in de periode 1972-1982 toegenomen van 41 naar 151 per 100.000 mannen.¹⁷

Dergelijke ontwikkelingen, die op zichzelf niets uitstaande hebben met het voorkomen van prostaatkanker, kunnen een belangrijke verstoringe invloed hebben. Het aantal incidentele carcinomen kan oplopen tot eenderde van alle nieuwe gevallen van prostaatkanker.¹⁶ Het wordt, ook om andere redenen, sterk betwijfeld of de incidentie van prostaatkanker is toegenomen in de mate die vooral in sommige Amerikaanse publikaties wordt gesuggereerd.¹⁸

Een verstoringe factor zal veelal niet alleen invloed hebben op de incidentiecijfers, maar ook op de overlevingscijfers. Van de incidentele carcinomen behoort een derde¹⁶ tot meer dan de helft⁴ tot de groep van de focale, goed gedifferentieerde carcinomen (stadium A1). Omdat bij stadium A1 ook zonder behandeling de levensverwachting vrijwel geheel normaal is,⁴ zal een toenemend aantal incidentele carcinomen kunnen leiden tot hogere overlevingscijfers, zonder dat er therapeutische vooruitgang behoeft te zijn. Daarentegen werden – om weer andere redenen –

in de jaren vijftig de overlevingskansen bij prostaatkanker sterk ondergewaardeerd.¹⁸ Een en ander betekent dat de sterke stijging in de relatieve vijfjaars-overlevingskansen die bijvoorbeeld voor blanke Amerikanen wordt gerapporteerd (van 43 procent in 1950-54 naar 68 procent in 1973-80¹⁵), waarschijnlijk grotendeels op vertekening berust.¹⁸

Het ontbreken van duidelijke aanwijzingen voor verbetering van de behandelingsresultaten kan ook wel worden verklaard. Radicale totale prostatectomie en radiotherapie vormen de enige in opzet curatieve behandelingswijzen. Deze worden zelfs in de Verenigde Staten bij hoogstens eenderde van de patiënten met een potentieel curabel prostaatcarcinoom toegepast, ofwel bij hoogstens 10 procent van alle patiënten met prostaatkanker.^{4 19 33} De kennelijke weerstand tegen curatieve behandeling hangt ongetwijfeld samen met de zwaarte van de ingreep en ernst van de complicaties, zoals impotentie en incontinentie. Door recente verbeteringen in technische technieken, zoals zenuwsparende operaties, kunnen dergelijke complicaties thans in belangrijke mate worden vermeden.²⁰

Een tweede factor die tot therapeutische terughoudendheid kan leiden, is de hoge leeftijd van de meeste patiënten met prostaatkanker. Daarbij kan het misverstand een rol spelen dat de levensverwachting hoe dan ook gering is op de leeftijd waarop prostaatkanker doorgaans wordt ontdekt (rond het zeventigste levensjaar). Weliswaar is de levensverwachting bij de geboorte voor Nederlandse mannen 72,7 jaar, maar voor mannen die de leeftijd van 70 jaar hebben bereikt, is dat gemiddeld 11 jaar.²¹

En tenslotte, maar niet het minst belangrijk, zijn er nog grote onduidelikheden over het nut van in opzet curatieve behandeling bij bepaalde categorieën patiënten, vooral ook in het vroege stadium van het prostaatcarcinoom.^{20 22} Anderzijds kan hormonale behandeling bij verder voortgeschreden prostaatkanker in ongeveer 70 procent enige symptomatische verbetering geven. In sommige gevallen zou zelfs de levensduur kunnen worden verlengd.²³ Ondanks de dominante positie van hormonale behandeling en het ter beschikking komen van nieuwe vormen daarvan moet toch worden vastgesteld dat de effecten tijdelijk zijn en over het algemeen als palliatief moeten worden beschouwd.

Oorzaken en natuurlijk beloop

Er is nog weinig bekend over de ontstaanswijze van prostaatkanker en de factoren die daarop van invloed zijn. De leeftijd is een van de weinige factoren waarvoor een ondubbelzinnig verband met prostaatkanker is aangetoond.

