

## Câncer de Próstata: Fatores Prognósticos

*Autoria: Sociedade Brasileira de Urologia*

---

**Elaboração Final:** 24 de junho de 2006

**Participantes:** Corrêa LA, Bendhack ML, Souza AAO,  
Sabaneeff J

---

---

*O Projeto Diretrizes, iniciativa conjunta da Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.*

## **DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA:**

Revisão da literatura.

## **GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:**

**A:** Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.

**B:** Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.

**C:** Relatos de casos (estudos não controlados).

**D:** Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

## **OBJETIVO:**

Descrever os principais fatores prognósticos envolvidos no câncer de próstata.

## **CONFLITO DE INTERESSE:**

Nenhum conflito de interesse declarado.

## INTRODUÇÃO

A abordagem da doença neoplásica exige do profissional médico o conhecimento das diversas variáveis que possam estar envolvidas na história evolutiva dos tumores. A predição, ainda que estimada, de sobrevida e tempo livre de doença é, talvez, o primeiro questionamento do paciente face ao conhecimento do seu diagnóstico.

A implicação da análise prognóstica nas neoplasias, entretanto, não se limita evidentemente a responder a este questionamento. Muito mais do que isso, é essencial na definição de protocolos e na indicação ou na contra-indicação das modalidades terapêuticas e no acompanhamento e avaliação de sua efetividade.

No câncer prostático, classicamente, três fatores são de fundamental importância no prognóstico da doença: o estadiamento, o grau histológico e o antígeno prostático específico (PSA). Há fatores adicionais que sabidamente podem influenciar a evolução da mesma. Diversas outras variáveis clínicas, patológicas e biomoleculares estão em estudo e podem se tornar, de forma isolada ou conjunta, adjuvantes na construção de modelos prognósticos. Entretanto, o real benefício do emprego de muitas destas variáveis específicas nesta doença pode ser questionado<sup>1</sup>(D).

## AVALIAÇÃO PROGNÓSTICA NO CÂNCER LOCALIZADO

Em relação à sua relevância, os fatores prognósticos têm sido divididos em três grupos distintos: essenciais, adicionais e promissores<sup>2</sup>(B).

### ESSENCIAIS

Estes fatores são fundamentais para a tomada de decisão em relação ao tratamento<sup>2</sup>(B). Três deles são atualmente considerados essenciais na avaliação prognóstica da doença: o estadiamento, o grau histológico e o PSA<sup>3,4</sup>(D). A combinação destas três variáveis determina uma melhor capacidade de prognóstico do que a análise de qualquer uma delas isoladamente<sup>5</sup>(B).

## Estadia mento

A extensão anatômica do tumor é o fator de prognóstico mais importante e mais amplamente utilizado. A classificação TNM<sup>6</sup>(D) é aceita internacionalmente para descrever e comparar padrões de apresentação da doença, impacto do rastreamento e acesso ao tratamento.

Para o exame da glândula prostática são ainda utilizados:

- O exame digital (EDP): a sensibilidade de predizer doença restrita ao órgão é de cerca de 50% e a especificidade é de 80%<sup>5</sup>(B);
- A ultra-sonografia transretal da próstata (USTR): o seu valor isolado não é maior que o exame digital da próstata, com valor preditivo de aproximadamente 50%<sup>7</sup>(D).

## PSA

O PSA é marcador tecidual, porém não tumor específico. Suas sensibilidade e especificidade não permitem a utilização do mesmo como método isolado.

Entretanto, na avaliação da doença primária existem algumas informações que o valor de PSA pode fornecer:

- Teor < 4 ng/ml: há 80% de probabilidade da doença estar restrita ao órgão (análise de peças de prostatectomia radical)<sup>8</sup>(D);
- Teor < 10 ng/ml: cintilografia óssea e tomografia computadorizada da pelve são, na avaliação de rotina, provavelmente desnecessárias devido ao baixo risco de metástases à distância<sup>8</sup>(D);
- Teor > 10 ng/ml: o risco de extensão extracapsular é acima de 60%<sup>8</sup>(D);
- Teor > 50 ng/ml: risco altamente significativo de doença metastática à distância<sup>8</sup>(D).

