

EVOLUÇÃO DA MORTALIDADE POR CANCRO DA PRÓSTATA EM PORTUGAL (1980-2006)

Joana BASTOS, Francisco BOTELHO, Francisco PINA, Nuno LUNET

RESUMO

Introdução: Na última década observou-se uma inversão da tendência crescente da mortalidade por cancro da próstata em diversos países. O objectivo deste estudo foi quantificar a variação da mortalidade por cancro da próstata, em Portugal (1980-2006) e em cada distrito (1992-2005). **População e Métodos:** As taxas de mortalidade e o número de óbitos por cancro da próstata em Portugal foram obtidos através da OMS (1980-2003) e da publicação Risco de Morrer em Portugal (2004-2006), de onde se extraíram também dados distritais (1992-2005). Efectuou-se uma análise *Joinpoint* das taxas de mortalidade padronizadas para identificar os anos em que ocorreram mudanças significativas na tendência e estimar a variação percentual anual (grupos etários >44, 45-54, 55-64, 65-74 e >74 anos). Para cada distrito, foi quantificada a variação percentual anual em homens com mais de 44 anos.

Resultados: As taxas de mortalidade padronizadas aumentaram 2,8%/ano (Intervalo de Confiança a 95% (IC95%): 2,1 a 3,6) de 1986 até 1998 e variaram -3,1%/ano (IC95%: -4,1 a -2,2) entre 1998 e 2006. A diminuição observou-se inicialmente no distrito do Porto, desde 1992, e posteriormente nos de Aveiro, Lisboa, Viana do Castelo e Viseu. A variação percentual anual observada a nível distrital relacionou-se inversamente com as respectivas taxas padronizadas no início dos períodos avaliados ($r=-0,67$, $p=0,003$).

Conclusão: Em Portugal, observou-se uma mudança na variação da mortalidade por cancro da próstata no final da década de 90, com uma diminuição de 3%/ano entre 1998 e 2006, assim como declínios mais acentuados nos distritos com maiores taxas de mortalidade.

N.L.: Serviço de Higiene e Epidemiologia. Faculdade de Medicina da Universidade do Porto. Instituto de Saúde Pública da Universidade do Porto. Porto
J.B.: Serviço de Higiene e Epidemiologia. Faculdade de Medicina da Universidade do Porto. Instituto de Saúde Pública da Universidade do Porto. Porto
Registo Oncológico Regional do Centro. Coimbra

F.B.: Serviço de Urologia. Hospital de São João. Serviço de Higiene e Epidemiologia. Faculdade de Medicina da Universidade do Porto. Porto

F.P.: Serviço de Urologia. Hospital de São João/Faculdade de Medicina da Universidade do Porto. Porto

SUMMARY

TRENDS IN PROSTATE CANCER MORTALITY IN PORTUGAL (1980-2006)

Introduction: In the last decade prostate cancer mortality declined in several countries. We aimed to quantify the variation in prostate cancer mortality rates, in Portugal (1980-2006) and in different regions of the country (1992-2005).

Patients and Methods: Prostate cancer mortality rates and number of deaths were obtained from the World Health Organization (1980-2003), and from the publication Risco de Morrer em Portugal (2004-2006). The latter was the source of regional data (1992-2005). Joinpoint regression analyses of the standardized rates were performed to identify the years in which changes in trends have occurred, and to estimate the annual percent changes in each period, for the age groups > 44, 45-54, 55-64, 65-74 and > 74 years. At a regional level the annual variation was computed for ages above 44 years.

Results: Prostate cancer standardized mortality rates increased 2.8%/year (95% Confidence Interval (CI): 2.1 to 3.6) between 1986 and 1998 and changed -3.1%/year (95% CI: -4.1 to -2.2) from 1998 to 2006. At a regional level there was a significant decline in Porto since 1992, and later on in Aveiro, Lisboa, Viana do Castelo and Viseu. The regional trends

were inversely associated with the standardized mortality rates in each region at the beginning of the period ($r=-0.67$, $p=0.003$).