Er zijn opmerkelijke internationale verschillen in incidentie- en sterftecijfers. De hoogste cijfers worden gevonden bij de zwarte bevolking van de Verenigde Staten, de laagste in Japan en andere landen in het Verre Oosten.^{11 24} Bij migranten, bijvoorbeeld van Japan naar de Verenigde Staten, blijkt prostaatkanker belangrijk toe te nemen.²⁵ De internationale verschillen en de veranderingen die optreden bij migranten, zijn veel groter dan de verschillen tussen raciale groeperingen binnen een land, en het verschil in risico tussen mannen met en mannen zonder een met prostaatkanker belaste familie-anamnese.^{25 26} Dit suggereert dat 'omgeving' veel belangrijker is dan genetische factoren. Welke omgevingsfactoren precies in het geding zijn, is onduidelijk. Aanknopingspunten voor primaire preventie liggen niet in het verschiep, afgezien van het vermijden van blootstelling aan bepaalde cadmiumzouten.¹⁸

Over het natuurlijke beloop van prostaatkanker in de presymptomatische fase is eveneens weinig bekend. Het incidentele carcinoom kwam al eerder ter sprake. Behalve bij een operatie kunnen klinisch niet vermoede prostaatcarcinomen ook aan het licht komen bij obductie. Bij mannen van 70 jaar of ouder met andere doodsoorzaken dan prostaatkanker kan zo'n toevalsbevinding zich voordoen in 20 tot 40 procent of meer(!) van de gevallen, afhankelijk van de vraag of de patholoog-anatoom volstaat met een vluchtig routine-onderzoek dan wel serie coupes vervaardigt.^{27 28}

Niet geheel duidelijk is welke van deze 'latente' carcinomen tot de curiosa kunnen worden gerekend, omdat ze nauwelijks of geen progressie vertonen, en welke moeten worden beschouwd als een preklinisch stadium met een biologisch kwaadaardig gedrag. Duidelijk is wel dat de incidentele en latente carcinomen het klinisch manifeste prostaatcarcinoom met een factor van enkele tientallen in frequentie overtreffen. Dit kan betekenen dat zelfs bij een matig effectief screeningsprogramma grote aantallen tumoren worden ontdekt waarvan het biologisch gedrag niet goed bekend is. Gelet ook op de ingrijpendheid en de mogelijke complicaties van

de in opzet curatieve behandelingswijzen, zou dit de behandelend arts voor nog grotere dilemma's plaatsen dan thans reeds het geval is.

Resultaten van vroege opsporing

Tot voor kort was er over het rectale toucher als screeningsmethode nauwelijks onderzoek gepubliceerd.²⁹ De thans beschikbare publikaties hebben vrijwel steeds betrekking op selecte groepen vrijwilligers en niet op omgeschreven populaties in een bepaald gebied. Voor zover na te gaan, is de deelname aan jaarlijks herhaalde screening vrij laag: rond 50 procent.^{2, 29-31} In de Bondsrepubliek vormt het rectaal toucher een onderdeel van het periodiek geneeskundig onderzoek naar kanker, waarop verzekerden van 45 jaar en ouder sinds 1971 jaarlijks recht hebben. In 1981 namen 1,1 miljoen mannen hieraan deel; dit is nog geen 14 procent van de doelgroep.³²

De voorspellende waarde van een positieve testuitslag is matig tot slecht. Een kwart tot een derde van de mannen met afwijkende bevindingen bij rectaal toucher tijdens een eerste screeningsronde blijkt bij nader onderzoek prostaatkanker te hebben.^{2, 30, 31} Tijdens latere ronden kan deze voorspellende waarde dalen tot 17 procent.²⁸

Chodak en Schoenberg vermelden dat 5 van de 11 bij screening ontdekte prostaatcarcinomen tot de prostaat beperkt was. Bij slechts twee patiënten was echter een histopathologische staging verricht.³¹

Bij periodieke screening van 2000 mannen van 40 jaar of ouder in een militair ziekenhuis in Texas werden in de loop van vier jaar 17 prostaatcarcinomen ontdekt. Hiervan waren er 15 klinisch in een potentiële curabel stadium. Bij de 9 patiënten die toestemden in histopathologische staging bleek het stadium in 6 gevallen ongunstiger dan klinisch werd vermoed.² Deze ernstige mate van onderstaging stemt overeen met de bevindingen van andere onderzoekers.⁴

Over de sensitiviteit van het rectale toucher kunnen slechts maximum-schattingen worden gemaakt, omdat in geen enkele publikatie het aantal intervalcarcinomen wordt vermeld. Het lijkt erop dat hoogstens één tot twee derde van alle prostaatcarcinomen³⁰, en hoogstens een vijfde van de potentiële curabele gevallen³³ kan worden ontdekt met een jaarlijks herhaald rectaal toucher.

