

Associação Entre Escore de Gleason e Estadiamento, Margens Cirúrgicas Livres e Idade em Pacientes com Adenocarcinoma de Próstata Submetidos à Prostatectomia Radical

Adriana Schmidt^{1*}, Nicolas Almeida Leal da Silva²

Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS)

1) Médica formada pela Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS) – Campus Passo Fundo/RS

2) Médico Urologista do SAU-Serviço Avançado de Urologia/Docente do curso de Medicina da Universidade Federal da Fronteira Sul- UFFS/ Preceptor do Programa de Residência Médica em Cirurgia Geral HCPF/PF

ABSTRACT

Introduction: Prostate adenocarcinoma corresponds to one of the most frequent malignancies in men, affecting mainly the sixth to eighth decades and is the second leading cause of cancer death in men. Some histopathological characteristics of the tumor, such as degree of differentiation, angiolymphatic or extraprostatic invasion, staging, free surgical margins and Gleason score, can be correlated with the prognosis of the disease. Therefore, defining which prognostic factors are able of establishing disease-free survival time or a better prognosis facilitates the decision-making about which treatments can be used for each patient, that is, it allows the doctor to establish the conduct he may bring more benefits to patients with prostate adenocarcinoma.

Objectives: To estimate the association between Gleason score and prognostic factors, such as staging, free surgical margins, angiolymphatic invasion, extraprostatic extension and age in cases of prostatic adenocarcinoma in patients undergoing radical prostatectomy.

Material and method: The study evaluated 297 radical prostatectomy specimens from the Institute of Pathology of Passo Fundo between January 1, 2015 and May 30, 2018. In each anatomopathological study, the following data were extracted: age, lesion laterality, Gleason score, presence of angiolymphatic and perineural invasion and extraprostatic extension. The SPSS program was used to analyze the data and the chi-square to verify the association between the variables, considering a level of significance less than 5%.

Results: The average age corresponded to 65.01 years. There was a predominance of Gleason Score 7 (3 + 4) (144 cases - 48.48%), bilaterality (248 cases - 83.50%) and T2c stage (172 cases - 57.91%). Free surgical margins were the most frequent (180 cases - 60.61%), as well as absence of extraprostatic invasion (230 cases - 77.44%) and absence of angiolymphatic invasion (259 cases - 87.21%). The Gleason score was significantly associated with surgical margins ($p < 0.001$), angiolymphatic invasion ($p < 0.001$), perineural invasion ($p < 0.001$), extraprostatic extension ($p < 0.001$) and staging ($p < 0.001$), in relation to age, there was also an association ($p < 0.05$). A significant association was found between age and extraprostatic invasion ($p < 0.05$) and between age and surgical margins ($p < 0.05$). There was no significant association between age and the other variables analyzed.

Conclusion: In prostate adenocarcinoma, the Gleason score represents one of the main histological factors described, showing a significant relationship with other anatomopathological criteria, such as extension, perineural and angiolymphatic invasion and staging.

INTRODUÇÃO

O adenocarcinoma de próstata é sinônimo de câncer de próstata (CaP) devido a sua predominância (mais de 95% dos casos), e representa um problema de saúde pública. O CaP é uma das neoplasias malignas mais frequentes em homens,

perde apenas para o câncer de pele não melanoma; é mais comum entre a sexta e a oitava décadas de vida e é a segunda causa de morte por câncer no sexo masculino. Sua frequência é maior em países desenvolvidos, com aproximadamente 70%

INFORMAÇÕES

Correspondência*:

R. Eng. Veríssimo de Mattos, 15
Apto 302
Bairro Bela Vista
CEP 90440-180
Porto Alegre, RS
adrianaschmidt@gmail.com

Palavras-Chave:

Escore de Gleason, estadiamento, margens cirúrgicas livres, idade, adenocarcinoma de próstata

dos casos diagnosticados nessas regiões. Isso talvez se justifique pelo estilo de vida dessa população ou porque nesses países a expectativa de vida é mais alta ou ainda pelo maior emprego do rastreamento nessas regiões, proporcionando o diagnóstico de um maior número de casos. Na Europa, a incidência é de 124 casos/1000 homens¹. Nos Estados Unidos, segundo estimativas do National Cancer Institute, eram esperados 161.360 novos casos e 26.730 mortes por CaP em 2017, representando 28% dos cânceres no homem². Para o Brasil, para cada ano do triênio 2020-2021, estimam-se 65.840 novos casos de câncer de próstata, o que corresponde a um risco estimado de 62,95 novos casos a cada 100 mil homens³. Sem considerar os tumores de pele não melanoma, o câncer de próstata é o mais incidente entre os homens em todas as Regiões do país³. O aumento da expectativa de vida, a evolução dos métodos diagnósticos, principalmente pelo rastreamento por meio do teste do antígeno prostático específico (PSA) sérico e toque retal e a melhoria na qualidade dos sistemas de informação, podem explicar o crescimento das taxas de incidência ao longo dos anos no país⁴.

Os maiores fatores de risco identificados para o câncer de próstata são: idade, história familiar de câncer e etnia/cor da pele. Desses, a idade é o único fator de risco bem estabelecido para o desenvolvimento do câncer de próstata. A maioria dos cânceres de próstata é diagnosticada em homens acima dos 65 anos. Com o aumento da expectativa de vida mundial, é esperado que o número de casos novos de câncer de próstata aumente⁵.

A sobrevida livre da doença depende de alguns fatores prognósticos, como a extensão da patologia no momento do diagnóstico, que pode ser avaliada pelo estadiamento do tumor nesta fase. Para o estadiamento patológico utiliza-se a classificação TNM (T: tumor, N: linfonodos comprometidos, M: metástase), sendo feita analisando dados do anatomo-patológico. Quanto mais precoce for o diagnóstico e mais restrito à próstata o tumor se apresentar, tanto melhor será o prognóstico. Além do estadiamento TNM, o antígeno prostático específico (PSA) e o escore de Gleason são parâmetros prognósticos bem estabelecidos que prevêm o resultado clínico dos pacientes. O sistema de graduação de Gleason tem se mostrado como uma importante ferramenta para prever a evolução dos pacientes com neoplasia prostática. Por exemplo, escores de Gleason altos estão associados com maiores taxas de recorrência bioquímica e mortes por câncer de próstata.⁵

Outros fatores prognósticos são lateralidade da lesão (uni ou bilateral), presença de invasão neoplásica capsular, angiolinfática e extra prostática, margens cirúrgicas livres ou comprometidas e presença de metástases em linfonodos

regionais ou a distância. Esses estão associados ao maior risco de progressão da doença.

O escore de Gleason (EG), obtido através da análise anatomo-patológica das peças da prostatectomia, é o fator prognóstico isolado mais relevante. É um preditor bem estabelecido do comportamento clínico e da resposta à terapêutica e um importante parâmetro patológico para a estratificação de risco e à tomada de decisão terapêutica em pacientes com câncer de próstata⁶. O sistema de Gleason tem vários princípios básicos. Classificam-se os padrões histológicos de acordo com a extensão de diferenciação glandular e o padrão de crescimento no estroma prostático.

O EG refere-se ao padrão arquitetural da neoplasia de próstata, sendo obtido através da soma das graduações de Gleason mais abundantes na amostra e é dividida em 5 graus, sendo que 1 é bem diferenciado e 5 é pobremente diferenciado. Escores de Gleason com valores de 8 a 10 têm mais chance de recorrência após tratamento primário, assim como maior letalidade. Já valores de 2 a 6 estão relacionados a um melhor prognóstico. O Gleason 7 compreende um grupo heterogêneo, pois o EG 7 (4+3) tem pior prognóstico que o EG 7 (3+4)⁷.

Após o diagnóstico do CaP avalia-se a gravidade e a extensão da doença através do estadiamento, que identifica se o tumor está confinado à glândula prostática ou se já ultrapassou os seus limites, se estendendo para cápsula e vesículas, ou apresentando metástases em linfonodos e à distância, usualmente os ossos. Uma vez que todos os tratamentos com intenção curativa estão relacionados com complicações importantes, é fundamental selecionar os casos que tenham chance de cura, ou seja, aqueles com tumor restrito à próstata⁸.

O estadiamento patológico é realizado analisando a lateralidade da lesão, extensão extracapsular, invasão angiolinfática e extensão extraprostática. Pacientes com estadiamento patológico T3a (invasão da cápsula prostática) e T3b (invasão de vesículas seminais) apresentam um maior risco de recidiva da doença. O estadiamento T2a (tumor envolvendo até metade de um dos lobos da próstata) apresenta bom prognóstico; para o T2b (tumor envolvendo mais da metade de um dos lobos) e T2c (tumor envolvendo os dois lobos prostáticos) o prognóstico é mais reservado⁸.