Conclusion: An inflection in prostate cancer mortality was observed in Portugal in the late 1990s, with an estimated annual percent change of -3%/year from 1998 to 2006, and higher declines in the regions with the highest mortality rates at the beginning of the period.

INTRODUÇÃO

No mundo o cancro da próstata é o segundo tumor maligno mais frequente e a sexta causa de morte por cancro no sexo masculino, com aproximadamente meio milhão de casos e duzentos mil óbitos estimados para 2008¹. Na Europa, as estimativas para o ano de 2006 indicam que é o tumor mais frequente e a terceira causa de morte oncológica nos homens. Corresponde a 24,1% de todos os casos incidentes e a 10,4% das mortes por neoplasia². Em Portugal é o tumor mais frequente nos homens, com 3895 novos casos e 1603 óbitos para 2001 (13% do total de mortes por causa oncológica), sendo a terceira causa de morte por neoplasia no sexo masculino³.

Em alguns países da Europa, nomeadamente, Alemanha, Áustria, França, Itália e Reino Unido, as taxas de mortalidade por cancro da próstata, padronizadas para a idade, aumentaram até às décadas de 1980 e 1990, invertendo-se a tendência a partir daí. Para Portugal foi descrita uma diminuição entre 1979-1984 e um aumento de 1,6%/ano até 2000⁴. No entanto, o período considerado incluiu os primeiros 10 anos após a generalização do uso do antigénio específico da próstata (PSA) para detecção precoce, comprovação da eficácia terapêutica, detecção de recidiva, e monitorização terapêutica do carcinoma da próstata, não sendo de esperar que fosse possível detectar

o eventual impacto destes factores na mortalidade^{5,6}.

Deste modo, pretendemos descrever a evolução da mortalidade por cancro da próstata em Portugal entre 1980 e 2006, e estudar a variação específica por região geográfica, quantificando a evolução distrital entre 1992 e 2005.

POPULAÇÃO E MÉTODOS

As taxas de mortalidade e o número de óbitos por cancro da próstata (ICD10: C61) em Portugal foram obtidos através da Organização Mundial de Saúde, para os anos de 1980 a 2003, e da Direcção Geral da Saúde (*Risco de Morrer em Portugal*), para os anos de 2004 a 2006.

Para cada distrito, o número de óbitos por cancro da próstata e a população estimada para o meio de cada ano foram os apresentados pela Direcção Geral da Saúde (*Risco de Morrer em Portugal*), para o período de 1992 a 2005.

Recolheram-se dados referentes a homens com idade superior a 44 anos, por grupos etários de dez anos. Foram calculadas taxas de mortalidade, para Portugal e para cada distrito, padronizadas pelo método directo, utilizando a população europeia como referência.

Foi efectuada uma análise de regressão *Joinpoint* [programa *Joinpoint*, versão 3.4.3 (<http://srab.cancer.gov/joinpoint/>)] para o cálculo da variação anual nas taxas de

Quadro 1 - Variação da taxa de mortalidade por cancro da próstata (taxas de mortalidade padronizadas para a idade, método directo, população europeia) entre 1980 e 2006, por escalão etário, acima dos 44 anos. Os períodos considerados para quantificação da tendência foram definidos segundo análise em *Joinpoint*.

Escalão Etário	Tendência 1			Tendência 2			Tendência 3		
	Anos	VA%	IC 95%	Anos	VA%	IC 95%	Anos	VA%	IC 95%
>44	1986-1998	-0,6	-2,8 a 1,6	1986-1998	2,8	2,1 a 3,6	1998-2006	-3,1	-4,1 a -2,2
45-54	1980-2006	-0,8	-2,6 a 1,0						
55-64	1980-1996	2,2	0,8 a 3,6	1996-2006	-4,4	-6,9 a -1,9			
65-74	1980-1999	0,8	0,3 a 1,3	1999-2006	-4,6	-6,5 a -2,6			
>74	1980-1986	-1,5	-4,7 a 1,8	1986-1998	3,9	2,8 a 4,9	1998-2006	-2,6	-3,9 a -1,3

VA% – Variação percentual anual; IC 95% – Intervalo de Confiança a 95%.

