

Universidade Federal do Paraná
Setor de Ciências Exatas
Departamento de Estatística
Programa de Especialização em Data Science e Big Data

Beatriz Böger

**Fatores prognósticos associados à sobrevida global e
específica em pacientes com câncer de próstata no estado de
São Paulo (Brasil) 2000-2022**

Curitiba

2023

Beatriz Böger

Fatores prognósticos associados à sobrevida global e específica em pacientes com câncer de próstata no estado de São Paulo (Brasil) 2000-2022

Monografia apresentada ao Programa de Especialização em Data Science e Big Data da Universidade Federal do Paraná como requisito parcial para a obtenção do grau de especialista.
Orientador: Prof. José Luiz Padilha da Silva

Curitiba

2023

Fatores prognósticos associados à sobrevida global e específica em pacientes com câncer de próstata no estado de São Paulo (Brasil) 2000-2022

Sobrevida global e específica em pacientes com câncer de próstata

Beatriz Boger¹, José Luiz Padilha da Silva²

¹Programa de pós-graduação em Data Science Big Data, Departamento de Informática, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, PR, Brasil*

²Professor do Departamento de Estatística, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, PR, Brasil†

O objetivo deste trabalho foi analisar a sobrevida global e específica de pacientes com câncer de próstata, do banco de dados da Fundação OncoCentro (São Paulo, Brasil) em um seguimento de 22 anos (jan. de 2000 a dez. 2022). As curvas de sobrevida foram analisadas pelo método de Kaplan Meier utilizando testes de Log Rank para investigar o efeito da escolaridade, exames diagnósticos, tipos de tratamentos e outras variáveis sobre a sobrevida global (morte por qualquer causa) e específica (morte por câncer de próstata). Além dos modelos simples e múltiplos de regressão de Cox tempo dependente, para investigar o efeito das variáveis na sobrevida global. Um total de 115.956 pacientes foram incluídos, a idade média foi de 70 anos, cerca de 15,49% foram a óbito devido ao câncer de próstata e 18,50% por outras causas. Neste estudo foi possível verificar que faixa etária, PSA, escore de Gleason, estágio clínico, tratamento, recidiva regional e metástase foram fatores que influenciaram na sobrevida global e na sobrevida específica.

Palavras-chave: sobrevida global, sobrevida específica, câncer de próstata

The objective of this study was to analyze the overall and specific survival of patients with prostate cancer using data from the OncoCentro Foundation database (São Paulo, Brazil) over a 22-year follow-up period (January 2000 to December 2022). Survival curves were analyzed using the Kaplan-Meier method, and Log Rank tests were employed to investigate the effect of education, diagnostic tests, types of treatments, and other variables on overall (death from any cause) and specific (death from prostate cancer) survival. Additionally, both simple and multiple time-dependent Cox regression models were utilized to investigate the effect of variables on overall survival. A total of 115,956 patients were included, with an average age of 70 years. Approximately 15.49% of the patients died due to prostate cancer, while 18.50% succumbed to other causes. This study revealed that age group, PSA levels, Gleason score, clinical stage, treatment methods, regional recurrence, and metastasis all played a role in influencing both overall and specific survival.

Keywords: overall survival, specific survival, prostate cancer

* beatrizboger@gmail.com

† jlpadilha@ufpr.br

1. INTRODUÇÃO

O câncer de próstata é considerado a segunda neoplasia maligna mais comum em indivíduos do sexo masculino [1] e o segundo câncer mais letal para os homens [2,3]. Em 2018, o câncer de próstata foi o câncer com mais diagnósticos em 106 países localizados na América Central e do Sul, Europa Ocidental e do Norte e África Subsaariana [2].

