

Screening vermindert sterfte aan prostaatkanker

Chris Bangma · Monique Roobol · Harry de Koning ·
Louis Denis · Fritz Schröder

Samenvatting Bangma CH, Roobol MJ, De Koning HJ, Denis L, Schröder FH. Screening vermindert sterfte aan prostaatkanker.

ker. Huisarts Wet 2009;52(7):353-60.

Achtergrond De *European Randomised Study for Screening of Prostate Cancer* (ERSPC) startte in 1993 met de vraag of screening op prostaatkanker onder de algemene bevolking het aantal sterfgevallen door deze ziekte zou verminderen.

Methode Het onderzoek vond plaats in 7 Europese landen onder 162.243 mannen van 55 tot 69 jaar oud. In Nederland participeerden 34.833 mannen uit de regio Rotterdam, verdeeld over een interventiegroep en een controlegroep. Voor de screening werd het PSA (prostaat specifiek antigeen) bepaald; bij een waarde van 3,0 ng/ml of hoger (Beckman Coulter) volgde een sextant prostaatbiopsie voor histologisch onderzoek.

Resultaten De cumulatieve incidentie van gediagnosticeerd prostaatkanker over een mediane vervolgerperiode van 9 jaar was 8,2% in de interventiegroep en 4,8% in de controlegroep. Er werd een significant ziektespecifiek mortaliteitsverschil bereikt van 20% ten gunste van de interventiegroep. Het relatieve sterfterisico in de interventiegroep daalde met een factor 0,80 (95%-BI 0,65-0,98; $p = 0,04$). Het absolute sterfterisicoverschil tussen de groepen was 0,71 per 1000 mannen. Dus om 1 sterfgeval aan prostaatkanker te voorkomen, moesten 1410

mannen een oproep krijgen voor screening, en kregen 48 mannen de diagnose prostaatkanker en een behandeling. Er was geen effect op de totale sterfte.

Beschouwing Dit is het eerste wetenschappelijk bewijs dat screening voor prostaatkanker met PSA-bepaling leidt tot een significante daling van sterfte aan prostaatkanker voor mannen van 55-69 jaar. Het effect is vergelijkbaar met screening op dikkedarmkanker en op borstkanker.

Keywords onderzoek · prostaatkanker · screening · sterfte

Inleiding

Prostaatkanker is de meest voorkomende maligniteit onder mannen in Nederland, en daarmee een belangrijke doodsoorzaak. In Nederland krijgen ieder jaar ongeveer 9000 mannen de diagnose prostaatkanker, en overlijden 2300 mannen aan de gevolgen van uitgezaaide prostaatkanker (www.ikcnet.nl). Bevolkingsonderzoek bij mannen zonder klachten kan tumoren in een vroeg stadium aan het licht brengen, waardoor de kans op genezing toeneemt. De aanzienlijke incidentie en de mortaliteit motiveerden onderzoekers aan het begin van de jaren '90 tot een gerandomiseerd onderzoek naar veranderingen in sterfte door prostaatkanker met behulp van screening bij mannen tussen de 55 en 69 jaar. Na enkele haalbaarheidsonderzoeken in 1992 en 1993 initieerden prof.dr. Louis Denis en prof.dr. Fritz Schröder een multicentrisch Europees onderzoek, de ERSPC (European Randomised Study for Screening of Prostate Cancer), gecoördineerd vanuit het Erasmus MC in Rotterdam. De primaire vraagstelling was of een vierjaarlijkse screening met het PSA de sterfte aan prostaatkanker zou verminderen. Secundaire vragen gingen over kosteneffectiviteit en de kwaliteit van leven.

In dit artikel doen we verslag van het onderzoek naar de primaire vraagstelling; daarbij beschrijven we enige resultaten voor Nederland apart.

Erasmus MC, afdeling Urologie, Postbus 2040, 3000 CA Rotterdam: prof.dr. C.H. Bangma, uroloog, hoogleraar urologie; dr. M.J. Roobol, epidemioloog, coördinator ERSPC Rotterdam, afdeling Maatschappelijke Gezondheidszorg; prof.dr. H.J. de Koning, bijzonder hoogleraar Evaluatie van vroegopsporing van ziekten; prof. dr. F.H. Schröder, uroloog, emeritus hoogleraar urologie Erasmus MC, Oncologisch Centrum Antwerpen, België; prof.dr. L Denis, uroloog, hoogleraar urologie. Mogelijke belangenverstrengeling: een onconditionele onderzoeksfinanciering werd verkregen van Beckman Coulter Inc. Dit artikel is een bewerkte vertaling van: Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TLJ, Ciatto S, Nelen V, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med* 2009;360:1320-8, published online 18 maart 2009 (<http://www.content.nejm.org/>). Publicatie gebeurt met toestemming van de auteurs en de uitgever.