Por outro lado, a concentração sérica de PSA é utilizada na monitorização do tratamento. Assim:

- Se a taxa de PSA não desce a nível indetectável após prostatectomia radical, ou aumenta a despeito da radioterapia ou da crioterapia realizadas, ou se aumenta dentro do primeiro ano após a realização de qualquer tratamento local ou se, ainda, dobra de valor em menos de seis meses, provavelmente o paciente apresenta metástase à distância<sup>9</sup>(B);
- Nível detectável de PSA após prostatectomia radical está associado com recorrência da doença em muitos pacientes, sendo que o intervalo médio entre a recorrência do PSA e a morte por câncer situa-se entre 5 e 12 anos, dependendo do escore de Gleason<sup>9</sup>(B);
- Após radioterapia, o nível de PSA diminui e o nadir é atingido, em média, após 17 meses. Pacientes que apresentam valor abaixo de 0,5 ng/ml ou taxa indetectável por pelo menos 5 anos, provavelmente, não apresentarão falha do tratamento efetuado<sup>10</sup>(D);
- Após radioterapia, três aumentos consecutivos do PSA, acima do nadir, estão associados à falha do tratamento<sup>8</sup>(D);
- No caso de doença avançada, o PSA é, provavelmente, o melhor marcador da eficácia do tratamento, sendo que aumento secundário do PSA é preditivo de falência do tratamento hormonal de 1ª linha<sup>10</sup>(D);
- Em pacientes com doença metastática, que recebem deprivação androgênica, o nível do PSA deve baixar, e tanto o nadir quanto o percentual de declínio aos 3 e 6 meses podem traçar um prognóstico evolutivo da doença e, assim, nos pacientes cujo teor de PSA é indetectável e naqueles cujo PSA diminui 90% ou mais, aos 3 e 6 meses após o início do tratamento,

experimentarão muito provavelmente uma sobrevida prolongada<sup>10</sup>(D);

- Métodos de biologia molecular, como RT-PCR (reação em cadeia da polimerase e transcriptase reversa), para PSA no sangue periférico com resultado positivo, sugere a presença de células prostáticas (o RNA mensageiro para PSA é prostático-específico), porém o significado deste achado em pacientes submetidos à prostatectomia radical necessita ainda maior comprovação científica acerca do seu real valor clínico<sup>11</sup>(D).

## Escore de Gleason

O escore de Gleason correlaciona-se com a extensão da doença, particularmente com o risco de acometimento extraprostático, assumindo valor prognóstico independente<sup>12</sup>(B). Considera-se que tumores com escore de Gleason igual ou maior que 7 são biologicamente agressivos, com escore de 5 ou 6 são tumores com agressividade intermediária, e tumores com escore situado entre 2 e 4 têm agressividade biologicamente menor<sup>8</sup>(D).

## Combinação de Fatores Essenciais

Tem-se procurado associar as características histológicas do tumor como o grau de Gleason a um importante número de variáveis prognósticas (volume tumoral, estadiamento patológico, zona prostática de origem, presença de metástases nos linfonodos e margens cirúrgicas)<sup>13</sup>(B). A partir do escore de Gleason, do valor de PSA, do estadiamento clínico e patológico, além do seguimento de grande número de homens submetidos a prostatectomia radical, construiu-se tabelas prevendo as probabilidades de sobrevida quando o tumor está restrito ao órgão ou compromete a cápsula prostática, vesículas seminais e linfonodos pélvicos<sup>8</sup>(D).

## ADICIONAIS

Os fatores prognósticos adicionais permitem refinamentos na análise dos resultados, porém não são normalmente utilizados no processo de seleção do tratamento<sup>2</sup>(B).

### Exames histológicos mais detalhados

Ajudam na precisão do prognóstico e incluem o número de fragmentos de biópsias positivas, a porcentagem de tumor na biópsia e os índices de proliferação tumoral, tais como porcentagem das células em fase S, expressão de Ki-67 ou de antígenos MiB-1 e PCNA<sup>14</sup>(B).