Segundo o INCA (2020), Instituto Brasileiro do Câncer, ao excluir o câncer de pele, o câncer de próstata é o câncer mais comum no sexo masculino em 2020 com 29,2%, seguido do pulmão e brônquios com 7,9%. A mortalidade do câncer de próstata é de cerca de 10% [4]. Esta doença tem maior incidência em indivíduos com 65 anos ou mais. A probabilidade de um indivíduo do sexo masculino ter câncer de próstata antes dos 75 anos é 3,5 vezes maior em comparação com a juventude [5]. Embora os países desenvolvidos tenham uma incidência maior, a mortalidade nesses países é menor quando comparada aos países subdesenvolvidos [2,6]. Em contraste, os países asiáticos tendem a ter uma incidência menor [7].

O câncer de próstata é uma neoplasia que apresenta uma grande heterogeneidade de variantes histológicas com características moleculares e patológicas diferenciadas [8]. Cerca de 90% dos casos diagnosticados de câncer de próstata são adenocarcinoma acinar e 5 a 10% são tipos histológicos não acinares [8, 9, 10, 11,12].

Na prática clínica, a avaliação da progressão do câncer de próstata é feita por meio do escore de Gleason [13]. Este sistema de pontuação tem como principal objetivo comparar a semelhança microscópica com a glândula em seu estado normal. Conhecer o grau da doença ajuda a estimar o prognóstico e a selecionar o tratamento certo [14].

No estudo de Knipper et al [11] abordou a comparação de características clínicas patológicas e os resultados de sobrevida em câncer de próstata. Neste estudo foram

descritas características clínicas, como estágio clínico, antígeno prostático específico (PSA) e informações sobre o tratamento, no qual incluiu cirurgia e radioterapia. Em nosso estudo, incluímos informações como faixa etária, escolaridade e recidiva (local, regional ou metastática) do câncer.

Portanto, o presente estudo tem como objetivo analisar a sobrevida global e específica do câncer de próstata e investigar os fatores prognósticos em pacientes do estado de São Paulo – Brasil em um período de dezenove anos.

2. PACIENTES E MÉTODOS

Desenho do estudo e coleta de dados

Os pacientes foram triados a partir do banco de dados do OncoCenter (São Paulo, Brasil), que fornece os registros hospitalares para todos os tipos de câncer em todo o estado de São Paulo. Um estudo de coorte retrospectivo de janeiro de 2000 a dezembro de 2022 foi conduzido para avaliar a sobrevida do paciente.

As variáveis disponíveis no banco de dados consistiram em idade, escolaridade (ensino fundamental incompleto, ensino fundamental completo, ensino médio, superior), estágio clínico do tumor (I a IV, de acordo com a classificação TNM), valor do antígeno prostático específico (PSA), escore de Gleason (GS), tipo de tratamento (cirúrgico, radioterapia, quimioterapia, hormonioterapia, combinação ou outros), recidiva (local, regional ou metastática). Os pacientes incluídos eram do sexo masculino com diagnóstico de câncer de próstata (adenocarcinoma acinar ou tipo adenocarcinoma ductal), idade superior a 40 anos, estar sob algum tipo de tratamento e seguimento superior a 10 dias.

Análise estatística

O desfecho primário foi morte por câncer de próstata e outras causas (sobrevida global) e morte por câncer de próstata (sobrevida específica). Os pacientes que permaneceram vivos durante o período de acompanhamento foram considerados censurados. O método de Kaplan-Meier utilizando testes de Log Rank para investigar o efeito das variáveis sociodemográficas e clínicas sobre a sobrevivida global (SG) e específica (SE). Foram ajustados modelos de regressão de Cox tempo dependente, para investigar o efeito das variáveis na SG, o hazard ratio (HR) e seu respectivo intervalo de confiança (IC) foram obtidos para cada variável. O seguimento do estudo foi definido como a data do diagnóstico até a última informação disponível do paciente. Todas as análises estatísticas foram realizadas no software R com os pacotes *survival* e *survminer*, e o nível de significância adotado foi de 5%.