Methodes

We identificeerden in het bevolkingsregister mannen tussen 55 en 69 jaar oud en nodigden hen uit om te participeren in het onderzoek. De mannen kwamen uit 7 Europese landen: België, Finland, Frankrijk, Nederland, Spanje, Zweden en Zwitserland (zie *tabel 1*). In totaal participeerden 182.000 mannen tussen 50 en 74 jaar, van wie 162.243 mannen tussen de 55 en 69 jaar. Deze laatste groep hebben we geanalyseerd.

De inclusie startte in november 1993, de follow-upperiode duurde tot 31 december 2006. Mannen werden opgeroepen voor screening in speciaal ingerichte ruimtes in de individuele centra. Daarbij werd een bloedmonster afgenomen voor de protocollaire bepaling van het prostaat specifiek antigeen (PSA, *Access assay* van Beckman Coulter; tot 2000 werd de *Tandem E assay* van Beckman Coulter Hybritech gebruikt).² Bij een PSA-waarde van 3 ng/ml of meer nam men op geleide van transrectale echografie zes regionale prostaatbiopsies onder antibiotische bescherming voor histologisch onderzoek. Mannen met prostaatkanker kregen via hun eigen huisarts een verwijzing naar een behandelaar naar keuze. Kleine nationale variaties op dit schema waren mogelijk.³ Mannen bij wie geen prostaatkanker werd vastgesteld of bij wie het PSA lager was dan 3 ng/ml, kregen elke vier jaar een nieuwe oproep voor dezelfde procedure. In Zweden was dit om de twee jaar. De oproepen stopten als in de tussenliggende periode of bij eerder screeningsbezoek prostaatscarcinoom werd vastgesteld.

In de controlegroep werd geen interventie verricht. Gegevens over follow-up en overlijden zijn opgevraagd via nationale registers.

Het eindpunt van het onderzoek was het overlijden door prostaatkanker. De Doodsoorzaken Commissie bepaalde volgens vaste protocollen de overlijdensoorzaak bij iedere participant met de diagnose prostaatkanker in het onderzoek. In twijfelgevallen werd intern overlegd. De commissie wist niet in welke groep de overledene was ingedeeld.

De Data Registratie Commissie registreerde de nationale gegevens over participatie en overlijden, en berekende jaarlijks (vanaf 2002) het verschil in ziektespecifiek overlijden.⁴ Deze commissie moest signaleren wanneer een sterftereductie van 25% onder de daadwerkelijk gescreende mannen was bereikt, of dat de sterfte in de interventiegroep hoger was dan in de controlegroep. Op dat moment zou het onderzoek worden gestopt.

Onderzoekers waren steeds geblindeerd voor de gegevens uit de controlegroep, en alleen de Data Registratie Commissie had inzage in alle nationale gegevens. De Kwaliteit Commissie analyseerde de consistentie van aangevoerde gegevens per centrum, de PSA Commissie controleerde de kwaliteit van de PSA-metingen door

middel van rondzending en bepaling van serummonsters in de participerende laboratoria. De Pathologie Commissie controleerde de beoordeling van de prostaatbiopsies in de diverse centra; er vond geen centrale revisie plaats.

We baseerden de berekende omvang van de onderzoekspopulatie op aannames over prostaatkankerincidentie en sterfte in 1993.⁸ We wilden een minimaal en statistisch significant verschil in sterfte aantonen tussen de interventiegroep en de controlegroep van 25% met een power van minimaal 80%. Bij het bepalen van het benodigde aantal mannen om dit verschil te kunnen aantonen, hielden we rekening met een mogelijke contaminatie van 20% door opportunistische screening in de controlegroep. Voor non-compliance in de interventiegroep corrigeerden we op een later tijdstip in een secundaire analyse.⁹

De randomisatieprocedure werd uitgevoerd op individueel niveau met *random number generators*. We controleerden dit door vergelijking van de leeftijdsverdeling en de totale sterfte in de groepen. De identificatie van mannen en de randomisatie werden volgens bestaande nationale regelgeving uitgevoerd. In Nederland, België, Zwitserland en Spanje gebeurde de identificatie via bevolkingsregisters en volgde randomisatie alleen na schriftelijke toestemming om aan het onderzoek deel te nemen. In Finland, Zweden en Italië voerde men randomisatie uit voordat de mannen instemden. In de meeste landen werd gerandomiseerd in een verhouding 1:1 tussen interventie en controlegroep, in Finland was dit 1:1,5. Na randomisatie kregen participanten in de interventiegroep een oproep voor screening. Mannen met vooraf bekende prostaatkanker werden uitgesloten van randomisatie.