### Volume Tumoral

O volume do câncer prostático é fator importante que se correlaciona com o prognóstico e também com o grau histológico. Entretanto, os tumores não precisam atingir grandes volumes ou altos graus histológicos antes de se tornarem localmente invasivos<sup>13</sup>(B). Embora este volume possa ser uma variável importante no prognóstico, há tumores que podem evoluir rapidamente a partir de pequenas alterações histológicas e outros que podem se tornar agressivos após muitos anos, atingindo grandes volumes, perdendo então sua relativa “benignidade”<sup>13</sup>(B).

## PROMISSORES

Estes fatores prognósticos representam, no momento, uma nova forma de entender a biologia tumoral, porém ainda apresentam evidências incompletas para serem considerados variáveis independentes. Eles não são comumente utilizados no presente, mas poderão ter aplicações num futuro próximo<sup>1</sup>(D).

- Expressão de HER-2/neu – A proteína HER-2/neu é homóloga ao receptor do fator de crescimento epitelial, tendo um gene que a codifica e que está localizado no cromossomo 17q. O aumento da sua expressão varia de 20% a 29% em pacientes submetidos a prostatectomia radical e alcança de 67% a 85% em pacientes previamente tratados com ablação androgênica<sup>14,15</sup>(B).
- PCR para células expressando antígenos de membrana prostático-específicos (PSMA) – Pode auxiliar a detectar a presença de células circulantes no sangue periférico. O PSMA é uma proteína, composta por 750 aminoácidos, com peso molecular de 100 kDa e que está presente na superfície de células epiteliais da próstata. A sua expressão encontra-se aumentada em associação com o câncer da próstata e nos vasos sanguíneos de muitos tumores sólidos<sup>16</sup>(D).
- p53 - O gene responsável pela proteína p53 está localizado no braço curto do cromossomo 17. As alterações nesta proteína seriam um fator de previsão de recorrência tumoral que ocorrem num percentual de 3% a 79% dos casos de tumores prostáticos<sup>17,18</sup>(C)<sup>19</sup>(D).
- Bcl-2 – Esta proteína inibe a apoptose. O gene responsável pela sua expressão está localizado no cromossomo 18. A limitação do seu uso é devida ao seu baixo nível de expressão nos tumores prostáticos.
- p21 – O gene p21WAF1/CIP1 codifica uma proteína quinase cuja expressão é regulada por p53. Mutações em p53 levam a mudanças em p21, resultando em crescimento descontrolado. Há evidência suficiente que o p21 desempenha um importante papel na progressão do câncer de próstata, pelo menos nos homens tratados com ablação androgênica ou prostatectomia radical<sup>20</sup>(B)<sup>21</sup>(C).
- p27 - Este gene codifica a proteína que inibe a proliferação celular na fase G1 da mitose<sup>20</sup>(B). Vários estudos sugerem que o decréscimo de p27 desempenha um papel significativo na progressão do câncer de próstata<sup>22-24</sup>(B).
- Expressão do gen EZH2 – É um marcador tecidual expresso em câncer de próstata metastático refratário a hormônio. A sua expressão desregulada pode estar envolvida na progressão do câncer, sendo um marcador que distingue tumores indolentes daqueles com risco letal de progressão<sup>25</sup>(C).
- Gen P504S - Sensível e específico para carcinoma de próstata. A detecção imunohistoquímica do produto deste gene pode ser obtida em tecidos fixados. É um marcador com potencial utilidade em pacientes tratados por hormônios e por radioterapia.
- CD44 - É uma molécula de adesão da superfície celular que desempenha importante papel em vários fenômenos biológicos. O gene CD44 está localizado em 11p13. O decréscimo de mRNA e da expressão do CD44 têm sido associados ao comportamento agressivo e metastático em vários tumores, como pulmão, ovário e próstata<sup>26</sup>(B).
- E-caderina - É molécula de adesão celular cuja perda de expressão pode ser o evento principal no caráter invasivo de muitos tumores epiteliais<sup>27</sup>(D). Há evidências que apontam esta molécula como importante determinante do potencial metastático e que pode prever a progressão tumoral após o tratamento definitivo do câncer da próstata.
- Kalicreína 2 – É especificamente produzida pelas células epiteliais prostáticas. Ela é altamente expressa em tumores de alto grau.
- IGF proteínas – IGF-I (*Insulin Growth Factor-1*) e IGFBP-3 (*Insulin Growth Factor Binding Protein-3*) têm mostrado exercer

um potente efeito mitogênico na maioria das células e estão intimamente envolvidas no desenvolvimento e diferenciação da próstata<sup>28</sup>(D). Os níveis de IGFBP-3 estão significativamente mais baixos na população americana de origem africana, quando comparados com os níveis dos de origem caucasiana<sup>29</sup>(B).