3. RESULTADOS

Um total de 1.120.369 pacientes com diferentes tipos de câncer foram registrados no banco de dados OncoCenter entre janeiro de 2000 e dezembro de 2022. No total, o banco de dados forneceu 116.051 pacientes diagnosticados com câncer de próstata. Após o processo de triagem, foram excluídos 83 pacientes com idade inferior a 40 anos e 9 pacientes sem nenhum tratamento. No final, 115.956 pacientes eram elegíveis para a análise de sobrevivida.

Estimativa de sobrevivida: análise de Kaplan-Meier considerando variáveis sociodemográficas

Dos pacientes elegíveis 15,49% (n = 179.70) dos pacientes incluídos morreram de câncer de próstata, 18,50% (n = 21.464) morreram de outras causas e 65,99% (n = 76.523) permaneceram vivos até o final do período da coorte (Tabela 1).

Tabela 1. Características demográficas, clínicas, de tratamento e estimativas de risco de óbito dos pacientes diagnosticados com câncer de próstata entre 2000-2022 na Fundação Oncocentro de São Paulo - Brasil (n=115.956).

	Frequência (%)	HR* (IC95%)
Faixa de idade (anos)		
40 - 49	2.446 (2,10)	1
50 - 59	19.077 (16,45)	1,25 (1,11 - 1,4)
60 - 69	45.954 (39,65)	1,80 (1,61 - 2,01)
>70	48.479 (41,80)	3,37 (3,02 - 3,76)
Educação		
1. analfabeto	6.205 (5,35)	1
2. ens. fund. incompleto	37.646 (32,46)	0,80 (0,77-0,83)
3. ens. fund. completo	18.175 (15,67)	0,75 (0,72- 0,79)
4. ensino médio	12.614 (10,87)	0,71 (0,67 – 0,74)
5. ensino superior	9.114 (7,85)	0,54 (0,50 – 0,57)
Antígeno prostático específico (PSA)		
1.PSA < 10	26.101 (22,50)	1
2. PSA ≥ 10 and <20	9.161 (7,90)	1,15 (1,08 – 1,23)
3. PSA ≥ 20	8.208 (7,09)	2,18 (2,06 – 2,31)
Escore de Gleason (GS)		
1. GS < 6	13.406 (11,56)	1
2. GS = 7	21.212 (18,29)	0,94 (0,88 - 1,00)
3. GS ≥ 8	9.819 (8,46)	1,61 (1,50 - 1,71)
Estadiamento clínico (TNM)		
I	8.316 (7,17)	1
II	65.326 (56,33)	0,96 (0,92 -1,02)
III	18.717 (16,14)	1,06 (1,03 - 1,16)
IV	17.368 (14,97)	3,04 (2,88 - 3,21)
Tratamento usado		
1. Cirurgia	42.985 (11,19)	1
2. Radioterapia	11.682 (10,07)	1,00 (0,96 - 1,04)
3. Quimioterapia	1.319 (1,13)	2,36 (2,16 - 2,58)
4. Cirurgia + Rad	4.025 (3,47)	0,75 (0,70 – 0,80)
5. Cirurgia + Quimioterapia	464 (0,40)	3,22 (2,85 – 3,63)
6. Radioterapia + Quimioterapia	1.150 (0,99)	1,73 (1,56 – 1,92)
7. Sr+ Rad + Chem	329 (0,28)	2,42 (2,09 – 2,80)
8. Sr + Rad + Chem + Hor	627 (0,54)	2,67 (2,44 – 2,93)
9. Outros tratamentos	53.376 (46,03)	1,38 (1,35 – 1,42)
Status no follow up		
Vivo com câncer	76.523 (65,99)	
Morto por câncer	17.969 (15,49)	
Morto por outras causas	21.464 (18,50)	

Legenda: PSA= Antígeno prostático específico; Sr=Cirurgia; Rad=Radioterapia; Chem=Quimioterapia; Hor= Terapia Hormonal, X = Não pode ser avaliado, TNM= Sistema internacional de tumores.