We analyseerden volgens het *intention-to-screen*-principe met een van tevoren ontwikkeld analyseplan. Voor de statistische analyse om relatieve mortaliteitsverschillen tussen de groepen aan te tonen gebruikten we Poisson-regressie. Met de Nelsen-Aalen-methode berekenden we de cumulatieve hazardratio. Alle p-waarden waren tweezijdig. We deden geen analyse van leeftijdscohorten of andere subgroepen, omdat hiervoor vooraf een gebrek aan power was vastgesteld. Interim-analyses met betrekking tot het eindpunt van het onderzoek gebeurden in 2002, 2004 en 2006.

Ieder land gaf medisch-ethische toestemming voor het onderzoek.

Resultaten

Het Europese onderzoek

Figuur 1 laat het CONSORT flow-diagram zien van de gecombineerde gegevens van 182.000 participanten uit de

ERSPC. Het onderzoek werd uitgevoerd in 7 Europese landen met een follow-up tussen november 1993 en 31 december 2006. Een uitzondering was België, waar mannen zijn geïnccludeerd vanuit een pilotonderzoek dat in 1991 startte.

Tabel 1 vermeldt de participatie per land en overige screeningskarakteristieken. De deelname aan het screeningsprotocol was 88-100% in de landen die randomiseerden na schriftelijke toestemming van de deelnemers, versus 62-68% in de landen die van tevoren randomiseerden.

In totaal bleken 5990 mannen in de interventiegroep prostaatkanker te hebben, tegen 4307 in de controlegroep. Het aantal mannen dat overleed door prostaatkanker was 214 in de interventiegroep en 326 in de controlegroep. We bereikten het primaire eindpunt van het onderzoek na gemiddeld 9 jaar follow-up in beide groepen. De mortaliteit aan prostaatacarcinoom in de (opgeroepen) interventiegroep bleek 20% lager dan in de controlegroep. Dit betekent een daling van het absolute risico om te overlijden aan prostaatkanker in de interventiegroep tot een factor 0,80 (95%-BI 0,65-0,98; $p = 0,04$). De cumulatieve incidentie van prostaatkankersterfte bedroeg 8,2% in de interventiegroep en 4,8% in de controlegroep. *Figuur 2* toont de Nelsen-Aalen cumulatieve hazardratio van prostaatkanker per groep. Om 1 sterfgeval aan prostaatkanker te voorkomen, werden 1410 mannen opgeroepen voor screening. Zij legden in 9 jaar gemiddeld 1,7 screeningsbezoeken af en de mannen die een PSA van 3 of meer hadden ondergingen gemiddeld 1,2 biopsieën. Dit resulteerde in 48 additionele diagnoses en behandelingen ten opzichte van de controlegroep. Er was geen verschil in totale mortaliteit tussen de groepen (rate ratio 0,99; 95% BI 0,97-1,02). De positieve voorspellende waarde (PPV) van de PSA-test bij een cut-off van 3,0 ng/ml of meer bedroeg gemiddeld 24,0% en varieerde per centrum. Er was geen mortaliteitsanalyse per centrum.

Ondanks het feit dat we geen subgroepanalyse hebben verricht, deden we wel observaties met betrekking tot het mortaliteitseffect per leeftijdsgroep van 5 jaar. In de leeftijdsgroep van 50 tot 54 jaar was het aantal sterfgevallen bij inclusie zeer laag; onvoldoende om een screeningseffect te berekenen. In de leeftijdsgroep 70-74 jaar leek het effect nihil of zelfs negatief te zijn. Naar verwachting zullen deze effecten bij langere follow-up een duidelijkere tendens vertonen.

Er waren geen complicaties in de vorm van overlijden door de screeningsprocedure of door prostaatbiopsieën (zoals sepsis of bloeding). Over de bijwerkingen van biopsieën is voorheen frequent gerapporteerd.¹⁴

In de screeningsgroep overleed 0,22% van de mannen binnen 30 dagen na de diagnose prostaatkanker, in de controlegroep was dat 0,53%.

