

Tratamento da Recidiva Bioquímica do Câncer de Próstata

Francisco F.H. Bretas*, Renato Beluco Corradi Fonseca.

ABSTRACT

The main curative treatment options for localized and locally advanced prostate cancer are radical prostatectomy (RP) and radiotherapy (RT), in its various forms (conformational, Intensity modulated radiation therapy (IMRT) and brachytherapy).

Nevertheless, from 27% to 53% of these patients will eventually develop a biochemical relapse. The correct definition of a biochemical recurrence, and the understanding of the natural history of the disease after those treatments, are fundamental for the correct management of recurrent cases. The PSA doubling time measured in months, and the Gleason score, seem to be the main predictors of outcome, at this stage. In addition to more traditional imaging exams such as computed tomography, magnetic resonance, positron emission tomography (FDG-PET / CT) and bone scintigraphy, Choline PET-CT and PSMA-PET / CT have been added to the armamentarium in recent years.

Salvage radiotherapy with or without hormonal therapy, or an extended pelvic or retroperitoneal lymphadenectomy, are viable options for the recurrent prostate cancer after surgery. A complete surgical removal of the gland may be an option for definitive treatment for the post-radiotherapy recurrence scenario.

The correct understanding of the whole situation should be part of the routine of the uro-oncologist, to better manage their cases, and this work seeks to address these and various other aspects of relevance at this stage of the disease.

INFORMAÇÕES

Correspondência*:

Rua Tomaz Gonzaga 832
Lourdes - Belo Horizonte, MG
CEP: 30180-140 - Brazil
Tel: (31) 3335-7349

Palavras-Chave:

Neoplasia, Cancer, Prostate,
Recurrence, Prostatectomy,
Radiotherapy, Hormone Therapy.

INTRODUÇÃO

As principais opções de tratamento curativo do câncer de próstata localizado e localmente avançado são a prostatectomia radical (PR) e radioterapia (RT), em suas várias formas (conformacional, radioterapia de intensidade modulada -IMRT-, e braquiterapia). Porém, todas as terapias apresentam um risco significativo de falha no controle da doença, e 27% a 53% de todos os pacientes submetidos a algum destes tratamentos desenvolverão uma recidiva bioquímica (RB), ou seja, elevação posterior do antígeno prostático específico (PSA).⁽¹⁾

Apesar de a elevação do PSA preceder o desenvolvimento de metástases e mortalidade relacionada ao câncer de próstata, a história natural da RB pode ser longa. Sendo assim, alguns pacientes podem não ser beneficiados por realizar tratamento nesta fase da doença. Logo, o médico assistente enfrenta um dilema entre retardar o aparecimento de metástases e óbitos relacionadas à doença, e tratar uma alteração em exame (PSA) que pode não vir a afetar a sobrevida e qualidade de vida de alguns pacientes. A melhor conduta em casos de RB do câncer

de próstata, não metastáticos, virgens de tratamento hormonal, permanece ainda motivo de debate, na falta de estudos prospectivos randomizados. As recomendações de tratamentos em todos os casos de RB devem ser discutidas, e o paciente informado sobre os riscos e benefícios relacionados a cada conduta.

DEFINIÇÃO DE RECIDIVA BIOQUÍMICA

O nível de PSA que define falha no tratamento difere entre os pacientes submetidos a PR e RT. Nos pacientes prostatectomizados, o PSA medido no mínimo 6 semanas após a cirurgia deve ser indetectável (0,01 ng/ml). A recorrência é definida por 2 valores de PSA, consecutivos, maiores que 0,2 ng/mL.⁽²⁾

Após a RT, o consenso da conferência da Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) e American Society for Radiation Oncology (ASTRO) define a recorrência como sendo um aumento maior ou igual a 2 ng/mL do nadir do PSA (menor valor atingido pelo PSA após a RT). A acurácia desse limite é maior que 80%, e é independente do valor do nadir.⁽³⁾

A tabela 1 indica os principais fatores prognósticos adversos relacionados a recidiva bioquímica nos pacientes tratados de câncer de próstata.

TABELA 1 – Fatores prognósticos adversos de recidiva.