A idade média dos pacientes foi de 67 anos (intervalo 40-103). Pacientes com mais de 70 anos predominaram no banco de dados, representando 41,80% (n=48.480) do total, seguidos por 39,6%2 (n=45.954) de pacientes compreendidos entre 60-69 anos e 18,56% (n=21.523) com menos de 60 anos.

Em relação ao nível de escolaridade, cerca de 32,46% (n = 37.646) possuíam o ensino fundamental incompleto, 15,67% (n = 18.175) com fundamental completo, 10,87% (n = 12.614) com ensino médio completo e 7,85% (n = 9.114) com nível superior.

Os valores de PSA inferiores a 10 ng mL⁻¹ representaram 22,50% (n = 26.101), compreendidos entre 10 – 20 ng mL⁻¹ foram 7,90% (n = 9.161) e superiores a 20 ng mL⁻¹ foram 7,09% (n = 8.208).

O escore de Gleason representou 11,56% (n = 13.406) com pontuação inferior a 6, enquanto 18,29% (n = 21.212) com pontuação 7 e 8,46% (n = 9.819) com pontuação superior a 8.

Os pacientes com estágio clínico II predominaram 56,33% (n = 65.326), seguidos dos estágios clínicos III e IV com 16,14% (n = 18.717) e 14,97% (n = 17.368), respectivamente.

A maioria dos dados referentes ao tratamento foram classificados como "combinações diversas de tratamentos" 46,03% (n = 53.376), o que significa que o paciente foi considerado tratado, porém não foi informado qual as combinações de tratamentos foram utilizadas.

Dos declarados, o mais utilizado foi a cirurgia 11,19% (n = 42.985) e a radioterapia 10,07% (n = 11.682). A Tabela 1 fornece informações detalhadas sobre os tratamentos e combinações.

Quanto à recorrência local, regional e metastática foram 66,08% (n = 7.903), 1,37% (n=1590) e 2,39% (n = 2780) respectivamente, os pacientes sem recorrência foram majoritários, 89,89% (n = 104.236),

Estimativa de sobrevida: análise de Kaplan-Meier considerando variáveis clínicas e terapêuticas

No geral a média de SG dos pacientes com câncer de próstata nesses 22 anos de seguimento foi de 142 meses (IC 95%, 132 -134). A média geral de SE foi de 70,5 meses (IC 95%, 59,3-60,1).

Em pacientes com ensino fundamental incompleto a média de SG foi de 137 meses (IC 95%, 136 - 133) e para ensino superior foi de 178 meses (IC 95%, 188 - 177) (Figura1), a SE teve a mesma tendência mostrando que pacientes com menor grau de formação educacional têm menos tempo de sobrevivência do que os pacientes com mais educação formal.

Tratamentos como cirurgia e radioterapia observaram os maiores valores de SG com uma média de 170,7 meses (IC 95%, 186,2-179,3) e 144,4 meses (IC 95%, 134,30-141,4) (Figura1), respectivamente. Para a SE a cirurgia com média de 225,4 meses (IC 95%, 224,1-226,7) e radioterapia 193,2 meses (IC 95%, 187,9-198,5). A média SG para pacientes usaram a combinação de cirurgia, radioterapia e quimioterapia foi 98,3 meses (IC 95% 56,2-83,6) e foram similares os resultados de sobrevida específica.

A média de SG em pacientes com PSA < 10 ng mL⁻¹ foi 201,8 meses, com PSA ≥ 10 e <20 de 167,9 meses e PSA ≥ 20 de 64,6 meses (IC 95% 64,7-71,1), os resultados foram semelhantes na SE. As medias de SG em pacientes com GS ≤ 6 foi 203 meses, com GS =7 de 170 meses, e GS ≥ 8 de 134 meses (IC 95 % 74,7-81,7) (Figura1). Resultados similares foram encontrados na SE com GS ≤ 6 que tiveram a média de 68,7 meses (IC 95% 68,4-69,1), pacientes com GS =7 e GS ≥ 8 tiveram a média de SE de 66,9 meses (IC 95% 66,2-67,7) e 55,7 meses (IC 95% 54,6-56,7).