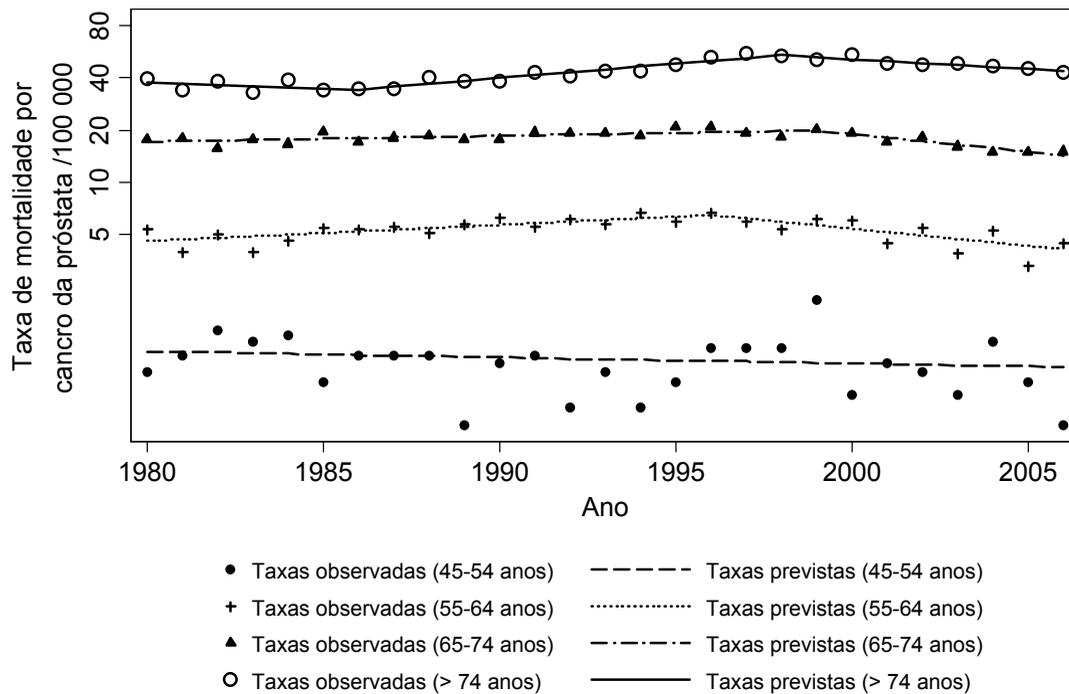


Fig. 1 - Evolução da taxa de mortalidade (padronizada para a idade, método directo, população europeia) por cancro da próstata, por escalão etário, entre 1980 e 2006 (escala semi-logaritmica).

mortalidade padronizadas para a idade, no período 1980-2006 para os dados nacionais e no período 1992-2005 para os dados distritais, procurando eventuais pontos de mudança na evolução temporal das taxas. Os modelos de regressão ajustados permitem identificar os segmentos de recta e os respectivos pontos de mudança, *joinpoints*, que podem descrever a evolução temporal das taxas. O resultado final é uma regressão composta por segmentos lineares, cada um correspondente a um período com variação semelhante, em que os pontos de mudança identificam os momentos em que se produzem alterações

significativas na velocidade ou na direcção da evolução da mortalidade. Foram ajustados sucessivamente modelos em que se assumiu um número diferente de *joinpoints*, desde zero (caso em que a tendência é representada por um único segmento de recta) até três. Os modelos foram comparados entre si de forma a identificar o que melhor descreve a variação da mortalidade⁷.

A variação percentual anual das taxas de mortalidade, específicas por escalão etário e padronizadas para a idade, para cada período, foi calculada assumindo uma distribuição de Poisson, em que se considera a variável ano como variável regressora, *i.e.*, $VA\% = 100x(e^m - 1)$, em que $y = \ln(\text{taxa})$ e $y = mx + b$.

Quadro 2 - Variação da taxa de mortalidade por cancro da próstata (taxas de mortalidade padronizadas para a idade, método directo, população europeia) entre 1992 e 2005, por distrito, para maiores de 44 anos.