De invloed van screening op de le-

vensverwachting is nooit goed onderzocht. Tegen het vaak geciteerde onderzoek van *Gilbertsen*²⁹ bestaan grote bezwaren, gezien de onderzoeksopzet en het ontbreken van belangrijke informatie over bijvoorbeeld de staging en behandeling.²

In 1977 leken gunstige ervaringen met de bepaling van het serumgehalte van het zure fosfatase door middel van radio-immuno-assay een belangrijke doorbraak in te luiden bij de speurtocht naar bruikbare screeningsmethoden.³⁴ De hoog gespannen verwachtingen moesten al snel worden terugschroefd.³⁵ Noch bij klinisch vergelijkend onderzoek,³⁶ noch in experimenteel bevolkingsonderzoek,^{2, 30} blijken de testeigenschappen gunstiger dan van een rectaal toucher.

Sinds enige jaren wordt screening met behulp van ultrageluid (transrectale echografie) beproefd. Uit de voorlopige resultaten van een experimenteel bevolkingsonderzoek in Japan komt naar voren dat de geschatte sensitiviteit hoger is dan van het rectaal toucher.³⁷ De Engelse samenvatting van het Japanse artikel vermeldt geen stadiumverdeling van de ontdekte carcinomen, zodat niet is na te gaan of er sprake is van 'vroege' opsporing. De methode lijkt tot dusver onvoldoende specifiek (84,6 procent). Dit betekent dat slechts bij uitzondering een afwijkende screeningsuitslag berust op een prostaatcarcinoom. Zelfs bij de vermelde sensitiviteit van 96,5 procent en een prevalentie van 5 promille bedraagt de voorspellende waarde van een positieve testuitslag slechts enkele procenten.

Beschouwing

De tot dusver bereikte resultaten met screening op prostaatkanker door middel van rectaal toucher stellen ernstig teleur. De deelname valt tegen, de predictieve waarde van een positieve testuitslag is matig tot gering, de opgespoorde prostaatcarcinomen zijn bij uitzondering in een aangetoond vroeg stadium en een gunstige invloed van screening op de prognose is nooit vastgesteld.

De vraag rijst of hoge verwachtingen wel gerechtvaardigd waren. Vaak wordt aangenomen dat prostaatkanker in het overgrote merendeel der gevallen ontstaat in de achterkwabben van de prostaat en bijgevolg al vroeg palpabel is.³ Hiertegenover staat de bevinding van *McNeil*, die al in 1969 rapporteerde dat bij intensief histopathologisch onderzoek geen voorkeursplaats aantoonbaar

is voor het ontstaan van het adenocarcinoom van de prostaat.³⁸ Voorts is uit obductie-onderzoek bekend dat prostaatcarcinomen met een diameter van 1 cm of minder zelden klinisch vermoed worden, maar bijna altijd een toevallsbevinding zijn. Zelfs bij een diameter van meer dan 1 cm werd slechts een derde klinisch vermoed.²⁷ Gezien de hoge kans op uitbreiding van de tumor buiten de orgaansbegrenzing bij een diameter van meer dan 1 cm, kan men zich afvragen of opsporing van palpabele tumoren wel zinvol kan zijn.