Estágio do tumor (TNM)	presença de invasão extraprostática (T3,T4)
	margens cirúrgicas positivas
	presença de invasão de vesículas seminais (T3b)
	acometimento linfonodal (N1-2)
PSA	valor pré-tratamento \geq 20ng/ml
Score de Gleason	\geq 8

HISTÓRIA NATURAL DA RECIDIVA BIOQUÍMICA

Pós-PR

Pacientes submetidos a PR, e que não se submetam a qualquer tratamento após a RB até o desenvolvimento de metástases, terão um tempo médio de sobrevida livre de metástases (SLM) de cerca de 10 anos, e até o óbito, um tempo médio de cerca de mais 5 anos. Apenas 2 fatores parecem influenciar a SLM: o tempo de duplicação do PSA (TDPSA)

medido em meses, após sua elevação inicial (TDPSA < 3 meses; 3-8, 9 meses; 9-14, 9 meses; > 15 meses), e o escore de Gleason (\leq 6 vs 7 vs \geq 8). Existem nomogramas específicos para cálculo do TDPSA que podem ser acessados via internet (<http://nomograms.mskcc.org/Prostate/PsaDoublingTime.aspx>). Pacientes com maior risco de evolução do câncer de próstata e desenvolvimento de metástases são aqueles com o TDPSA menor que 3 meses, invasão de vesículas seminais (estadio patológico pT3b), e escore de Gleason da peça cirúrgica \geq 8⁽⁴⁾. Outro fator de risco aceito em alguns trabalhos é o intervalo de tempo entre a cirurgia e a recorrência bioquímica menor que 3 anos. Estes pacientes apresentam uma chance muito maior de desenvolver metástases e de óbito pelo câncer de próstata, e portanto, necessitam de tratamento de resgate precoce.

Um trabalho retrospectivo analisou 2.426 homens com RB pós-PR (seguimento médio de 11,5 anos pós-cirurgia e 6,6 anos pós-RB), que não receberam terapia neoadjuvante ou adjuvante. Em análise multivariada, o tempo decorrido entre a PR e a RB não foi estatisticamente significativo com relação a progressão sistêmica ($p=0,5$) ou sobrevida câncer específica (SCE) ($p=0,8$). A mortalidade câncer-específica foi de cerca de 10% nos pacientes com RB nos primeiros 3 anos após a PR, 8% nas RB entre 3 e 5,9 anos, e < 5% nos pacientes que recidivaram após 6 anos da PR. Diferentes tratamentos foram empregados após a RB. Idade avançada, escore de Gleason > 7, estadio tumoral avançado e um rápido TDPSA foram os fatores preditores de progressão sistêmica e óbito pelo CaP. O trabalho conclui que apenas uma minoria dos pacientes com RB após PR evoluem para progressão sistêmica e óbito. Esse estudo e outros sugerem que, dos cerca de 15 a 30% de pacientes com RB pós-PR, apenas uma minoria (5-10%) irá ao óbito em um seguimento longo > 10 anos.⁽⁵⁾

Pós- RT

Essas mesmas variáveis também são os principais fatores prognósticos quando o tratamento inicial é a radioterapia. Assim como os pacientes submetidos a cirurgia, os submetidos a RT também podem ser subdivididos em grupos de acordo com o risco de progressão da doença: TDPSA menor que 3 meses, estágio clínico T3b-T4, e escore de Gleason \geq 8.⁽⁶⁾ Em um análise retrospectiva, um trabalho mostrou que pacientes com mais de 2 fatores de risco apresentam um risco aumentado de desenvolver metástases e evoluir para o óbito, quando comparados com aqueles com apenas 1 fator de risco⁽⁶⁾.

Em contrapartida, seriam então fatores de bom prognóstico: TDPSA >15 meses, escore de Gleason da biópsia <7, e doença clinicamente confinada a próstata ao toque retal e RM

(T1-T2). Outro fator favorável seria um tempo entre a RT e RB > 3 anos, embora alguns autores discordem.⁽⁷⁾

AVALIAÇÃO DO SÍTIO DA RECIDIVA

PSA e patologia

Após o diagnóstico da RB, é importante determinar se a elevação do PSA é por retorno da doença na loja prostática (recidiva local) ou à distância, ou ambas. São variáveis que influenciam: o estadiamento clínico inicial do tumor, o estadiamento patológico, a cinética (TDPSA) e a época da elevação do PSA (esta última variável questionada por alguns).⁽⁴⁾