- **Angiogênese tumoral** – A indução da angiogênese é um passo necessário no desenvolvimento do câncer prostático. A densidade de microvasos (MVD) é utilizada para medir a angiogênese com imuno-histoquímica pela marcação de espécimes com anticorpos endotélio-específicos (anti-CD31, anti-CD34, antifator 8). MVD poderia fornecer informação independente em relação à progressão tumoral<sup>30</sup>(D).
- **Diferenciação neuroendócrina** – Provavelmente desempenha algum papel na progressão do câncer de próstata, porém atualmente as evidências são insuficientes para caracterizar seu significado clínico.

## **AValiação PROGNÓSTICA NO CâNCER AVANÇADO**

Alguns fatores já estudados em outras doenças neoplásicas parecem apresentar potencial preditivo no prognóstico do câncer prostático. Dentre estes, os mais estudados são o índice de Karnofsky, hemoglobina, fosfatase alcalina e desidrogenase láctica (LDH).

Estes fatores parecem ser mais úteis na doença avançada. Nestes pacientes, o índice de Karnofsky, a hemoglobina, a fosfatase alcalina, a albumina e a LDH estão associados à sobrevida global, enquanto a idade e o PSA não apresentaram relação estatisticamente significativa.

Índices de doença mais avançada, tais como baixa performance (Karnofsky), níveis elevados de LDH e fosfatase alcalina, anemia e hiperalbuminemia, estão associados a um pior prognóstico nos pacientes. Nos estudos para a construção de nomogramas, embora a idade avançada possa representar melhor prognóstico, a diferença entre indivíduos entre 40 e 85 anos, em termos de sobrevida, foi pequena (20 pontos). Em contraste, a diferença de performance-status de 60% (sintomáticos) para 90% (assintomáticos) foi de 45 pontos.

A anemia pode representar doença avançada, ação de tratamentos prévios (hormônios, quimioterapia, radioterapia), ou o estado nutricional do paciente.

Marcadores de lise tumoral, como LDH e fosfatase alcalina, foram preditivos do prognóstico em diversas séries. Entretanto, é interessante lembrar que a fosfatase alcalina teve pouco impacto na análise de sobrevida, o que pode refletir o fato de que ela está envolvida na remodelação óssea, seja na lise ou na cicatrização, não refletindo necessariamente progressão da doença.

Quanto ao PSA, níveis elevados foram estudados e parecem ter ação protetora, uma vez que sua ação proteolítica pode apresentar papel inibidor da angiogênese. Nos estudos citados para construção de nomogramas, a diferença de PSA de 0 para 100 representou uma diferença de apenas oito pontos, o que é muito pouco significativo.

Em relação à albumina, desconhece-se a explicação biológica, mas estudos demonstram que valores acima de 4,2 g/dl estão associados a pior prognóstico.

## NOMOGRAMAS

Nomogramas são instrumentos utilizados para prever a evolução da doença, usando parâmetros clínicos específicos. Usam algoritmos que incorporam diversas variáveis, que possibilitam calcular uma probabilidade prognóstica, que é importante no aconselhamento do paciente e na seleção de tratamento que ofereça a melhor perspectiva para a cura. Para pacientes que já foram submetidos a um tratamento, os nomogramas permitem prognosticar a probabilidade de permanecerem livres da progressão da doença, e naqueles que forem identificados como de altos riscos de progressão, os nomogramas podem orientar o médico na implementação de terapia adjuvante<sup>31,32</sup>(B)<sup>33</sup>(C)<sup>30,34</sup>(D).