Ook een tweede overweging die vaak gehanteerd wordt als argument voor screening, moet worden gerelativeerd. Het gaat hier om de bevinding dat de helft tot twee derde van de verdachte bevindingen bij rectaal toucher kwaadaardig blijkt te zijn.^{36, 39} Deze waarneming is echter gedaan in klinische situaties met een hoge prevalentie van prostaatkanker. Het is te verwachten (theorem van Bayes) dat in een asymptotische populatie waarin de prevalentie enkele tientallen malen lager is, de voorspellende waarde van een positieve testuitslag aanzienlijk lager zal zijn dan de genoemde 50 tot 67 procent. Deze verwachting bleek ook uit te komen.^{2, 30, 31}

De conclusie lijkt onontkoombaar dat het weinig zin heeft om aldus de handschoen op te nemen in de strijd tegen prostaatkanker. Ook de nieuwere screeningsmethoden bieden nog weinig of geen perspectief, of ze nu afzonderlijk of in combinatie met een rectaal toucher worden toegepast. Welke screeningsmethode ook in de toekomst van waarde zou kunnen zijn bij de vroege opsporing van prostaatkanker, van een zinvolle screening kan alleen sprake zijn wanneer meer bekend is over het natuurlijke beloop en de precieze indicaties voor behandeling, in het bijzonder in een vroeg stadium.

Gezien ook de trage voortgang op de laatstgenoemde terreinen,^{20, 27, 40} lijkt me op dit moment een experimenteel bevolkingsonderzoek prematuur. Een screeningsprogramma, zoals dit reeds sinds 1971 in de Duitse Bondsrepubliek bestaat, en dan nog wel zonder enige mogelijkheid tot evaluatie, verdient in het geheel geen navolging. Wederom blijkt dat klinische waarnemingen niet zonder meer van toepassing zijn in situaties buiten de kliniek.

¹ Zwaveling A, Van Zonneveld RJ, Scha-
berg A, red. Oncologie. 2e dr. Leiden:
Staflou, 1976.