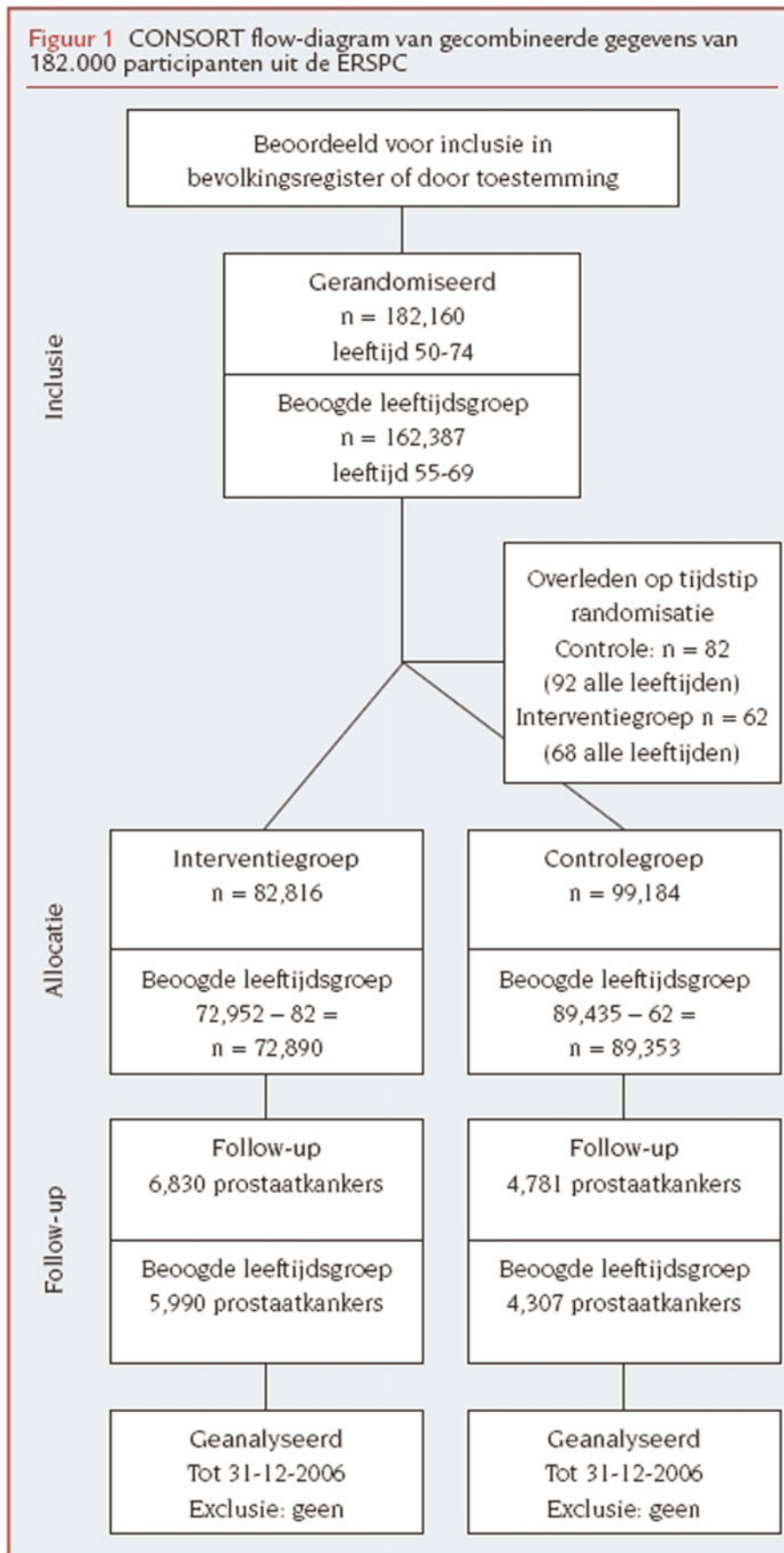
Het Nederlandse onderzoek

In Nederland participeerden 34.833 mannen tussen 55 en 69 jaar vanaf november 1993. We sloten de inclusie in maart 2000. We nodigden 17.443 mannen uit voor screening; 94,6% gaf hieraan gehoor. In de eerste screeningsronde had 22,3% van de mannen een PSA van 3 ng/ml of meer. Zij kregen het advies om een biopsie te laten doen, wat 89,9% van hen opvolgde. Als hieruit geen aanwijzingen voor maligniteit kwamen, riepen we de mannen na 4, 8 en 12 jaar opnieuw op voor een PSA-test. In totaal vonden we 1736 gevallen van prostaatkanker, 1521 door screening en 215 klinisch tijdens het screeningsinterval. In de controlegroep constateerden we in dezelfde periode 685 gevallen van kanker. We zagen in de screeningsgroep een gunstige verlaging van de stagering. Het aantal cT1/cT2-tumoren was daar 86,8%, terwijl dit in de controlegroep 72,5% was. T1c betreft een tumor in de prostaat zonder palpabele afwijkingen, waarbij een biopsie is verricht op indicatie van de waarde van het PSA. Bij T2-tumoren voelt de arts een nodus binnen het prostaatkapsel. Wat betreft de biopsiegradering zagen we ook een gunstig effect in de interventiegroep: het percentage slecht gedifferentieerde tumoren (Gleason 8-10) was lager dan in de controlegroep, namelijk 7,4% versus 16,4%.

Beschouwing

Screening van alle mannen tussen de 55 en 69 jaar op prostaatacarcinoom met PSA, gevolgd door sextant prostaatbiopsieën bij een PSA van 3 ng/ml of hoger, levert een significante ziektespecifieke sterftereductie op van ten minste 20%. Om 1 sterfgeval aan prostaatkanker te voorkomen moeten 1410 mannen gescreend worden, en wordt bij 48 extra mannen prostaatkanker vastgesteld en behandeld. Hiervoor zijn ongeveer 2 screeningsbezoeken in 9 jaar nodig.