Distrito	Anos	Tendência 1		Tendência 2		
		VA%	IC 95%	Anos	VA%	IC 95%
Aveiro	1992-1999	4,0	-0,1 a 8,2	1999-2005	-8,2	-12,2 a -3,9
Beja	1992-2005	3,0	0,1 a 5,9			
Braga	1992-2005	1,4	-0,7 a 3,5			
Bragança	1992-2005	0,6	-3,2 a 4,6			
Castelo Branco	1992-2005	-1,0	-4,0 a 2,0			
Coimbra	1992-2005	-1,6	-4,2 a 1,1			
Évora	1992-2005	-2,3	-5,8 a 1,4			
Faro	1992-2005	0,8	-2,0 a 3,7			
Guarda	1992-2005	1,6	-0,6 a 3,8			
Leiria	1992-2005	-0,4	-3,8 a 3,2			
Lisboa	1992-1998	2,6	-0,8 a 6,0	1998-2005	-6,5	-8,9 a -4,0
Portalegre	1992-2005	2,3	0,1 a 4,7			
Porto	1992-2005	-2,2	-4,3 a -0,1			
Santarém	1992-2005	-0,7	-3,1 a 1,9			
Setúbal	1992-2005	-2,1	-4,6 a 0,4			
Viana do Castelo	1992-1998	5,7	-0,8 a 12,7	1998-2005	-5,0	-9,3 a -0,4
Vila Real	1992-2005	-0,3	-3,4 a 2,9			
Viseu	1992-1997	9,2	2,3 a 16,5	1997-2005	-4,1	-6,8 a -1,3

Foi calculado o coeficiente de correlação de Spearman para quantificar a associação entre a taxa de mortalidade padronizada em cada distrito no ano em que se iniciou a tendência mais recente e a variação percentual anual das taxas de mortalidade padronizadas ao nível distrital utilizando o *software* STATA®, versão 9.2. Nos distritos onde não se verificou qualquer inversão na tendência considerou-se o período de 1992 a 2005. Nos distritos em que se observaram alterações significativas

na tendência correlacionou-se a variação no período entre o ano de mudança e 2005 com as taxas de mortalidade padronizadas no início desse período.

RESULTADOS

Em Portugal, nos homens com idade superior a 44 anos as taxas de mortalidade por cancro da próstata, padronizadas para a idade, aumentaram 2,8%/ano (Intervalo de Confiança a 95% (IC95%): 2,1 a 3,6) de 1986 até 1998 e variou -3,1%/ano (IC95%: -4,1 a -2,2) entre 1998 e 2006. Os limites superior e inferior do IC95% para o ano em que se observou a inflexão foram 1995 a 2000, respectivamente. Nos homens com idades entre 45 e 54 anos, não se observou variação significativa ao longo de todo o período. Nos indivíduos com mais de 74 anos observou-se um aumento das taxas padronizadas entre 1986 e 1998 (3,9%/ano, IC95%: 2,8 a 4,9) e registou-se uma variação de -2,6%/ano (IC95%: -3,9 a -1,3) entre 1998 e 2006. Nos escalões etários em que se verificou uma mudança no sentido da variação não houve diferenças significativas no ano em que se observou a inflexão; nos homens mais novos (55-64 anos) a inversão surgiu em 1996 (IC 95%: 1992 a 2000), nos homens com idades entre 65 e 74 anos surgiu em 1999 (IC 95%: 1995 a 2001) e nos homens maiores de 74 anos, em 1998 (IC 95%: 1995 a 2000) (Quadro 1 e Figura 1).

Observaram-se descidas significativas nas taxas de mortalidade padronizadas nos distritos de Aveiro (VA%=-8,2%/ano; IC95%: -12,2 a -3,9), entre 1999 e 2005, Lisboa (VA%=-6,5%/ano; IC95%: -8,9 a -4,0), entre 1998 e 2005, Viana do Castelo (VA%=-5,0%/ano; IC95%: -9,3 a -0,4),

entre 1998 e 2005, Viseu (VA%=-4,1%/ano; IC95%: -6,8 a -1,3), entre 1997 e 2005 e Porto, onde se observou uma diminuição de -2,2%/ano (IC95%: -4,3 a -0,1) durante todo o período. Nos restantes distritos observaram-se aumentos (Beja, Portalegre e Viseu no período de 1992 a 1997) ou variações não significativas nas taxas de mortalidade padronizadas (Quadro 2.).