Além disso, invasão de vesícula seminal, presença de margens cirúrgicas comprometidas e acometimento linfonodal no câncer de próstata são considerados fatores de mau prognóstico. Presença de metástase linfonodal e invasão de vesícula seminal tem sido associadas a maiores chances de recidiva bioquímica de PSA e menor sobrevida. A presença de

margens cirúrgicas comprometidas está relacionada a escores de Gleason mais elevados.

Portanto definir quais os fatores prognósticos são capazes de estabelecer tempo de sobrevida livre de doença e/ou um melhor prognóstico em casos de CaP facilita a tomada de decisão sobre quais tratamentos poderão ser usados para cada paciente, ou seja, permite ao médico estabelecer a conduta que poderá trazer mais benefício aos pacientes com CaP.

Assim, o objetivo deste estudo foi identificar a associação do escore de Gleason com fatores prognósticos como idade, margens cirúrgicas livres e estadiamento patológico em pacientes com adenocarcinoma de próstata. Foram analisados 297 anatomopatológicos de peças provenientes de prostatectomia radical analisados pelo Instituto de Patologia de Passo Fundo.

MÉTODO

Trata-se de um estudo de coorte retrospectiva, abrangendo todo os casos de adenocarcinoma de próstata submetidos a prostatectomia radical em hospitais de Passo Fundo e avaliados pelo Instituto de Patologia do mesmo município, durante o período de 02 de Janeiro de 2015 a 31 de Maio de 2018.

Foram incluídos todos os anatomopatológicos de pacientes com adenocarcinoma de próstata submetidos à prostatectomia radical, de qualquer idade, com escore de Gleason acima de 6 (3+3) (quando o escore de Gleason primário ou secundário for igual a 2 esse não representa um tecido cancerígeno e sim uma proliferação atípica) e com os laudos completos com todas as informações. Dessa forma, foram analisados os laudos de 297 pacientes.

Vale ressaltar que não houve entrevista direta com os pacientes, prezando o anonimato e a confidencialidade das informações coletadas.

A pesquisa foi desenvolvida de acordo com as normas e diretrizes regulamentadoras de pesquisa envolvendo seres humanos, sendo submetida à apreciação para aprovação pelo Comitê de Ética e Pesquisa da UFFS, sendo os dados coletados após a obtenção do consentimento para sua realização.

Todas as informações foram coletadas e armazenadas em um arquivo do programa Microsoft Excel. A consistência dos dados foi verificada através de dupla digitação, e os valores válidos para cada variável foram previamente estabelecidos. Foram coletados dos exames de anatomoAtravés da análise

dos laudos dos anatomopatológicos das peças cirúrgicas coletou-se os seguintes dados: idade, escore de Gleason, lateralidade da lesão, identificação do comprometimento das margens cirúrgicas, invasão angiolinfática, perineural e de vesícula seminal e extensão extraprostática. O estadiamento foi feito a partir dos dados coletados.

A análise deste estudo foi feita utilizando o programa computacional GNU PSPP versão 1.0.1, e compreendeu distribuição absoluta e relativa de frequência e análise de associação por meio do teste Qui-quadrado de Pearson. Valores de $p < 0,05$ foram considerados significativos.

RESULTADOS

Foram avaliados 297 anatomopatológicos provenientes de prostatectomia radical de pacientes com diagnóstico de adenocarcinoma de próstata. A idade média correspondeu a 65,01 anos (variando de 47 a 94 anos). Observou-se a predominância do Escore de Gleason 7 (3+4) (144 casos – 48,48%), de bilateralidade (248 casos – 83,50%) e do estadiamento T2c (172 casos – 57,91%). Margens cirúrgicas livres foi a mais frequente (180 casos - 60,61%), assim como ausência de invasão extraprostática (230 casos - 77,44%) e ausência de invasão angiolinfática (259 casos - 87,21%). O escore de Gleason teve associação significativa à margens cirúrgicas ($p < 0,001$), à invasão angiolinfática ($p < 0,001$), à invasão perineural ($p < 0,001$), à extensão extraprostática ($p < 0,001$) e ao estadiamento ($p < 0,001$), em relação à idade também houve associação ($p = 0,022$). Foi encontrada associação significativa entre idade e invasão extraprostática ($p = 0,01$) e entre idade e margens cirúrgicas ($p = 0,009$). Entre idade e as demais variáveis analisadas não houve associação significativa. Entre idade e lateralidade da lesão P foi igual a 0,114; com invasão angiolinfática P igual a 0,420 e idade e estadiamento foi encontrado um P de 0,076.