Os diversos fatores apresentados podem representar diferentes graus de importância no prognóstico da doença. Algumas variáveis importantes devem ser levadas em considera-

ção, o que torna a real utilização combinada de todos os índices de prognóstico impraticável clinicamente, sem que se recorra a protocolos em que todas as variáveis possam ser organizadas de acordo com características de cada grupo de pacientes. Assim, diversos nomogramas foram estudados e validados de acordo com o perfil do doente em estudo, o que facilita a análise prognóstica.

Todavia, alguns cuidados devem ser observados: primeiramente, os nomogramas em geral são desenvolvidos em estruturas acadêmicas de grande porte, onde os pacientes são diagnosticados, tratados e acompanhados de maneira sabidamente diferente de outras instituições comuns. Em segundo lugar, os nomogramas não devem ser utilizados para definir isoladamente a forma de tratamento, uma vez que refletem estatísticas de grandes grupos. Os pacientes apresentam características, indicações e contra-indicações que somente análise individualizada pode definir.



## REFERÊNCIAS

1. Altman DG. Systematic reviews of evaluations of prognostic variables. *BMJ* 2001;323:224-8.
2. Potter SR, Horniger W, Tinzl M, Bartsch G, Partin AW. Age, prostate-specific antigen, and digital rectal examination as determinants of the probability of having prostate cancer. *Urology* 2001;57:1100-4.
3. Bahnson RR, Hanks GE, Huben RP, Kantoff P, Kozlowski JM, Kuettel M, et al. NCCN Practice Guidelines for Prostate Cancer. *Oncology (Huntingt)* 2000; 14:111-9.
4. Chatelard PP; Groupe De Travail Du. Standards, options and recommendations for the management of prostate cancer: therapeutic decision criteria. *Bull Cancer* 2002;89:619-34.
5. Partin AW, Kattan MW, Subong EN, Walsh PC, Wojno KJ, Oesterling JE, et al. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update. *JAMA* 1997;277:1445-51.
6. Sobin LH, Fleming ID. TNM Classification of Malignant Tumors, fifth edition (1997). Union Internationale Contre le Cancer and the American Joint Committee on Cancer. *Cancer* 1997;80:1803-4.
7. Hamdy FC. Prognostic and predictive factors in prostate cancer. *Cancer Treat Rev* 2001;27:143-51.
8. Polascik TJ, Oesterling JE, Partin AW. Prostate specific antigen: a decade of discovery-what we have learned and where we are going. *J Urol* 1999;162:293-306.
9. Koch MO, Foster RS, Bell B, Beck S, Cheng L, Parekh D, et al. Characterization and predictors of prostate specific antigen progression rates after radical retropubic prostatectomy. *J Urol* 2000;164(3 Pt 1):749-53.
10. Prostate-specific antigen (PSA) best practice policy. American Urological Association (AUA). *Oncology (Huntingt)* 2000;14:267-72, 277-8, 280 passim.
11. Su SL, Boynton AL, Holmes EH, Elgamal AA, Murphy GP. Detection of extraprostatic prostate cells utilizing reverse transcription-polymerase chain reaction. *Semin Surg Oncol* 2000;18:17-28.
12. Rubin MA, Dunn R, Kambham N, Misick CP, O'Toole KM. Should a Gleason score be assigned to a minute focus of carcinoma on prostate biopsy? *Am J Surg Pathol* 2000;24:1634-40.
13. Partin AW, Carter HB, Chan DW, Epstein JI, Oesterling JE, Rock RC, et al. Prostate specific antigen in the staging of localized prostate cancer: influence of tumor differentiation, tumor volume and benign hyperplasia. *J Urol* 1990;143:747-52.
14. Osman I, Scher HI, Drobnjak M, Verbel D, Morris M, Agus D, et al. HER-2/neu (p185neu) protein expression in the natural or treated history of prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2001;7:2643-7.