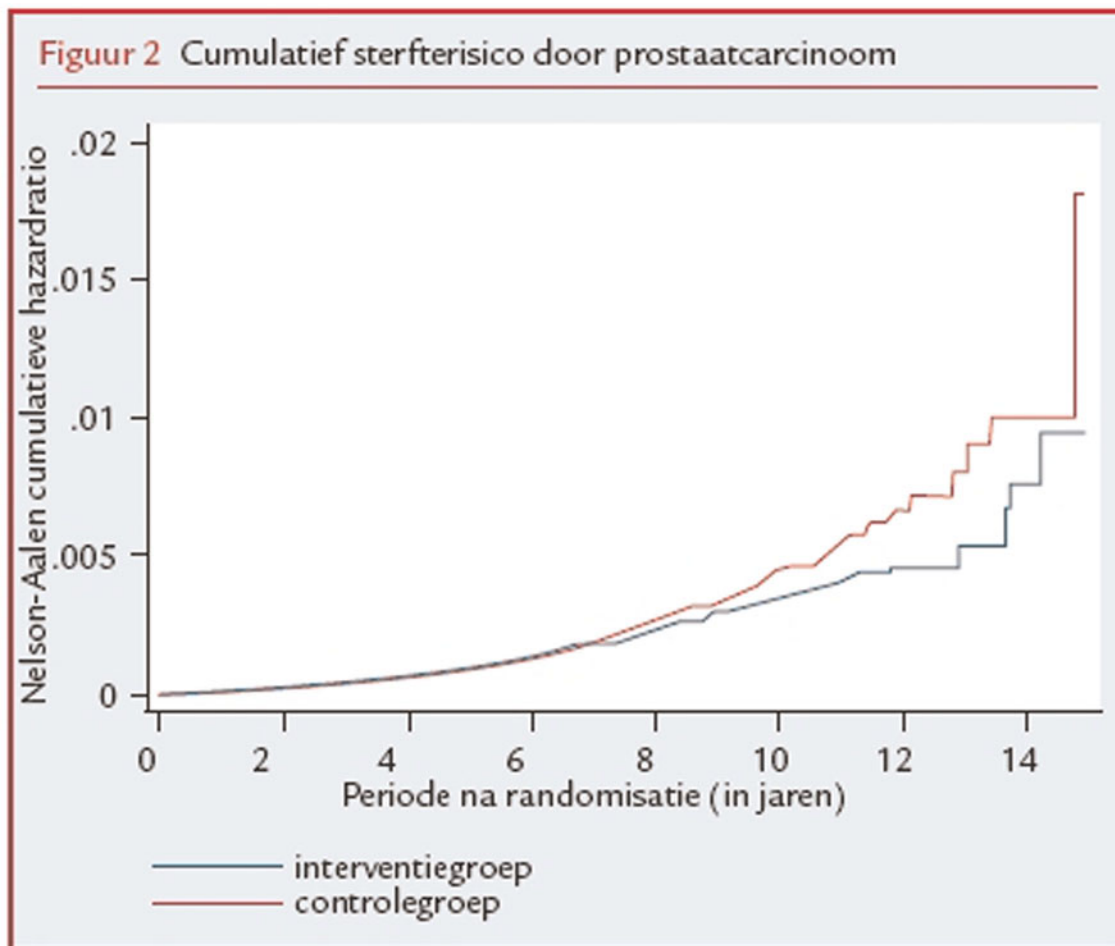
Het onderzoek van de ERSPC liep in 7 Europese landen. We zien tussen de screeningscentra een duidelijke variatie van PSA bij mannen tussen 50 en 74 jaar. Ook het percentage prostaatbiopsieën varieert. Dit aantal was het hoogst in Nederland (22,3%) en het laagst in Finland en Italië (11,1-11,3%). De variatie in carcinoomfrequentie onder de algemene bevolking loopt hiermee niet strikt parallel: de detectiefrequentie was het hoogst in Zweden (waar het screeningsinterval niet 4 maar 2 jaar bedroeg) en Nederland (10,0-11,8%), en het laagst in Italië,