Considerando as tendências observadas em cada distrito, a variação das taxas padronizadas relacionou-se inversamente com os valores observados no início dos períodos considerados ($r=-0,67$, $p=0,003$) (Figura 2).

DISCUSSÃO

No final da década de 1990 observou-se uma inversão na tendência crescente da mortalidade por cancro da próstata em Portugal. Nos homens com mais de 44 anos a variação das taxas de mortalidade padronizadas foi de -3,1%/ano nos últimos oito anos. Entre 1992 e 2005 observaram-se declínios mais acentuados ou aumentos de menor magnitude nos distritos com maiores taxas de mortalidade padronizadas no início do período considerado para cada região.

Neste estudo foram utilizadas estatísticas oficiais, resultantes da análise dos certificados de óbito, com as limitações que se reconhecem a dados desta natureza, com potencial para contribuir para variações temporais artefactuais. A incidência do cancro da próstata tem aumentado nas últimas duas décadas, pela análise tecidual proveniente da prostatectomia transuretral, que detecta acidentalmente carcinoma prostático em fase pré-clínica em até 10% dos doentes⁸ e, fundamentalmente, pela generalização do uso do antigénio específico da próstata (PSA) como método de rastreio (não organizado) do carcinoma prostático⁹. Este aumento da incidência, devido ao aumento da detecção precoce da doença, poderia originar um aumento do seu registo como causa de morte, e consequente aumento das taxas mortalidade, ao contrário do que se observa no presente estudo. Por outro lado, a vulgarização nos últimos anos da utilização de técnicas de tratamento primário efectivo para o cancro da próstata poderá contribuir para a diminuição do seu registo como causa de morte. Está demonstrado que os médicos que têm conhecimento que o doente foi submetido a tratamento radical com intenção curativa do cancro da próstata tendem a atribuir menos frequentemente a causa de morte a esta patologia¹⁰.

As mudanças observadas na tendência da mortalidade por cancro da próstata (taxas padronizadas para a idade) poderiam também, pelo menos em parte, resultar da adopção de sucessivas revisões da Classificação Internacional

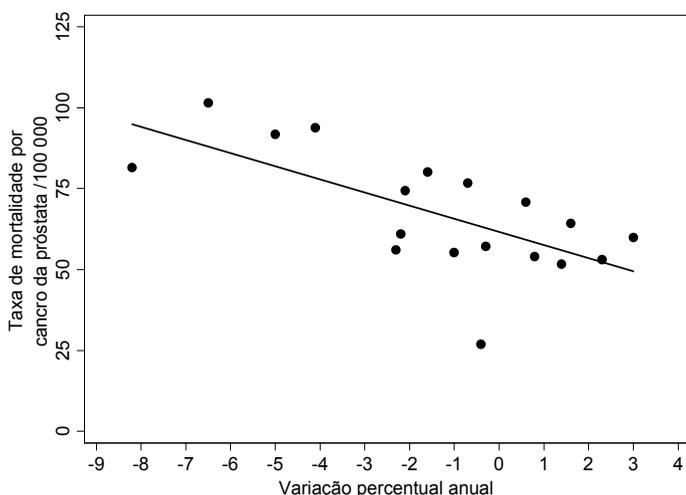


Fig. 2 - Relação entre a variação percentual anual nas taxas de mortalidade por cancro da próstata (padronizadas para a idade, método directo, população europeia) e as taxas de mortalidade por cancro da próstata (padronizadas para a idade, método directo, população europeia) no início do período a que se refere a variação, para maiores de 44 anos.

das Doenças (ICD) no período em análise, designadamente pela utilização de diferentes regras para a codificação dos óbitos¹¹. Entre 1980 e 2001 esteve em vigor a nona revisão da ICD e em 2002 foi adoptada a ICD-10, mas a inflexão observada em 1998 e a variação percentual anual de cerca de -3% não são dependentes das taxas de mortalidade observadas após a adopção da ICD-10, uma vez que as tendências se mantêm semelhantes quando os dados relativos ao ano de 2002 e seguintes são excluídos da análise (resultados não apresentados).