Uma recidiva do PSA nos primeiros 6 a 12 meses após a PR ou em tumores com escore de Gleason ≥ 8 é altamente sugestivo de doença metastática, embora métodos de imagem sejam falhos em documentar metástases nessa fase, chamada de M0. Por outro lado, alguns fatores que sugerem uma recorrência apenas local do tumor são a elevação do PSA após 3 anos da cirurgia ou RT, presença de margens cirúrgicas positivas na peça, escore de Gleason < 7, e tempo de duplicação de PSA > 12 meses.^(4,8,9)

Imagem

Os exames de imagem pedidos, incluindo tomografia computadorizada do abdome e pelve (TC), ressonância magnética (RM), TC por emissão de pósitrons (FDG-PET/CT) e cintilografia óssea (CO) são invariavelmente negativos em casos de recidiva bioquímica com PSA < 20 ng/ml. Em geral, eles não se alteram até o PSA atingir cerca de 20 a 30 ng/ml, embora linfadenomegalia sugestiva de metástases possa ser detectada com níveis menores. A probabilidade de uma CO ser positiva para metástases é menor que 5%, quando o nível de PSA é inferior a 7 ng/mL.⁽¹⁰⁾ Apenas 11 a 14% dos pacientes com RB após PR apresentam uma TC sugestiva de metástases. Em uma série que avaliou 132 homens com RB após PR, a TC apenas foi conclusiva quando o PSA e a velocidade de aumento do PSA atingiram 27.4 ng/mL e 1.8 ng/mL/mês, respectivamente.⁽¹¹⁾

Desta forma, a CO e a TC ou RM devem ser consideradas apenas em pacientes com PSA maior que 20 ng/mL, ou rápida taxa de elevação do PSA (TDPSA menor que 6 meses), ou velocidade do PSA maior que 0.5 ng/mL/mês, ou em pacientes com doença óssea sintomática.⁽¹¹⁾

O FDG-PET/CT (com fluoreto) apresenta maior sensibilidade do que a CO óssea para detectar metástases, porém esse método ainda é limitado por uma relativa baixa especificidade,

e pelo fato de não acessar metástases em partes moles⁽¹²⁾. Um exame que pode auxiliar nesta fase é o PSMA-PET/CT, que utiliza anticorpos monoclonais para antígeno de membrana específico da próstata, mais sensível (75-86%) e específico (47-86%) que o FDG-PET/CT. Estudos mostram que a utilização deste novo método modifica o tratamento planejado em até 60% dos casos.⁽¹³⁾

Outro exame superior ao FDG-PET/CT na RB, após a PR, e que pode detectar maior número de recorrências locais (42% vs. 27%), metástases linfonodais e ósseas, é o Ch-PET/CT (PET com colina)⁽¹⁸⁾. Após a PR, o valor de corte mínimo de PSA para se indicar o Ch-PET/CT deve ser portanto entre 1 e 2 ng/mL. Devido a limitações do radiofármaco (meia vida de 20 minutos), ele pode ser realizado apenas em um ciclotron, pouco disponível em nosso meio.⁽¹⁴⁾

RECIDIVA APÓS PROSTATECTOMIA RADICAL

Recidiva Local - Radioterapia de Resgate (RR)

Existem fatores prognósticos conhecidos, associados a um maior risco de metástases e morte por câncer de próstata (vide história natural da recidiva bioquímica).

Pelo menos três grandes estudos randomizados controlados (ERC), o SWOG 8794, EORTC 22911 e ARO 96-02, fornecem evidências de maior SCE (até três vezes superior) e sobrevida global (SG) (em apenas um dos estudos) quando a radioterapia é realizada de forma precoce (i.e., adjuvante), para pacientes com tumores de alto risco. Os dois primeiros ERC trataram também pacientes com RB, e esse subgrupo de pacientes foi igualmente beneficiado.^(15,16,17)

A RR prolongou a sobrevida livre de recidiva bioquímica (SLRB) em pacientes com tumores com escore de Gleason baixo (4-7) e TDPSA > 6 meses, em uma análise retrospectiva de 1540 pacientes. Esses pacientes, com doença mais indolente e menos agressiva, parecem ter recidiva local apenas, e são o grupo que mais se beneficia da RR. O grupo com RB, TDPSA < 6 meses, escore de Gleason 8-10, e estadiamento pT3-4 (pT3a-b e pT4) apresenta menor benefício com a RR⁽¹⁸⁾.