Tabel 1 ERSPC-karakteristieken per deelnemend land

	Nederland		België		Zweden		Finland		Italië		Spanje		Zwitserland		Totaal	
	nov 1993-mrt 2000	jun 1991-dec 2003	jun 1991-dec 2003	jun 1991-dec 2003	jan 1996-jan 1999	okt 1996-okt 2000	feb 1996-jun 1999	sep 1998-aug 2003	okt 1996-okt 2000	feb 1996-jun 1999	sep 1998-aug 2003	okt 1996-okt 2000	feb 1996-jun 1999	sep 1998-aug 2003	okt 1996-okt 2000	feb 1996-jun 1999
Periode van randomisatie	n	% gemid-med- deld iaan	n	% gemid-med- deld iaan	n	% gemid-med- deld iaan	n	% gemid-med- deld iaan	n	% gemid-med- deld iaan	n	% gemid-med- deld iaan	n	% gemid-med- deld iaan	n	% gemid-med- deld iaan
Gerandomiseerd	34.833		8562		11.852		80.379		14.517		2197		9903		162.243	
- screening	17.443	50,1	4307	50,3	5901	49,9	31.970	39,8	7265	50,0	1056	48,1	4948	50,0	72.890	44,9
- controle	17.390	49,9	4255	49,7	5951	50,1	48.409	60,2	7252	50,0	1141	51,9	4955	50,0	89.353	55,1
<i>Leeftijd van randomisatie</i>																
- leeftijd screening-populatie	61,9	61,7	63,0	63,0	59,8	59,7	59,6	58,7	62,2	61,8	61,0	60,4	61,6	61,1	60,8	60,1
- leeftijd controlepopulatie	62,0	61,7	63,0	63,1	59,8	59,7	59,6	58,7	62,2	61,7	60,5	59,7	61,6	61,0	60,9	60,3
Gescreend 1 ^e screen (% gerand.)	16.502	94,6	3795	88,1	3649	61,8	20.796	65,1	4961	68,2	1056	100	4721	95,4	55.480	76,1
<i>Screeningsinterval in jaren</i>	4		4-7		2		4		4		4		4		-	
- ten minste eenmaal geseerd	16.502		3876		4466		23.608		5675		1056		4740		59.923	82,2
- aantal screeningtests verricht	34.526		6042		14.848		48.900		11.377		1846		8923		126.462	
- positieve tests (% van tests)	7707	22,3	984	16,3	2751	18,5	5528	11,3	1267	11,1	354	19,2	1846	20,7	20.437	16,2
- biopsiën (% van pos. tests)	6929	89,9	728	74,0	2382	86,6	4991	90,3	828	65,4	263	74,3	1422	77,0	17.543	85,8
<i>Prostaatanker</i>																
- interventiegroep totaal	1736		363		697		2493		280		68		353		5990	
- aantal door screening ontdekt	1521		182		550		1477		180		60		265		4235	
- aantal ontdekte intervallankers	215		181		147		1016		100		8		88		1755	
- PPV (anker/biopsie)	21,9		25,0		23,1		29,6		20,1		22,8		18,6		24,0	
- detectie (aantal kankers/mannen in screeningsgroep)	10,0		8,4		11,8		7,8		3,9		6,4		7,3		8,2	
- controlegroep	685	3,9*	252	5,9*	421	7,1*	2632	5,4*	133	1,8*	24	2,1*	160	3,2*	4307	4,8*

* % van gerandomiseerd naar controlegroep



Spanje, en Zwitserland (3,9-7,3%). Het percentage kankergevallen per 100 biopsieën ligt voor alle landen rond de 20%, wat de waarde van op PSA gebaseerde screening onderschrijft. De regionale verschillen in detectiefrequentie suggereren dat er regionaal gebonden factoren bestaan die de ontwikkeling van prostaatkanker beïnvloeden. Het ERSPC-onderzoek toont echter geen verschillen in mortaliteitsreductie tussen regionale gebieden aan. De nationale screeningsprotocollen verschillen van elkaar wat betreft leeftijd en screeningsintervallen. De nationale behandelingsstrategieën na screening verschillen uiteraard onderling, maar zijn nagenoeg vergelijkbaar in de beide onderzoeksgroepen gecorrigeerd voor stadium. Deze heterogeniteit draagt bij aan de robuustheid van de uitkomst van ERSPC.

De afgenomen sterfte door prostaatkankerscreening van de algemene bevolking is vergelijkbaar met die van screening voor borstkanker¹⁵ en voor kanker van de dikke darm.¹⁶ Overdiagnose met overbehandeling lijkt echter vooral bij prostaatkankerscreening een grote bedreiging te zijn.¹⁷ Bekend is dat 50% van de gediagnosticeerde tumoren via screening in de algemene

bevolking naar alle waarschijnlijkheid nooit tot symptomen zullen leiden.¹⁸ Deze tumoren hebben dezelfde kenmerken als tumoren die toevallig bij autopsie worden gevonden.¹⁹ Het gaat om tumoren bij mannen met een laag PSA (< 10 ng/ml) bij wie we in een beperkt aantal diagnostische prostaatbiopsieën een goed gedifferentieerde kanker aantreffen in een kleine hoeveelheid van het verkregen weefsel (Gleason score < 7; < 50% van het biopt, in minder dan 3 biopsten). Deze tumoren noemt men meestal indolent.