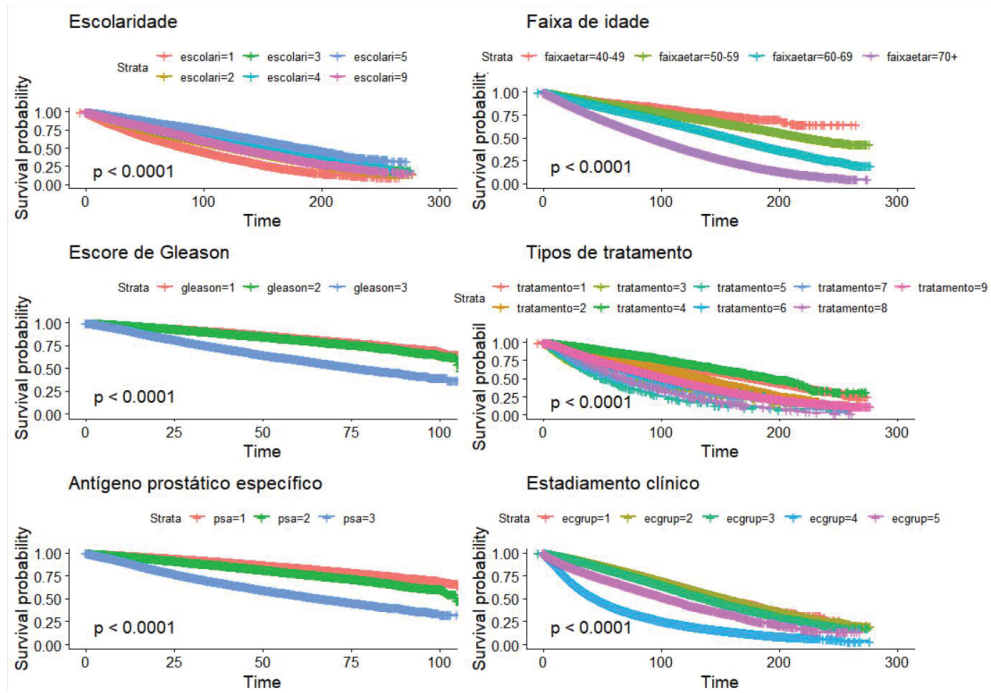


Figura 1. Curvas de sobrevivência para cada covariável estudada nos pacientes diagnosticados com câncer de próstata entre 2002 - 2022 da Fundação Oncocentro de São Paulo – Brasil. **Legenda:** Subclassificações de cada variável, vide tabela 1; Escolaridade, 9- não declarado; Estadiamento Clínico, ecgrup5- não declarado, Time: meses.

Fatores prognósticos: análise multivariada de regressão de Cox covariável dependente do tempo

Para comparar os fatores prognósticos de SG da população foi utilizada regressão proporcional de riscos de COX tempo dependente, para avaliar o efeito da faixa etária, nível de escolaridade, PSA, GS, estágio clínico, recorrência local, regional e a distância.

A pacientes com ensino fundamental incompleto foram associados a um pior prognósticos (HR=0,80, IC 95% 0,77-0,83, p=0.0001), dos que os que tinham ensino médio (HR=0,75, IC 95% 0,72- 0,79, p=0.0001). Pacientes com GS=7 foram associados a melhores prognósticos de SG (HR= 0,94 IC95% 0,88-1,00, p=0,0001) do que com GS ≥ 8 que foram associados a maus prognósticos (HR=1,61, IC95% 1,50-1,71, p=0.0001).

Os resultados da análise de Cox para todas outras variáveis estão resumidos na Tabela 1.