Paradoxalmente, outro estudo retrospectivo com 635 pacientes prostatectomizados, mostrou benefício da RR apenas no grupo com TDPSA < 6 meses, e apenas se a RR tiver sido administrada até 2 anos após a RB⁽¹⁹⁾. Outro critério empregado é que a RR seja administrada quando o PSA esteja ainda abaixo de 2,0 ng/ml⁽⁶⁾. Trabalhos recentes indicam que a

RR deva ser realizada com PSA preferencialmente até 0,5 ng/ml.^(20,21) Em um dos trabalhos retrospectivos, ambos os grupos com RB pós-PR (TDPSA menor ou maior que 6 meses) parecem se beneficiar de uma radioterapia de salvamento.⁽²²⁾

Não existem trabalhos prospectivos randomizados comparando a radioterapia adjuvante, com a RR, realizada apenas após a RB.

A RR deve então ser oferecida, baseada nesses trabalhos, para os pacientes com RB pós-PR, sem evidência de doença metastática(a distância). Os pacientes com menor risco de evolução da doença (recorrência do PSA após 3 anos da cirurgia, escore de Gleason < 7, doença confinada à próstata e TDPSA maior que 12 meses) apresentam em geral melhor prognóstico que aqueles considerados com doença mais agressiva.⁽²³⁾

A dose ótima da RT de resgate ainda não está bem definida, mas estudos sugerem que deva ser de no mínimo 66 Gy para a loja prostática.⁽²⁴⁾⁽²⁵⁾⁽²⁶⁾

Numa revisão sistemática com 5.597 pacientes, o valor do PSA ao se iniciar a RR ($p < 0,0001$) e a dose de radioterapia ($p = 0,005$) foram os fatores independentes, associados a sobrevida livre de recidiva (SLR). Com um valor de PSA < 0,2 ng/ml antes da RR, a SLR chegou a 64%, e uma dose de 70 Gy atingiu 54% de SLR contra 34% para uma dose de 60 Gy. Os resultados de nível 2A de evidência, sugerem que uma dose próxima a 70 Gy deva ser administrada, iniciando com uma menor taxa de PSA possível (<0,2 ng/ml).⁽²⁷⁾ Esse tratamento entretanto está associado a toxicidade de curto e longo prazo não desprezíveis, com maior ocorrência de estenose uretral e do colo vesical (17,8%), incontinência urinária (6,5%) e proctite(3,3%).⁽⁶⁾

Radioterapia de Resgate e Hormonioterapia

Um ERC (RTOG 96-01) com 760 pacientes demonstrou que adicionar 24 meses de hormonioterapia (HT) com agonista da LHRH, a RR pós-PR, para pacientes com RB e fatores prognósticos desfavoráveis – escore de Gleason >7, ou PSA por ocasião da RR entre 0,7- 4,0 ng/ml, ou margens cirúrgicas positivas – aumenta a sobrevida global em 23%, comparado com a RR sem HT (seguimento de 13 anos). Também se observou menor incidência de metástases no grupo tratado (11%), contra 19% no grupo sem adição de HT ($p = 0,005$), bem como uma SCE de 95,5% e 89,9%, respectivamente ($p < 0,001$).⁽²⁸⁾

Um outro ERC, francês (GETUG-AFU16), igualmente randomizou 743 pacientes com RB pós-PR a receber 6 meses

de HT, iniciada ao se iniciar a RR ($n = 369$), contra RT exclusiva ($n = 374$). A sobrevida livre de progressão bioquímica em 5 anos do grupo tratado foi de 80%, vs 62% no grupo na tratado ($p = 0,0001$), sem efeitos tardios adversos relacionados a HT.⁽²⁹⁾

Desta forma, com evidência de nível I, a RR associada a HT é o novo padrão de tratamento para a RB pós-PR, em pacientes sem evidências de metástases a distância ou linfonodal, com baixa comorbidade e expectativa de vida de no mínimo 10 anos.