Uma revisão recente analisou a mortalidade do cancro da próstata (taxas padronizadas para a idade) em 24 países desenvolvidos entre 1979 e 2005 e verificou uma tendência estatisticamente significativa para a diminuição em 15 desses países, nos últimos anos¹². Dois estudos anteriores, que analisaram esses mesmos 24 países, reportaram diminuições estatisticamente significativas em apenas sete até 1997¹³ e em apenas nove até 2001¹⁴. Tal sugere que a diminuição da mortalidade por cancro da próstata se está a generalizar nos países desenvolvidos nos últimos anos, de acordo com as presentes observações relativas a Portugal, reforçando a evidência de que os achados deste estudo não são artefactuais.

Quanto a causas que permitam explicar esta variação das taxas de mortalidade por cancro da próstata (padronizadas para a idade) e nomeadamente a sua diminuição a partir do final da década de 90 existem várias hipóteses. A mortalidade específica por doença depende sempre da mortalidade pelas doenças concorrentes. Aumentos da mortalidade por doenças cardiovasculares ou por outros tipos de cancro no mesmo período poderiam explicar a aparente diminuição da mortalidade por cancro da próstata, embora não haja evidência que tal tenha acontecido¹⁴⁻¹⁷. Esta diminuição da mortalidade também se poderia dever à diminuição da prevalência de exposição a factores de risco modificáveis, levando a um menor número de casos. Contudo, esta não parece ser uma hipótese provável já que não existe evidência de diminuição da incidência nos países onde a mortalidade diminuiu¹⁸.

As opções terapêuticas para o cancro da próstata também aumentaram em número, eficácia e frequência de utilização nos últimos anos. O aparecimento da prostatectomia radical poupadora dos feixes vasculo-nervosos nos anos 80 e os sucessivos melhoramentos da técnica tornou-a num método mais seguro e com menores efeitos laterais, o que permitiu a sua utilização em massa a partir dos anos 90 em toda a Europa⁵. Este avanço foi acompanhado por inovações na técnica da radioterapia radical que possibilitaram que mais homens fossem tratados com doses maiores de radioterapia, mais focalizadas, e com menos efeitos laterais¹⁹. Também a utilização da hormonoterapia em regime de adjuvância e esquemas eficazes de quimioterapia em caso de doença avançada tem permitido prolongar a vida destes doentes²⁰⁻²².

É apetecível a atribuição da generalização da utilização

do teste do PSA como método de rastreio (não organizado) em Portugal como responsável pela diminuição da mortalidade por cancro da próstata, especialmente após a publicação do estudo ERSPC que demonstra que a utilização do PSA está associada a uma diminuição de mortalidade de cerca de 20%²³, apesar da evidência acumulada não demonstrar tão claramente a sua efectividade²⁴. Contudo, o intervalo entre a utilização generalizada do teste do PSA e a inflexão nas taxas de mortalidade padronizadas não sugere que as actividades de rastreio desempenhem o papel principal na diminuição observada, pelo menos isoladamente. O teste do PSA foi introduzido nos EUA e Canadá no final da década de 80²⁵⁻²⁷ e chegou à Europa na década de 90²⁸, tendo o seu uso sido vulgarizado em Portugal no final desta década²⁹. A utilização do PSA demoraria vários anos a fazer sentir o seu efeito já que o tempo de antecipação diagnóstica foi estimado entre quatro e 13 anos^{12,23,30}.

No estudo ERSPC foi fundamentalmente ao fim de 10 anos que se observaram diferenças entre os grupos de intervenção e controlo. Assumindo este intervalo, seria espectável que em Portugal a tendência crescente apenas se invertesse na segunda metade da década de 2000, se a diminuição da mortalidade fosse essencialmente devida ao uso do teste do PSA.