Além disso, no estágio clínico I a combinação de cirurgia e quimioterapia foi o tratamento que teve efeito significativo e associado a mau prognóstico para SG (HR = 10,729, IC 95% 1,113-103,386, $p=0,040$), comparando com SE, tratamentos como cirurgia (HR= 0,126, IC 95% 0,029-0,539, $p=0,005$), radioterapia (HR = 0,055, IC 95% 0,013-0,235, $p=0,0001$), quimioterapia (HR = 0,052, IC 95% 0,007-0,374, $p=0,003$), a combinação de cirurgia e radioterapia (HR= 0,115, IC 95% 0,019-0,689, $p=0,018$) e a combinação com outros tratamentos com (HR=0,210, IC 95% 0,052-0,855, $p=0,029$), foram associados a ganho de SE.

No estágio clínico II, tratamentos como cirurgia (HR=0,321, IC 95% 0,172-0,598, $p=0,0001$), radioterapia (HR=0,526, IC 95% 0,282-0,980 $p=0,043$) e a combinação de cirurgia e radioterapia (HR =0,273, IC 95% 0,144-0,518, $p=0,0001$), foram associados a ganho de SG. Na SE, a cirurgia teve HR de 0,088 (IC 95% 0,039-0,198, $p=0,0001$), radioterapia teve HR de 0,229, (IC 95% 0,102-0,514, $p=0,0001$). A combinação de cirurgia e radioterapia teve HR de 0,42 (IC 95% 0,061-0,333, $p=0,0001$). A combinação de outros tratamentos que teve HR de 0,430 (IC 95% 0,193-0,960, $p=0,039$), foram associados a ganho de SE.

A combinação de cirurgia e radioterapia foi que teve efeito significativo no estágio clínico III e foi associado a ganho de SG (HR= 0,435, IC 95% 0,191-0,990, $p=0,047$). Os resultados de SE para os tratamentos como a cirurgia tiveram HR de 0,208 (IC 95% 0,077-0,561, $p=0,002$). A combinação de cirurgia e radioterapia teve HR de 0,196 (IC 95% 0,069-0,554, $p=0,002$) foi associado ao ganho de SE.

No estágio clínico IV tratamentos como cirurgia (HR= 0,432, IC 95% 0,320-0,584, $p=0,0001$), radioterapia (HR = 0,508, IC 95% 0,352-0,733, $p=0,0001$), a

combinação de cirurgia e radioterapia (HR = 0,300, IC 95% 0,212-0,426, p=0,0001), a combinação de cirurgia, radioterapia, quimioterapia e hormonioterapia (HR= 0,716, IC 95% 0,515-0,995, p=0,047) e outros tratamentos (HR = 0,573, IC 95% 0,42-0,767, p=0,0001) foram associados a melhores prognósticos de SG.

4. DISCUSSÃO

Pacientes com idade acima de 60 anos foram associados a menor SG e SE, e tiveram pior prognóstico em comparação com 40-49 anos. Esses resultados estão de acordo com estudos anteriores, que demonstram que a idade avançada é um fator de risco para ter câncer de próstata [12, 15].

O nível de escolaridade mostrou significância na progressão do câncer de próstata, e menor nível de escolaridade foi associado a pior prognóstico. Pacientes com baixa escolaridade procuram os serviços de saúde tardiamente, realizando exames quando já apresentam sintomas ou estão em estágio avançado da doença. Isso pode ocorrer devido ao baixo perfil socioeconômico associado à falta de acesso à informação. Em contrapartida, os indivíduos com nível de escolaridade superior. As pessoas com maior escolaridade são mais propensas a serem rastreadas rotineiramente, favorecendo o diagnóstico precoce da doença [16]. Esses resultados estão de acordo com estudos anteriores que mostraram que menor escolaridade piora o prognóstico [17,18]. A falta de educação pode afetar o acesso e a capacidade de entender as clínicas de informação e na tomada de decisões que são estabelecidas pelos médicos [19].