Linfadenectomia pélvica e/ou retroperitoneal de resgate

A linfadenectomia pélvica e/ou retroperitoneal de resgate (LDNR) em pacientes com RB pós-PR, sem metástases a distância, e linfadenomegalia visibilizada pelo PET-CT ou outros métodos de imagem, pode ser útil em cerca de 30% dos pacientes, levando a SLP temporária e retardando a introdução de hormonioterapia. A maioria dos pacientes, contudo, progride para nova RB, sendo que a mortalidade câncer-específica ocorre sobretudo nos casos de suspeita de lesões extra-linfonodais. O procedimento apresenta morbidade expressiva, incluindo linforrêia (15%), febre (15%) e íleo prolongado (11%). Os trabalhos existentes na literatura são em geral análises retrospectivas, de serviços únicos, com pequeno número de pacientes e seguimento curto, não havendo ainda consenso em sua real utilidade.⁽³⁰⁾

RECIDIVA APÓS RADIOTERAPIA

Uma vez definida a ocorrência da RB pós-RT, uma investigação mais extensa com exames de imagem, incluindo RM multiparamétrica, pode orientar a melhor conduta. Nessa situação (RB), cerca de 40 a 70% das biópsias da próstata são positivas após a RT de tumores localizados, e cerca de 30% dos pacientes apresentam ainda doença localizada, passível portanto de tratamento locoregional. Uma indefinição clínica inicial pode ser criada nos casos que apresentam RB e biópsias negativas, quando opções viáveis seriam observação e repetição eventual das biópsias, introdução de HT, ou inclusão em protocolos experimentais.

O crescimento local do tumor já irradiado pode levar a complicações como hematúria, obstrução vesical e dor crônica, e está associado a progressão metastática e aumento da mortalidade câncer-específica, devendo portanto ser a recidiva pós-RT adequadamente avaliada e tratada. Exames de imagem devem ser obtidos para se excluir doença metastática, especialmente RM e Ch-PET/CT ou PSMA-PET/CT, se disponíveis.

As opções de tratamento nesta situação incluem a prostatectomia radical de salvamento ou resgate (PRR), a crioterapia, o ultrassom focal de alta intensidade (HIFU), e a braquiterapia. O HIFU, por em geral envolver apenas pequenas séries de pacientes, e não possuir resultados consistentes de longa duração em literatura, não será comentado.

Prostatectomia radical de resgate

A PRR é o único tratamento pós- radioterapia que demonstrou controle oncológico de longa duração, com SCE em 10 anos de 70-83% e SG de 54-89%.⁽³¹⁾ Existe ainda a possibilidade de associá-la a uma linfadenectomia pélvica estendida quando indicada, o que oferece vantagens de estadiamento e cura, em casos com micrometástases linfonodais. Pacientes com doença órgão-confinada de baixo risco, por ocasião do tratamento radioterápico primário (PSA <10 ng/ml, escore de Gleason < 7 e estágio clínico T1- T2), apresentam melhor taxa de SLRB e SLP após a PRR que os demais pacientes. Este cenário é diferente para os pacientes de alto risco tratados com RT associada a HT, que embora atinjam níveis de PSA indetectáveis após a RT (sobretudo devido a adição da HT), têm maior probabilidade de desenvolver doença metastática por ocasião da RB.⁽³²⁾ Os pacientes com CaP localmente avançado, tratados inicialmente com RT, e posteriormente submetidos a PRR, apresentam taxas de SCE em 10 anos de 40-60%. Em todos os casos que se planeja uma intervenção, os pacientes devem ter baixa comorbidade, e expectativa de vida de no mínimo de 10 anos.⁽³¹⁾

A qualidade da cirurgia de PRR tem evoluído ao longo dos anos, com taxa de margens cirúrgicas positivas de cerca de 20%, e menor morbidade cirúrgica (31). Apesar desses dados, apenas um pequeno percentual (2%) dos pacientes com RB pós-RT são submetidos a PRR, e a maioria recebe HT, não importando se apresentam doença apenas localizada ou metastática.