Uma limitação da análise efectuada neste estudo relaciona-se com a reduzida precisão das taxas de mortalidade por distrito, resultando em erros do tipo II na detecção de pontos de mudança na evolução da mortalidade em cada uma destas regiões através da regressão *Joinpoint*. O agrupamento de distritos em Unidades Territoriais para fins Estatísticos (NUTS) com maiores dimensões (e.g., NUTS II) permitiria aumentar o poder estatístico dos testes efectuados, mas este procedimento não é possível quando os distritos são constituídos por concelhos que não pertencem à mesma NUT e não é desejável no âmbito deste estudo combinar dados referentes a regiões com diferentes níveis de desenvolvimento e de acesso aos cuidados de saúde, regiões estas ainda mais heterogêneas, relativamente a estes factores, que os distritos. Deste modo, optámos por manter a análise por distrito e quantificar a variação anual a partir de 1992, o primeiro ano com dados disponíveis na publicação *Risco de Morrer em Portugal*, até 2005, último ano em que esta publicação apresentou dados por distrito.

Em relação à variação inter-distrital, o facto dos distritos que em 1992 apresentavam as maiores taxas de mortalidade por cancro da próstata (padronizadas para a idade) serem aqueles com maior diminuição das taxas padronizadas ou aumentos mais ténues, pode explicar-se por diferenças no acesso a cuidados médicos em cada uma das regiões. Nos distritos onde maior percentagem da população eventualmente não teria acesso a cuidados urológicos adequados de diagnóstico e tratamento do cancro da próstata, a correcção da situação, contribuiria

para a diminuição da mortalidade.

O nosso estudo não permite determinar as causas desta descida das taxas de mortalidade nos últimos anos, pelo que são necessárias outras investigações, que avaliem conjuntamente incidência, sobrevivência, utilização de terapêuticas curativas, utilização de hormonoterapia e utilização do PSA. No entanto é pioneiro no sentido de dar a conhecer a inversão das taxas de mortalidade por cancro da próstata em Portugal, bem como a heterogeneidade geográfica nesta variação.

CONCLUSÃO

Em Portugal, observou-se uma mudança na variação das taxas de mortalidade por cancro da próstata (padronizadas para a idade) no final da década de 90, com uma diminuição de 3,1%/ano entre 1998 e 2006, assim como declínios mais acentuados nos distritos com taxas de mortalidade padronizadas mais elevadas.

Um melhor entendimento destas causas é fundamental para planejar as estratégias de intervenção mais eficazes para manter e acelerar esta diminuição da mortalidade por cancro da próstata em Portugal, e corrigir rapidamente as assimetrias encontradas.

Conflito de interesses:

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

Fontes de financiamento:

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

BIBLIOGRAFIA

1. GLOBOCAN 2008: Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. Available from <http://globocan.iarc.fr> [database on the Internet]. [Acedido em 11 de Outubro de 2010]
2. FERLAY J, AUTIER P, BONIOL M, HEANUE M, COLOMBET M, BOYLE P: Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol* 2007;18(3):581-592
3. Registo Oncológico Regional do Norte: Porto: Instituto Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil, EPE; Available from:<http://www.ipoportor.min-saude.pt/roreno/roreno/>. Portuguese. [Acedido em 11 de Outubro de 2010]
4. BAADE PD, COORY MD, AITKEN JF: International trends in prostate-cancer mortality: the decrease is continuing and spreading. *Cancer Causes Control* 2004;15(3):237-241
5. OLIVER SE, DONOVAN JL, PETERS TJ, FRANKEL S, HAMDY FC, NEAL DE: Recent trends in the use of radical prostatectomy in England: the epidemiology of diffusion. *BJU Int* 2003;91(4):331-6; discussion 6
6. NEUTEL CI, GAO RN, BLOOD PA, GAUDETTE LA: Trends in prostate cancer incidence, hospital utilization and surgical procedures, Canada, 1981-2000. *Can J Public Health* 2006;97(3):177-182
7. KIM HJ, FAY MP, FEUER EJ, MIDTHUNE DN: Permutation tests for jointpoint regression with applications to cancer rates. *Stat Med* 2000;19(3):335-351
8. POTOSKY AL, KESSLER L, GRIDLEY G, BROWN CC, HORM JW: Rise in prostatic cancer incidence associated with increased use of transurethral resection. *J Natl Cancer Inst* 1990;82(20):1624-8