15. Shi Y, Brands FH, Chatterjee S, Feng AC, Groshen S, Schewe J, et al. Her-2/neu expression in prostate cancer: high level of expression associated with exposure to hormone therapy and androgen independent disease. *J Urol* 2001; 166:1514-9.
16. Schmidt B, Bendhack ML, Ackermann R, Schmitz-Dräger BJ. Special aspects of PSMA and PSA RT-PCR for the detection of disseminated prostate cells. In: Wirth M, Altwein JE, Schmitz-Dräger BJ, Kuptz S, eds. *Molecular biology of prostate cancer*. Berlin: Water de Gruyter;1998. p.161-7.
17. Van Veldhuizen PJ, Sadasivan R, Garcia F, Austenfeld MS, Stephens RL. Mutant p53 expression in prostate carcinoma. *Prostate* 1993;22:23-30.
18. Voeller HJ, Sugars LY, Pretlow T, Gelmann EP. p53 oncogene mutations in human prostate cancer specimens. *J Urol* 1994; 151:492-5.
19. Harrington KJ, Spitzweg C, Bateman AR, Morris JC, Vile RG. Gene therapy for prostate cancer: current status and future prospects. *J Urol* 2001;166:1220-33.
20. Omar EA, Behloul H, Chevalier S, Aprikian AG. Relationship of p21(WAF-I) protein expression with prognosis in advanced prostate cancer treated by androgen ablation. *Prostate* 2001;49:191-9.
21. Aaltomaa S, Lipponen P, Eskelinen M, Ala-Opas M, Kosma VM. Prognostic value and expression of p21(waf1/cip1) protein in prostate cancer. *Prostate* 1999;39:8-15.
22. Kuczyk M, Machtens S. Predictive value of decreased p27 Kip1 protein expression for the recurrence-free and long-term survival of prostate cancer patients. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 1999;2(S3):S17.
23. Vis AN, Noordzij MA, Fitoz K, Wildhagen MF, Schroder FH, van der Kwast TH. Prognostic value of cell cycle proteins p27 (kip1) and MIB-1, and the cell adhesion protein CD44s in surgically treated patients with prostate cancer. *J Urol* 2000; 164:2156-61.
24. Yang RM, Naitoh J, Murphy M, Wang HJ, Phillipson J, deKernion JB, et al. Low p27 expression predicts poor disease-free survival in patients with prostate cancer. *J Urol* 1998;159:941-5.
25. Tavtigian SV, Simard J, Teng DH, Abtin V, Baumgard M, Beck A, et al. A candidate prostate cancer susceptibility gene at chromosome 17p. *Nat Genet* 2001; 27:172-80.
26. Kallakury BV, Yang F, Figge J, Smith KE, Kausik SJ, Tacy NJ, et al. Decreased levels of CD44 protein and mRNA in prostate carcinoma. Correlation with tumor grade and ploidy. *Cancer* 1996;78:1461-9.
27. Shiozaki H, Oka H, Inoue M, Tamura S, Monden M. E-cadherin mediated adhesion system in cancer cells. *Cancer* 1996;77(8 Suppl):1605-13.
28. Ruan W, Powell-Braxton L, Kopchick JJ, Kleinberg DL. Evidence that insulin-like growth factor I and growth hormone are required for prostate gland development. *Endocrinology* 1999;140:1984-9.

29. Winter DL, Hanlon AL, Raysor SL, Watkins-Bruner D, Pinover WH, Hanks GE, et al. Plasma levels of IGF-1, IGF-2, and IGFBP-3 in white and African-American men at increased risk of prostate cancer. *Urology* 2001;58:614-8.
30. Ross JS, Sheehan CE, Dolen EM, Kallakury BV. Morphologic and molecular prognostic markers in prostate cancer. *Adv Anat Pathol* 2002;9:115-28.
31. Kattan MW, Zelefsky MJ, Kupelian PA, Cho D, Scardino PT, Fuks Z, et al. Pretreatment nomogram that predicts 5-year probability of metastasis following three-dimensional conformal radiation therapy for localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:4568-71.
32. Smaletz O, Scher HI, Small EJ, Verbel DA, McMillan A, Regan K, et al. Nomogram for overall survival of patients with progressive metastatic prostate cancer after castration. *J Clin Oncol* 2002;20:3972-82.
33. Graefen M, Karakiewicz PI, Cagiannos I, Quinn DI, Henshall SM, Grygiel JJ, et al. International validation of a preoperative nomogram for prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2002;20:3206-12.
34. Diblasio CJ, Kattan MW. Use of nomograms to predict the risk of disease recurrence after definitive local therapy for prostate cancer. *Urology* 2003;62 (Suppl 1):9-18.