Braquiterapia de resgate

A braquiterapia de resgate (BTR) é uma alternativa a PRR, embora com menor taxa de SLRB em comparação direta. As taxas reportadas de controle bioquímico da doença em 5 anos variam de 51% a 69%, com até 46% de toxicidade de grau 2, e de 2% a 11% de toxicidade genito-urinária de grau 3.^(33,34)

Crioablação ou crioterapia de resgate

A crioablação ou crioterapia de resgate (CR) é uma opção a PRR pós-RT, pois ela teria possivelmente uma menor morbidade associada a boa eficácia. Porém, os poucos estudos existentes mostraram resultados insatisfatórios, com SLRB

em 5 anos de 61% e 21% e SG de 95% e 85%, respectivamente.⁽³⁵⁾⁽³⁶⁾

Observação (“watchful waiting”)

Observação até o desenvolvimento de metástases clínicas evidentes pode representar uma opção viável para pacientes com doença de baixo risco (TDPSA > 12 meses, tempo para RB > 3 anos, escore de Gleason < 7, e estadio tumoral < T3a) e/ou para pacientes com expectativa de vida inferior a 10 anos. Nesta situação, o tempo mediano para desenvolvimento de metástases clínicas é de cerca de 8 anos, e o tempo médio até o óbito a partir desenvolvimento de metástases é superior a 5 anos.⁽³⁷⁾

Em um estudo que analisou retrospectivamente uma coorte com 228 homens com RB após RT, não se demonstrou vantagem da HT no subgrupo de homens com TDPSA > 12 meses, quando comparado com observação. A sobrevida livre de metástases em 5 anos foi de 88% com a HT e 92% com observação, diferença não foi significativa (p=0.74).⁽³⁸⁾

HORMONIOTERAPIA NA RB (SEM DOENÇA METASTÁTICA)

Excluindo-se os casos citados anteriormente que são candidatos a tratamento de resgate da RB , a introdução de HT nos pacientes com RB exclusiva, em que não se documentou metástases, é influenciada pelo TDPSA, estadio inicial do tumor, PSA por ocasião do tratamento primário, e escore de Gleason da lesão – os pacientes com lesões com fatores prognósticos desfavoráveis, TDPSA < 12 meses (vide história natural da recidiva bioquímica) e elevação precoce (< 12 meses) ou persistência elevada do PSA pós-tratamento definitivo por radioterapia ou cirurgia deveriam ser tratados. Outros fatores a se considerar são a ausência de comorbidades e ansiedade do paciente, e toxicidade de curto e longo prazo do tratamento.⁽⁵⁾ Os melhores exames de imagem disponíveis devem ser realizados para se avaliar possível origem metastática da RB, nesses casos. Em geral, introdução de HT precoce é melhor que tardia, sobretudo para pacientes com baixa comorbidade e expectativa de vida > 10 anos. Pacientes idosos, com TDPSA > 12 meses, podem ser candidatos a observação apenas, pois os efeitos colaterais cardiovasculares da HT podem até impactar sua expectativa de vida.⁽⁵⁾⁽³⁹⁾

A HT administrada pode ser de forma intermitente (HTi) ou contínua (HTc). Uma metanálise que incluiu 8 ERC e 4.339 pacientes, concluiu que a intermitente não é inferior a contínua em relação a SG ou SCE.⁽⁴⁰⁾

Diante das evidências atuais existentes portanto, a HT precoce para o CaP não-metastático não pode ser sistematicamente recomendada como tratamento exclusivo, nos casos de RB. A HT precoce nessa situação deve ser reservada para pacientes com expectativa de vida superior a 10 anos e risco maior de progressão da doença, definido como elevação precoce (< 12 meses) ou persistência elevada do PSA pós-tratamento definitivo e/ou após tratamento de resgate, TDPSA <12 meses e/ou escore de Gleason 8-10. Em todas as outras situações, os potenciais benefícios da HT de resgate devem ser cuidadosamente considerados e balanceados com seus efeitos prejudiciais.