PSA >10 e <20 ng mL⁻¹ e escore de Gleason > 8, associaram-se a pior prognóstico. O estudo mostrou que pacientes que apresentavam altos níveis de PSA, apresentam menor SG e SE, o que pode sugerir que o câncer já está disseminado em outras partes do corpo. Um estudo de Karlsen et al [20] mostrou níveis de PSA e que o

escore de Gleason entre 8-10 estava associado a um tumor muito agressivo, com capacidade de se espalhar para outras partes do corpo.

O escore de Gleason ≥ 8 , está relacionado aos estágios clínicos III e IV, além de serem pacientes que tiveram recidiva regional ou metastática, foram associados a pior prognóstico. Esses resultados estão de acordo com um estudo de Jang et al [21], que os escores de Gleason maiores que 9, foram associados a pior prognóstico, com valores de Hazard Ratio (HR) de 2,237 (1,846 - 2,711) mostrando que tem mau prognóstico. Um estudo de Wu et al [22] mostrou que a pontuação de Gleason de 6 estava associada a câncer de próstata não agressivo e doença não disseminada.

Os pacientes nos estágios clínicos III e IV tiveram SG e SE menores também. Os níveis de estadiamento, assim como escore de Gleason e níveis muito elevados de PSA, evidenciam o espalhamento do tumor em diferentes partes do corpo (metástase), constituindo a maior causa de morte por câncer de próstata. Os estádios clínicos I e II são considerados estágios iniciais do tumor, onde há melhora dos fatores prognósticos, pois não há envolvimento dos linfonodos e outras partes do corpo [12]. Assim como recidivas regionais e metastáticas são associadas a pior prognóstico com menos tempo de vida.

A cirurgia representou um ganho de SG e SE frente a radioterapia. A cirurgia e a radioterapia utilizadas isoladamente constituem os tratamentos de primeira escolha para o câncer de próstata nos estágios clínicos I e II [14, 23]. Resultados semelhantes aos nossos foram obtidos de um estudo retrospectivo realizado por Wu et al [22], que investigou fatores prognósticos e características clínicas patológicas, com tratamento de radiação.

5. CONCLUSÃO

Neste estudo foi possível verificar que faixa etária, PSA, escore de Gleason, estágio clínico, recidiva regional e metástase foram fatores que influenciaram na SG e SE. No geral o estudo mostrou que pacientes tratados apenas com cirurgia e radioterapia, tiveram fatores prognósticos promissores na maioria dos estágios clínicos e a combinação de cirurgia e radioterapia foram os tratamentos que representaram ganho de sobrevida global e específica em todos os estágios clínicos. O menor nível educacional impactou nas menores taxas de sobrevida global e específica dos pacientes.

REFERÊNCIAS

- [1] FERLAY, J., COLOMBET, M., SOERJOMATARAM, I., et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. **European Journal of Cancer**, 103, 356–387, 2018.
- [2] CULP, M. B. B. et al. Recent Global Patterns in Prostate Cancer Incidence and Mortality Rates. **European Urology**, v. 77, n. 1, p. 38–52, 2020.
- [3] SIEGEL, R. L.; MILLER, K. D.; JEMAL, A. Cancer statistics, 2019. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 69, n. 1, p. 7–34, 2019.
- [4] INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER - MINISTÉRIO DA SAÚDE (INCA-MS). Estimativa 2018: Incidência do Câncer no Brasil. Coordenação de Prevenção e Vigilância, p. 128, Rio de Janeiro, 2017. Disponível em: <<http://www1.inca.gov.br/estimativa/2018/estimativa-2018.pdf>>. Acesso em: 28 de janeiro de 2023.
- [5] MEDHIN, L. B. et al. Incidence of prostate cancer in Eritrea: Data from the National Health Laboratory, Orotta Referral Hospital and Sembel Hospital 2011- 2018. **PLoS ONE**, v. 15, n. 4, p. 1–11, 2020.
- [6] BRAY, F. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 68, n. 6, p. 394–424, 2018.
- [7] KIMURA, T.; EGAWA, S. Epidemiology of prostate cancer in Asian countries. **International Journal of Urology**, v. 25, n. 6, p. 524–531, 2018.