DISCUSSÃO

O prognóstico no CaP está relacionado com o estágio da doença ao diagnóstico, o tipo de câncer (existem alguns tipos mais agressivos que outros) e o estado geral do paciente. No câncer prostático outros fatores são de fundamental importância no prognóstico da doença, como o estadiamento, o escore de Gleason, a idade e o antígeno prostático específico (PSA) sérico⁹.

O estadiamento do CaP constitui fase obrigatória para o planejamento terapêutico e avaliação do prognóstico. A

associação do toque retal, PSA sérico, escore de Gleason (biópsia) e exames de imagem mostra-se efetiva em prever o estadiamento patológico final e deve ser realizado rotineiramente.

Uma associação significativa entre o estadiamento e o grau de Gleason foi determinada na atual casuística. Na maior parte dos casos, os tumores foram classificados como T2c (57,91%) e T3b (22,56%). Sendo o escore de Gleason 7 (3+4) o mais comum, representando 48,48% da amostra, destes, 65,28% foram classificados como T2c. Foi constatado nesse estudo que quanto maior o valor do escore de Gleason pior é o estadiamento.

A positividade de margens cirúrgicas é um preditor independente de recorrência bioquímica e local assim como de doença sistêmica. O acometimento multifocal resulta em um risco maior de progressão quando comparado a margens solitárias. A margem cirúrgica extensamente positiva está associada a pior prognóstico em relação àquela apenas focalmente acometida.¹⁰ Em nosso estudo, 60,61% da amostra apresentou margens cirúrgicas livres e evidenciou que quanto maior o valor do escore de Gleason maior foi o comprometimento das margens, como mostrado na Tabela 4. Assim como quanto maior o estadiamento maior o comprometimento das margens, como mostrado na Tabela 3, e consequentemente maior o Gleason.

A presença de invasão neoplásica angiolímfática, em geral, está relacionada com o potencial de metástases e com neoplasias de pior prognóstico, sendo encontrada em 12,79% das amostras de nosso estudo. A presença de invasão neoplásica angiolímfática está associada ao tempo de sobrevida livre de doença. Nosso estudo encontrou a associação entre a presença de invasão neoplásica angiolímfática e o escore de Gleason ($p < 0,001$) e a extensão neoplásica extraprostática ($p < 0,001$)¹¹.

As características clínicas e associações de nosso estudo são comparáveis a de outros estudos semelhante.

CONCLUSÃO

O presente estudo sugere a associação entre o escore de Gleason ao estadiamento, à idade, a margens cirúrgicas e, também, à presença de invasão neoplásica angiolímfática e extensão extraprostática. O escore de Gleason parece ser um fator histopatológico associado ao tamanho e/ou à extensão tumoral, assim como ao potencial de envolvimento extraprostático.

A presença de doença extraprostática (invasão da cápsula

ou das vesículas seminais), além de margens cirúrgicas positivas, relacionou-se com um maior valor de Gleason. Variáveis anatomopatológicas como invasão angiolímfática ou perineural, além da presença de linfonodos comprometidos na peça cirúrgica, se relacionaram com maior escore de Gleason.

O escore de Gleason corresponde a um dado fundamental na avaliação do adenocarcinoma prostático, e nosso estudo estabeleceu uma relação significativa desse grau histológico com outras características morfológicas.

TABELA 1 – Caracterização de uma amostra de anatomopatológicos de adenocarcinoma de próstata provenientes de prostatectomia radical em Instituto de patologia de Passo Fundo, RS (n = 297).