REFERÊNCIAS

1. Solo K, Mehra M, Dhawan R, Valant J, Scher H. Prevalence of prostate cancer (PC) clinical states (CS) in the United States: Estimates using a dynamic progression model. *J Clin Oncol*. 2009 (suppl; abstr 4637).
2. Amling, C.L., et al., Defining prostate specific antigen progression after radical prostatectomy: what is the most appropriate cut point? *J Urol*, 2001. 165(4): p. 1146-51.
3. Roach, M., 3rd, et al., Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006. 65(4): p. 965-74.
4. Antonarakis, E.S., et al., The natural history of metastatic progression in men with prostate-specific antigen recurrence after radical prostatectomy: long-term follow-up. *BJU Int*, 2012. 109(1): p. 32-39.
5. Boorjian, S.A., et al., Long-term risk of clinical progression after biochemical recurrence following radical prostatectomy: the impact of time from surgery to recurrence. *Eur Urol*, 2011. 59(6): p. 893-9.
6. Zumsteg, Z.S., et al., The natural history and predictors of outcome following biochemical relapse in the dose escalation era for prostate cancer patients undergoing definitive external beam radiotherapy. *Eur Urol*, 2015. 67(6): p. 1009-16.
7. Denham, J.W., et al., Time to biochemical failure and prostate-specific antigen doubling time as surrogates for prostate cancer-specific mortality: evidence from the TROG 96.01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*, 2008. 9(11): p. 1058-68.
8. Brockman, J.A., et al., Nomogram Predicting Prostate Cancer-specific Mortality for Men with Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy. *Eur Urol*, 2015. 67(6): p. 1160-7.
9. Yossepowitch O, Briganti A, Eastham JA, et al. Positive surgical margins after radical prostatectomy: a systematic review and contemporary update. *Eur Urol*. 2014;65(2):303-313.
10. McArthur C, McLaughlin G, Meddings RN. Changing the referral criteria for bone scan in newly diagnosed prostate cancer patients. *Br J Radiol*. 2012;85 (1012) :390-394.
11. Beresford, M.J., et al., A systematic review of the role of imaging before salvage radiotherapy for post-prostatectomy biochemical recurrence. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2010. 22(1): p. 46-55.
12. Beheshti, M., et al., Detection of bone metastases in patients with prostate cancer by 18F fluorocholine and 18F fluoride PET-CT: a comparative study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2008. 35(10): p. 1766-74.
13. Zaorsky NG, Yamoah K, Thakur ML, et al. A paradigm shift from anatomic to functional and molecular imaging in the detection of recurrent prostate cancer. *Future Oncol*. 2014;10(3):457474.
14. Fuccio C, Rubello D, Castellucci P, Marzola MC, Fanti S. Choline . PET/CT for prostate cancer: main clinical applications. *European Journal of Radiology*. 2011;80(2):e50–e56.
15. Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J et al: Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival: Long-term follow-up of a randomized clinical trial. *J. Urol*. 2009; 181: 956-962.
16. Bolla M, van Poppel H, Tombal B et al: Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy for high-risk prostate cancer: Long-term results of a randomized controlled trial (EORTC trial 22911). *The Lancet* 2012; 380: 2018-2027.
17. Wiegel T, Bottke D, Steiner U, et al: Phase III postoperative adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy compared with radical prostatectomy alone in pT3 prostate cancer with postoperative undetectable prostate-specific antigen: ARO 96-02/AUO AP 09/95. *J Clin Oncol* 2009 Jun; 27(18): 2924-2930.
18. Stephenson AJ, et al. Predicting the outcome of salvage radiation therapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *J Clin Oncol*. 2007; 25:2035–2041. [PubMed: 17513807].
19. Trock BJ, et al. Prostate cancer-specific survival following salvage radiotherapy vs observation in men with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Jama*. 2008; 299:2760–2769. [PubMed: 18560003].
20. Briganti A, Wiegel T, Joniau S et al: Early salvage radiation therapy does not compromise cancer control in patients with pT3N0 prostate cancer after radical prostatectomy: Results of a match-controlled multi-institutional analysis. *European Urol* 2012; 62: 472-487.
21. Briganti A, Karnes RJ, Joniau S, Boorjian SA, Cozzarini C, Gandaglia G, Hinkelbein W, Haustermans K, Tombal B, Shariat S, Sun M, Karakiewicz