- [8] INAMURA, K. Prostatic cancers: Understanding their molecular pathology and the 2016 WHO classification. **Oncotarget**, v. 9, n. 18, p. 14723–14737, 2018.
- [9] BAIG, F. A. et al. Ductal and acinar adenocarcinoma of prostate: Morphological and immunohistochemical characterization. **Oman Medical Journal**, v. 30, n. 3, p. 162–166, 2015.
- [10] FINE, S. W. Variants and unusual patterns of prostate cancer: Clinicopathologic and differential diagnostic considerations. **Advances in Anatomic Pathology**, v. 19, n. 4, p. 204–216, 2012.
- [11] KNIPPER, S. et al. Contemporary Comparison of Clinicopathologic Characteristics and Survival Outcomes of Prostate Ductal Carcinoma and Acinar Adenocarcinoma : A Population-Based Study. **Clinical Genitourinary Cancer**, v. 17, n. 3, p. 231- 237.e2, 2019.
- [12] MOTTET, N. et al. EAU-ESUR-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer/ Guias Europeas. **European Association of Urology 2018**, p. 1–145, 2018.
- [13] SHORT, E.; WARREN, A. Y.; VARMA, M. Gleason grading of prostate cancer: a pragmatic approach. **Diagnostic Histopathology**, v. 25, n. 10, p. 371–378, 2019..
- [14] TESTA, U.; CASTELLI, G.; PELOSI, E. Cellular and Molecular Mechanisms Underlying Prostate Cancer Development : Therapeutic Implications. 2019.
- [15] HEIDENREICH, A. et al. Guidelines on prostate cancer full text print of the PCA guide-lines for the most recent information and recommendations). **Eur Urol**, v. 40, n. 2, p. 68–80, 2001.
- [16] ZARE, M. et al. The effect of health belief model-based education on knowledge and prostate cancer screening behaviors: A randomized controlled trial. **International Journal of Community Based Nursing and Midwifery**, v. 4, n. 1, p. 57–68, 2016.
- [17] ROBINSON, D. et al. Prostate Cancer Death After Radiotherapy or Radical Prostatectomy : A Nationwide Population-based Observational Study. v. 3, 2017.
- SEIPEL, A. H. et al. Genetic profile of ductal adenocarcinoma of the prostate. **Human Pathology**, v. 69, p. 1–7, 2017.
- [18] FRIBERG, A. S. et al. Educational level and the risk of depression after prostate cancer. **Acta Oncologica**, v. 58, n. 5, p. 722–729, 2019. Disponível em:
- [19] KANE, C. J. et al. Impact of patient educational level on treatment for patients with prostate cancer: Data from CaPSURE. **Urology**, v. 62, n. 6, p. 1035–1039, 2003.
- [20] KARLSEN, R. V., et al. PSA testing without clinical indication for prostate cancer in relation to socio-demographic and clinical characteristics in the Danish Diet, Cancer

and Health Study. **Acta Oncol.** 52(8):1609-14, 2013.

[21] JANG, W. S. et al. Prognostic significance of the proportion of ductal component in ductal adenocarcinoma of the prostate. **The Journal of Urology**, 2017.

[22] WU, Y. P. et al. Prognostic values of clinicopathological characteristics and survival outcomes in prostate infiltrating ductal carcinoma: A population-based study. **Oncotarget**, v. 8, n. 17, p. 29048–29055, 2017.

[23] WALLIS, C. J. D. et al. Surgery Versus Radiotherapy for Clinically-localized Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. **European Urology**, v. 70, n. 1, p. 21–30, 2016.