VARIÁVEIS	N	%
ESCORE DE GLEASON		
6 (3+3)	85	28,62
7 (3+4)	144	48,48
7 (4+3)	42	14,14
8 (4+4)	5	1,68
9 (4+5)	20	6,73
9 (5+4)	1	0,35
MARGENS CIRÚRGICAS LIVRES		
Sim	180	60,61
Não	117	39,39
LATERALIDADE DA LESÃO		
Unilateral	49	16,50
Bilateral	248	83,50
INVASÃO ANGIOLINFÁTICA		
Sim	38	12,79
Não	259	87,21
INVASÃO PERINEURAL		
Sim	237	79,80
Não	60	20,20
INVASÃO EXTRAPROSTÁTICA		
Sim	67	22,56
Não	230	77,44
ESTADIAMENTO		
T2a	22	7,41
T2b	25	8,42
T2c	172	57,91
T3a	11	3,70
T3b	67	22,56
IDADE		
≤ 60	82	27,61
61-69	130	43,77
≥ 70	85	28,62

TABELA 2 – Associação entre variáveis de uma amostra de anatomopatológicos de adenocarcinoma de próstata oriundos de prostatectomia radical (n = 297).

VARIÁVEIS	INVASÃO						P*	
	ESCORE DE GLEASON	ANGIOLINFÁTICA		EXTRAPROSTÁTICA		PERINEURAL		
		SIM n (%)	NÃO n(%)	SIM n (%)	NÃO n(%)	SIM n (%)		NÃO n(%)
6 (3+3)	0 (0)	85 (28,62)	1 (0,34)	84 (28,28)	44 (14,81)	41 (13,80)	<0,001	
7 (3+4)	6 (2,02)	138(46,46)	28 (9,48)	116 (39,06)	128 (43,10)	16 (5,39)		
7 (4+3)	14 (4,71)	28 (9,43)	19 (6,40)	23 (7,74)	40 (13,47)	2 (0,67)		
8 (4+4)	2 (0,67)	3 (1,01)	5 (1,68)	0 (0)	5 (1,68)	0 (0)		
9 (4+5)	15 (5,05)	5(1,68)	13 (4,38)	7 (2,36)	19 (6,40)	1 (0,34)		
9 (5+4)	1 (0,34)	0 (0)	1 (0,34)	0 (0)	1 (0,34)	0 (0)		

*Teste Qui-quadrado

TABELA 3 – Associação entre Escore de Gleason e Idade e Margens cirúrgicas livres (n = 297).

VARIÁVEIS							
ESCORE DE GLEASON	IDADE (ANOS)			P*	MARGENS CIRÚRGICAS LIVRES		P*
	≤ 60 n (%)	61-69 n (%)	≥ 70 n (%)		SIM n (%)	NÃO n (%)	
6 (3+3)	32 (10,77)	33 (11,11)	20 (6,73)	0,022	71 (23,91)	14 (4,71)	<0,001
7 (3+4)	34 (11,45)	72 (24,24)	38 (12,79)		85 (28,62)	59 (19,87)	
7 (4+3)	12 (4,04)	17 (5,72)	13 (4,38)		18 (6,06)	24 (8,08)	
8 (4+4)	0 (0)	1 (0,34)	4 (1,35)		1 (0,34)	4 (1,35)	
9 (4+5)	3 (1,01)	7 (2,36)	10 (3,37)		5 (1,68)	15 (5,05)	
9 (5+4)	1 (0,34)	0 (0)	0 (0)		0 (0)	1 (0,34)	

*Teste Qui-quadrado

TABELA 4 – Associação entre escore de Gleason e Estadiamento (n = 297)

VARIÁVEIS						
ESCORE DE GLEASON	ESTADIAMENTO					P
	T2a n (%)	T2b n (%)	T2c n (%)	T3a n (%)	T3b n (%)	
6 (3+3)	18 (6,06)	7 (2,36)	59 (19,87)	0 (0)	1 (0,34)	< 0,001
7 (3+4)	4 (1,35)	14 (4,71)	94 (31,65)	4 (1,35)	28 (9,43)	
7 (4+3)	0 (0)	4 (1,35)	15 (5,05)	4 (1,35)	19 (6,40)	
8 (4+4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5 (1,68)	
9 (4+5)	0 (0)	0 (0)	4 (1,35)	3 (1,01)	13 (4,38)	
9 (5+4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,43)	

*Teste Qui-quadrado

TABELA 5 – Relação entre idade, extensão extraprostática e margens cirúrgicas livres (n = 297)