- ² Thompson IM, Ernst JJ, Gangai MP, Spence CR. Adenocarcinoma of the prostate: results of routine urological screening. *J Urol* 1984; 132: 690-2.
- ³ Schöder FH. Bevolkingsonderzoek op prostaatcarcinoom. Noodzaak of onzin? *Med Contact* 1983; 38: 1462-4.
- ⁴ Klein LA. Prostatic carcinoma. *N Engl J Med* 1979; 300: 824-33.
- ⁵ Schadé E. Overleden patiënten [Dissertatie]. Amsterdam: Universiteit van Amsterdam, 1986.
- ⁶ Bakker C. Periodiek geneeskundig onderzoek van bejaarden in een huisartspraktijk. *Huisarts en Wetenschap* 1985; 28(suppl H&P9): 55-7.
- ⁷ Whitmore WF. Hormone therapy in prostatic cancer. *Am J Med* 1956; 21: 697-713.
- ⁸ Anonymous. Cancer incidence in the Netherlands. South eastern part 1978-1982. Eindhoven: SOOZ-cancer Registration Office, 1985.
- ⁹ Anoniem. Overledenen naar doodsoorzaak, leeftijd en geslacht in het jaar 1984. Serie A1. Voorburg: Centraal Bureau voor de Statistiek, 1986. Idem voor de jaren 1977 t/m 1983.
- ¹⁰ Stafafdeling Epidemiologie en Informatica. Trends in de strefte aan kwaadaardige nieuwvormingen 1950-1976. Leidschendam: Ministerie van Volksgezondheid en Milieuhygiëne, 1978.
- ¹¹ Waterhouse J, Muir C, Shanmugaratnan K, Powell J, eds. Cancer incidence in five continents. Volume IV. Lyon: IARC Scientific Publications no. 42, 1982. Idem, volume III, 1976.
- ¹² The Swedish Cancer Registration. Cancer incidence in Sweden 1982. Stockholm: Socialstyrelsen, 1985.
- ¹³ The Cancer Registry of Norway. Survival of cancer patients. Cases diagnosed in Norway 1968-1975. Oslo: The Norwegian Cancer Registry, 1980.
- ¹⁴ Toms J, Kemp NH. Cancer statistics – survival. Report 1979. Londen: HMSO, 1980.
- ¹⁵ Ries LG, Pollack ES, Young JL. Cancer patient survival: surveillance, epidemiology, and end results program, 1973-1979. *J Natl Cancer Inst* 1983; 70: 693-707.
- ¹⁶ Beckner M, Berg JW, Franz LW. The contribution of subclinical cancer to Denver's high prostatic cancer incidence rate. *J Chronic Dis* 1985; 38: 225-31.
- ¹⁷ Centraal Bureau voor de Statistiek. Diagnose-statistiek ziekenhuizen 1981-1982. 's-Gravenhage: Staatsuitgeverij, 1985. Idem voor het jaar 1972.
- ¹⁸ Doll R, Peto R. The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. Appendix C. *J Natl Cancer Inst* 1981; 66: 1191-1308.
- ¹⁹ Bolsen B. More aggressive treatment urged for patients with prostate cancer. *JAMA* 1981; 246: 1757-8.
- ²⁰ Anonymous. Dilemmas in the management of prostatic carcinoma [Editorial]. *Lancet* 1985; ii: 1219-20.
- ²¹ Centraal Bureau voor de Statistiek en Ministerie van Welzijn, Volksgezondheid en Cultuur. Vademecum gezondheidsstatistiek Nederland 1984, tabel 8.19. 's-Gravenhage: Staatsuitgeverij, 1984.
- ²² Kirk D. Prostatic carcinoma [Leading article]. *Br Med J* 1985; 290: 875-6.
- ²³ Murphy GP. Prostate cancer: continuing progress. *CA* 1981; 31: 96-110.
- ²⁴ Kurihara M, Aoki K, Tominaga S, eds. Cancer mortality statistics in the world. Nagoya: The University of Nagoya Press, 1985.
- ²⁵ Owen WL. Cancer of the prostate: a literature review. *J Chronic Dis* 1976; 29: 89-114.
- ²⁶ Krain LS. Some epidemiologic variables in prostatic carcinoma in California. *Prev Med* 1974; 3: 154-9.
- ²⁷ Scott R, Mutchnik DL, Laskowski TZ, Schmalhorst WR. Carcinoma of the prostate in elderly men: incidence, growth characteristics and clinical significance. *J Urol* 1969; 101: 602-7.
- ²⁸ Breslow N, Chan RW, Dhom G et al. Latent carcinoma of prostate at autopsy in seven areas. *Int J Cancer* 1977; 20: 680-8.
- ²⁹ Gilbertsen VA. Cancer of the prostate gland. Results of early diagnosis and therapy undertaken for cure of the disease. *JAMA* 1971; 215: 81-4.
- ³⁰ Vikho P, Kontturi M, Lukkarinen O, Ervasti J, Vikho R. Screening for carcinoma of the prostate. *Cancer* 1985; 56: 173-7.
- ³¹ Chodak GW, Schoenberg HW. Early detection of prostate cancer by routine screening. *JAMA* 1984; 252: 3261-4.
- ³² Schwartz FW, Robra BP. Secondary prevention. Paper read for the Health Policy Workshop Cancer Control, Commission of the European Communities, Luxembourg, 14-16 December 1983.
- ³³ Murphy GP, Natarajan N, Pontes JE, et al. The National Survey of prostate cancer in the United States by the American College of Surgeons. *J Urol* 1982; 127: 928-34.
- ³⁴ Foti AG, Cooper JF, Herschman H, Malvaez RR. Detection of prostatic cancer by solid-phase radioimmunoassay of serum prostatic acid phosphatase. *N Engl J Med* 1977; 297: 1357-61.
- ³⁵ Gittes RF. Serum acid phosphatase and screening for carcinoma of the prostate. *N Engl J Med* 1983; 309: 852-3.
- ³⁶ Guinan P, Busk J, Ray V, Vieth R et al. The accuracy of the rectal examination in the diagnosis of prostate carcinoma. *N Engl J Med* 1980; 303: 499-503.
- ³⁷ Watanabe H. Problems in mass screening program for prostatic diseases. *Gan No Rinsho* 1984; 30: 606-10.
- ³⁸ McNeil JE. Origin and development of carcinoma in the prostate. *Cancer* 1969; 23: 24-34.
- ³⁹ Jewett HJ. Significance of the palpable prostatic nodule. *JAMA* 1956; 160: 838-9.
- ⁴⁰ McNeil JE, Bostwick DG, Kindrachuk RA, et al. Patterns of progression in prostate cancer. *Lancet* 1986; i: 60-3.