Nu is bekend dat prostaatbiopsieën in 30% van de gevallen de gradering (differentiatiegraad) onderschatten van de tumor die bij radicale prostatectomie gevonden wordt. Ondanks deze onnauwkeurigheid is een indolente tumor in de prostaat goed te voorspellen op basis van weefselkenmerken van de prostaatbiopsieën in combinatie met parameters als het PSA, de prostaatgrootte en de leeftijd.²⁰ Het is daardoor mogelijk om bij 30% van de tumoren die bij algemene screening zijn gedetecteerd, met 70% zekerheid te voorspellen dat de tumor indolent is.

Het gevaar van overdiagnose is overbehandeling, met het risico van bijwerkingen van ingrijpende therapieën

zoals bestraling of chirurgische verwijdering van de prostaat.^{21,22} Als de kans op een indolente tumor erg groot is, volgt men een *Active Surveillance*-beleid. De patiënt krijgt daarbij initieel een intensieve driemaandelijke PSA-controle volgens een algemeen aanvaard protocol, in Nederland en Europa bekend onder de naam PRIAS. Dit protocol is voor iedere uroloog en patiënt beschikbaar via de vrij toegankelijke website www.prias-project.org.²³ Ondanks de geruststelling van het Active Surveillance-beleid is het idee dat er prostaat-kanker is gevonden natuurlijk belastend voor de patiënt.

Is een bevolkingsonderzoek voor prostaat-kanker aan te raden? We kunnen deze vraag niet beantwoorden met de huidige resultaten van de ERSPC. De uitkomsten tonen weliswaar een mortaliteitsverschil aan in het voordeel van screening, maar laten ook zien dat de methode van biopsien op basis van PSA een groot aantal mannen belast met de diagnose prostaat-kanker, terwijl dit geen duidelijke gevolgen hoeft te hebben. Ook het gebruik van PSA vraagt een gedegen analyse vanwege de lage specificiteit.

In de ERSPC koos men in Zweden voor een herscreeningsinterval van twee jaar, en vier jaar in de andere landen. Bij een tweejaarsinterval nam men gemiddeld meer biopsieën per participant en bleek de detectiefrequentie het hoogst te zijn. Deze hogere frequentie verminderde het aantal carcinomen dat buiten de screeningsbezoeken om in de screeningsgroep werd gevonden (intervalcarcinomen) echter niet.²⁴

Bij de overwegingen van de overheden rond een bevolkingsonderzoek spelen ook andere elementen een rol, zoals de kosteneffectiviteit en de kwaliteit van leven van de gewonnen jaren dankzij de screening. Deze elementen worden nog bestudeerd in het ERSPC-onderzoek. In Nederland verbiedt de Wet op bevolkingsonderzoek prostaatscreening; ons land beschermt daarmee als enige in Europa tegen een eventueel ongebreidelde actieve praktijk van diagnose en behandeling.

Conclusie

Dit onderzoek levert het eerste wetenschappelijk bewijs dat screening op prostaat-kanker met een combinatie van PSA-bepaling en biopsieën leidt tot een significante daling van de sterfte aan prostaat-kanker.

Aan dit onderzoek droegen bij:

In Nederland: het KWF (KWF 94-869, 98-1657, 2002-277, 2006-3518); ZonMw (ZonMW- 002822820, 22000106, 50-50110-98-311).

De ziekenhuizen in de regio Rotterdam-Dordrecht-Vlaardingingen

Internationaal: Europe Against Cancer, de Europese Unie (SOC 95 35109, SOC 96 201869 05F022, SOC 97 201329, SOC 98 32241), het zesde Kaderprogramma 'P-Mark' (LSHC-CT-2004-503011)