9. QUINN M, BABB P: Patterns and trends in prostate cancer incidence, survival, prevalence and mortality. Part I: international comparisons. *BJU Int* 2002;90(2):162-173
10. NEWSCHAFER 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(8):613-621
11. ANDERSON RN, MININO AM, HOYERT DL, ROSENBERG HM: Comparability of cause of death between ICD-9 and ICD-10: preliminary estimates. *Natl Vital Stat Rep* 2001;49(2):1-32
12. BAADE PD, YOULDEN DR, KRNJACKI LJ: International epidemiology of prostate cancer: geographical distribution and secular trends. *Mol Nutr Food Res* 2009;53(2):171-184
13. OLIVER SE, MAY MT, GUNNELL D: International trends in prostate-cancer mortality in the *PSA ERA*. *Int J Cancer* 2001;92(6):893-8
14. RUIZ-RAMOS M, HERMOSIN BONO T, GAMBOA ANTINOLO F: [Trends in mortality due to cardiovascular diseases in Andalusia, Spain (1975-2004)]. *Rev Esp Salud Publica* 2008;82(4):395-403
15. MASSARELLI G, MUSCARI A, HANAU C, PARADOSSI U, PUDDU P: Mortality rates and number of deaths from cardiovascular diseases in Italy from 1982 to 1993. A comparison with total and tumour data. *Int J Cardiol* 2000;75(1):37-42
16. MALVEZZIM, BOSETTI C, NEGRI E, LA VECCHIA C, DECARLI A: Cancer mortality in Italy, 1970-2002. *Tumori* 2008;94(5):640-657
17. JEMALA, THUN MJ, RIES LA et al: Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2005, featuring trends in lung cancer, tobacco use, and tobacco control. *J Natl Cancer Inst* 2008;100(23):1672-94
18. GRONBERG H: Prostate cancer epidemiology. *Lancet* 2003;361:859-864
19. MENDENHALL WM, HENDERSON RH, MENDENHALL NP: Definitive radiotherapy for prostate cancer. *Am J Clin Oncol* 2008;31(5):496-503
20. WO JY, ZIETMAN AL: Why does androgen deprivation enhance the results of radiation therapy? *Urol Oncol* 2008;26(5):522-9
21. SHAHINIAN VB, KUO YF, FREEMAN JL, ORIHUELA E, GOODWIN JS: Increasing use of gonadotropin-releasing hormone agonists for the treatment of localized prostate carcinoma. *Cancer* 2005;103(8):1615-24
22. MIKE S, HARRISON C, COLES B, STAFFURTH J, WILT TJ, MASON MD: Chemotherapy for hormone-refractory prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2006(4):CD005247
23. SCHRODER FH, HUGOSSON J, ROOBOL MJ et al: Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med* 2009;360(13):1320-8
24. DJULBEGOVIC M, BEYTH RJ, NEUBERGER MM et al: Screening for prostate cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2010;341:c4543
25. LEGLER JM, FEUER EJ, POTOSKY AL, MERRILL RM, KRAMER BS: The role of prostate-specific antigen (PSA) testing patterns in the recent prostate cancer incidence decline in the United States. *Cancer Causes Control* 1998;9(5):519-527
26. NARAIN V, CHER ML, WOOD DP Jr: Prostate cancer diagnosis, staging and survival. *Cancer Metastasis Rev* 2002;21(1):17-27
27. DI MATTEO L, DI MATTEO R: Does testing for prostate-specific antigen contribute to declining prostate cancer mortality? Estimating the broader economic influences on aggregate prostate cancer mortality rates. *Eur J Health Econ* 2005;6(4):298-308
28. OLIVER SE, GUNNELL D, DONOVAN JL: Comparison of trends in prostate-cancer mortality in England and Wales and the USA. *Lancet* 2000;355:1788-9
29. PINA FM, LUNET ND, MACEDO M: Carcinoma da próstata e envelhecimento: aspectos preocupantes. *Arq Med* 2006;20(5-6):153-160
30. DRAISMAG G, BOER R, OTTO SJ 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(12):868-878