22. Pi, Montorsi F, Van Poppel H, Wiegel T.: Prediction of outcome following early salvage radiotherapy among patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Eur. Urol.* 2014 Sep;66(3):479-86. doi: 10.1016/j.eururo.2013.11.045. Epub 2013 Dec 12.
23. Cotter SE, Chen MH, Moul JW, et al. Salvage radiation in men after prostate-specific antigen failure and the risk of death. *Cancer.* 2011;117:3925–3932.
24. Briganti, A., et al., Prediction of outcome following early salvage radiotherapy among patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Eur Urol*, 2014. 66(3): p. 479-86.
25. Pfister, D., et al., Early salvage radiotherapy following radical prostatectomy. *Eur Urol*, 2014. 65(6): p. 1034-43.
26. Valicenti, R.K., et al., Adjuvant and salvage radiation therapy after prostatectomy: American Society for Radiation Oncology/ American Urological Association guidelines. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2013. 86(5): p. 822-8.
27. Bernard, J.R., Jr., et al., Salvage radiotherapy for rising prostate-specific antigen levels after radical prostatectomy for prostate cancer: dose-response analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010. 76(3): p. 735-40.
28. King, C.R., The timing of salvage radiotherapy after radical prostatectomy: a systematic review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012. 84(1): p. 104-11.
29. Shipley, WU, Seiferheld W, Lukka H, Major P, Heney NM et al. Report of NRG Oncology/RTOG 9601, A Phase 3 Trial in Prostate Cancer: Antiandrogen Therapy (AAT) With Bicalutamide During and After Radiation Therapy (RT) in Patients Following Radical Prostatectomy (RP) With pT2-3pN0 Disease and an Elevated PSA. *Intl J Rad Onc.* Vol 94, issue 1, pag 3, 2016.
30. Carrie C, Hasbini A, Laroche G, Richaud P, Guerif S et al. Salvage radiotherapy with or without short-term hormone therapy for rising prostate-specific antigen concentration after radical prostatectomy (GETUG-AFU 16): a randomised, multicentre, open-label phase 3 trial. *The Lancet Oncology* . Vol.17,no.6, 747-756, 2016.
31. Abdollah F, Briganti A, Montorsi F, Stenzl A, Stief C, Tombal B, et al. Contemporary role of salvage lymphadenectomy in patients with recurrence following radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2015 May;67(5):839-49. doi: 10.1016/j.eururo.2014.03.019. Epub 2014 Mar 26.
32. Matei DV1, Ferro M, Jereczek-Fossa BA, Renne G, Crisan N , Bottero D, et al. Salvage radical prostatectomy after external beam radiation therapy: a systematic review of current approaches *Urol Int.* 2015;94(4):373-82. doi: 10.1159/000371893. Epub 2015 Mar 4.
33. Leibovici D, Chiong E, Pisters LL, Guo CC, Ward JF, Andino L, et al : Pathological characteristics of prostate cancer recurrence after radiation therapy: implications for focal salvage therapy. *J Urol* 2012;188:98–102.
34. Chen, C.P., et al., Salvage HDR brachytherapy for recurrent prostate cancer after previous definitive radiation therapy: 5-year outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2013. 86(2): p. 324-9.
35. Burri, R.J., et al., Long-term outcome and toxicity of salvage brachytherapy for local failure after initial radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010. 77(5): p. 1338-44.
36. Pisters, L.L., et al., Locally recurrent prostate cancer after initial radiation therapy: a comparison of salvage radical prostatectomy versus cryotherapy. *J Urol*, 2009. 182(2): p. 517-25; discussion 525-7.
37. Mouraviev, V., P.E. Spiess, and J.S. Jones, Salvage cryoablation for locally recurrent prostate cancer following primary radiotherapy. *Eur Urol*, 2012. 61(6): p. 1204-11.
38. Pound, C.R., et al., Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA*, 1999. 281(17): p. 1591-7.
39. Pinover, W.H., et al., Validation of a treatment policy for patients with prostate specific antigen failure after three-dimensional conformal prostate radiation therapy. *Cancer*, 2003. 97(4): p. 1127-33.
40. Siddiqui, S.A., et al., Timing of androgen deprivation therapy and its impact on survival after radical prostatectomy: a matched cohort study. *J Urol*, 2008. 179(5): p. 1830-7; discussion 1837.
41. Brungs D, Chen J, Masson P, Epstein RJ. Intermittent androgen deprivation is a rational standard-of-care treatment for all stages of progressive prostate cancer: results from a systematic review and meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2014;17(2):105-111.