Literatuur

- 1 Denis LJ, Murphy GP, Schröder FH. Report of the consensus workshop on screening and global strategy for prostate cancer. *Cancer* 1995;75:1187-207.
- 2 Laffin RJ, Chan DW, Tanasijevic MJ, Fischer GA, Markus W, Miller J, et al. Hybritech total and free prostate-specific antigen assays developed for the Beckman Coulter access automated chemiluminescent immunoassay system: a multicenter evaluation of analytical performance. *Clin Chem* 2001;47:129-32.
- 3 Roobol MJ, Schröder FH. European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer: achievements and presentation. *BJU Int* 2003;92 Suppl 2:117-22.
- 4 De Koning HJ, Blom J, Merkelbach JW, Raaijmakers R, Verhaegen H, Van Vliet P, et al. Determining the cause of death in randomized screening trial(s) for prostate cancer. *BJU Int* 2003;92 Suppl 2:71-8.
- 5 Essink-Bot ML, De Koning HJ, Nijs HG, Kirkels WJ, Van der Maas PJ, Schröder FH. Short-term effects of population-based screening for prostate cancer on health-related quality of life. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:925-31.
- 6 Madalinska JB, Essink-Bot ML, De Koning HJ, Kirkels WJ, Van der Maas PJ, Schröder FH. Health-related quality of life in patients with screen-detected versus clinically diagnosed prostate cancer preceding primary treatment. *Prostate* 2001;46:87-97.
- 7 Korfage IJ, De Koning HJ, Roobol M, Schröder FH, Essink-Bot ML. Prostate cancer diagnosis: the impact on patients' mental health. *Eur J Cancer* 2006;42:165-70.
- 8 De Koning HJ, Liem MK, Baan CA, Boer R, Schröder FH, Alexander FE. 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.
- 9 Cuzick J, Edwards R, Segnan N. Adjusting for non-compliance and contamination in randomized clinical trials. *Stat Med* 1997;16:1017-29.
- 10 Schröder FH, Van der Maas P, Beemsterboer P, Kruger AB, Hoedemaeker R, Rietbergen J, et al. Evaluation of the digital rectal examination as a screening test for prostate cancer. Rotterdam section of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1817-23.
- 11 Schröder FH, Roobol-Bouts M, Vis AN, Vvan der Kwast T, Kranse R. Prostate-specific antigen-based early detection of prostate cancer-validation of screening without rectal examination. *Urology* 2001;57:83-90.
- 12 Raaijmakers R, Blijenberg BG, Finlay JA, Rittenhouse HG, Wildhagen MF, Roobol MJ, et al. Prostate cancer detection in the prostate specific antigen range of 2.0 to 3.9 ng/ml: value of percent free prostate specific antigen on tumor detection and tumor aggressiveness. *J Urol* 2004;171:2245-9.
- 13 De Vries SH, Postma R, Raaijmakers R, Roemeling S, Otto S, De Koning HJ, et al. Overall and disease-specific survival of patients with screen-detected prostate cancer in the European randomized study of screening for prostate cancer, section Rotterdam. *Eur Urol* 2007;51:366-74; discussion 374.
- 14 Raaijmakers R, Kirkels WJ, Roobol MJ, Wildhagen MF, Schröder FH. Complication rates and risk factors of 5802 transrectal ultrasound-guided sextant biopsies of the prostate within

- a population-based screening program. *Urology* 2002;60:826-30.
- 15 Hakama M, Auvinen A. Cancer screening. In: Heggenhougen K (Ed). *International Encyclopedia of Public Health*, Elsevier 2008.
 - 16 Hewitson P, Glasziou P, Watson E, Towler B, Irwig L. Cochrane systematic review of colorectal cancer screening using the fecal occult blood test (hemocult): an update. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1541-9.
 - 17 Roemeling S, Roobol MJ, Kattan MW, Van der Kwast TH, Steyerberg EW, Schröder FH. Nomogram use for the prediction of indolent prostate cancer: impact on screen-detected populations. *Cancer* 2007;110:2218-21.
 - 18 Draisma G, Boer R, Otto SJ, Van der Crujisen IW, Damhuis RA, Schröder FH, et al. Lead times and over-detection due to prostate-specific antigen screening: estimates from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:868-78.
 - 19 Gosselaar C, Roobol MJ, Schroder FH. Prevalence and characteristics of screen-detected prostate carcinomas at low prostate-specific antigen levels: aggressive or insignificant? *BJU Int* 2005;95:231-7.
 - 20 Steyerberg EW, Roobol MJ, Kattan MW, Van der Kwast TH, De Koning HJ, Schröder FH. Prediction of indolent prostate cancer: validation and updating of a prognostic nomogram. *J Urol* 2007;177:107-12; discussion 112.
 - 21 Stanford JL, Feng Z, Hamilton AS, Gilliland FD, Stephenson RA, Eley JW, et al. Urinary and sexual function after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer: the Prostate Cancer Outcomes Study. *Jama* 2000;283:354-60.
 - 22 Hamilton AS, Stanford JL, Gilliland FD, Albertsen PC, Stephenson RA, Hoffman RM, et al. Health outcomes after external-beam radiation therapy for clinically localized prostate cancer: results from the Prostate Cancer Outcomes Study. *J Clin Oncol* 2001;19:2517-26.
 - 23 Van den Bergh RC, Roemeling S, Roobol MJ, Roobol W, Schröder FH, Bangma CH. Prospective validation of active surveillance in prostate cancer: the PRIAS study. *Eur Urol* 2007;52:1560-3.
 - 24 Roobol MJ, Grenabo A, Schröder FH, Hugosson J. Interval cancers in prostate cancer screening: comparing 2- and 4-year screening intervals in the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer, Gothenburg and Rotterdam. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:1296-303.