VARIÁVEIS						
IDADE (ANOS)	EXTENSÃO EXTRAPROSTÁTICA		P*	MARGENS CIRÚRGICAS LIVRES		P*
	SIM n (%)	NÃO n (%)		SIM n (%)	NÃO n (%)	
≤ 60	9 (3,03)	73 (24,58)	0,01	56 (18,86)	26 (8,75)	0,009
61 – 69	33 (11,11)	97 (32,66)		84 (28,28)	46 (15,49)	
≥ 70	25 (8,42)	60 (20,20)		40 (13,47)	45 (15,15)	

*Teste Qui-quadrado

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C and Parkin DM. Globocan 2008 V1.2, Cancer incidence and mortality worldwide: Iarc Cancerbase. No. 10. Lyon, France: International Agency For Research On Cancer; 2010;
2. Siegel RL, Miller KD E Jemal A (2017), Cancer Statistics, 2017. Ca: Cancer Journal for clinicians, 67: 7-30. Doi: 10.3322 / Caac.21387;
3. Instituto Nacional Do Câncer (Inca - Brasil). Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância. – Rio de Janeiro: INCA, 2019
4. Instituto Nacional Do Câncer (Inca - Brasil). ABC do câncer: abordagens básicas para o controle do câncer / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva; organização Mario Jorge Sobreira da Silva. – 4. ed. rev. atual. – Rio de Janeiro: Inca, 2018.
5. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. (2017) Seer Cancer Statistics Review, 1975-2014. National Cancer Institute, Bethesda, MD.
6. Helpap B, Ringli D, Tonhauser J, Poser I, Breul J, Gevensleben H, Seifert H. The significance of accurate determination of Gleason score for therapeutic options and prognosis of prostate cancer. *Pathol. Oncol. Res.* 2015.
7. Pierorazio PM, Walsh PC, Partin AW And Epstein JI (2013), Prognostic Gleason grade grouping: data based on the modified Gleason scoring system. *Bju Int*, 111: 753–760.
8. Epstein JI, Allsbrook WCJ, Amin MB; Egevad LL. The 2005 International Society Of Urological Pathology (Isup) Consensus Conference On Gleason Grading Of Prostatic Carcinoma. *The American Journal Of Surgical Pathology.* 2005;29(9):1228–42.
9. D'amico AV, Whittington R, Malkowicz SB et al. Pretreatment nomogram for prostate-specific antigen recurrence after radical prostatectomy or External-Beam Radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17:168-72.
10. Pompeo AL, Nardi AC et al (Eds). *Recomendações em câncer de próstata.* São Paulo, Sp. Sociedade Brasileira De Urologia. 1a. Edição. 2013.
11. Curto F et al. Nerve Sparing Laparoscopic Radical Prostatectomy: Our Technique. *Eur Urol.* 2006;49:344-52.
12. Kupelian PA, Katcher J, et al. Stage T1-2 Prostate Cancer: A multivariate analysis of factors affecting biochemical and clinical failures after radical prostatectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, V.37, N.5, Mar 15, P.1043-52. 1997.
13. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Kwastf T, Van Der Mason M, Matveev V, Wiegel T, Zattoni F, Mottet N. *Eau Guidelines On Prostate Cancer. Part 1: Screening, diagnosis, and local treatment with curative intent-Update 2013.* *European Urology* 65 (2014) 124–137
14. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Cornford P, Santis M. De, Henry A, Joniau S; Lam, T; Mason, Md; Matveev, V; Van Der Poel H, Van Der Kwast TH, Rouvière O, Wiegel T, Guidelines Associates: Van Den Bergh, Rcn; Van Den Broeck, T; Van Casteren, NJ; Everaerts, W; Marconi, L; Moldovan, P. *Eau - Estro - Siog - Guidelines On Prostate Cancer.* European Association Of Urology 2016. *Prostate Cancer - Update March 2016.*
15. Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Prostate-Cancer Mortality At 11 Years Of Follow-Up, *N Engl J Med*, 2012, Vol. 366 (Pg. 981-990)
16. Jemal A et al. Annual Report To The Nation On The Status Of Cancer, 1975-2014, Featuring Survival. *Journal Of The National Cancer Institute*, Bethesda, V. 109, N. 9, 2017.
17. Stewart BW, Wild CP (Ed.). *World Cancer Report: 2014.* Lyo