

Câncer de Próstata Localizado: Progressão Bioquímica (PSA) após Tratamento

*Autoria: Sociedade Brasileira de Urologia
Sociedade Brasileira de Patologia*

Elaboração Final: 25 de junho de 2006

Participantes: Sadi MV, Wroclawski ER, Fonseca CEC,
Fonseca Fº LL, Billis A

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:

Disseminar as principais recomendações frente à progressão do antígeno prostático específico após tratamento do câncer de próstata localizado.

CONFLITO DE INTERESSE:

Nenhum conflito de interesse declarado.

INTRODUÇÃO

Cerca de 40% dos pacientes com câncer de próstata localizado apresentam recidiva do antígeno prostático específico (PSA), após terem sido submetidos a tratamento cirúrgico curativo¹(C). A detecção do local da recidiva, se pélvica ou à distância, é fundamental para a definição do tratamento complementar. Variáveis clínicas e anatomopatológicas, que incluem a graduação histológica de Gleason; a presença de extensão extraprostática do tumor; o comprometimento das vesículas seminais; o *status* das margens cirúrgicas no pós-operatório; e, especialmente, o tempo e padrão de recidiva do PSA, ajudam a prever qual o local da recidiva.

DEFINIÇÃO DE PROGRESSÃO DO PSA

Cerca de 30 dias após a prostatectomia radical, os níveis de PSA total devem atingir valores próximos de zero. Um pequeno número de pacientes pode apresentar elevação do PSA após a prostatectomia radical, devido à presença de tecido benigno residual nas regiões apicais e junto ao colo vesical¹(C), mas valores elevados do PSA total devem ser considerados como indicativos da presença de doença residual, local ou metastática. Na literatura, os valores de PSA total indicativos de recidiva ou persistência tumoral variam desde $> 0,1$ ng/ml até $> 0,4$ ng/ml. Há relato de que 100% dos homens com níveis de PSA $> 0,4$ ng/ml após a prostatectomia radical apresentam recidiva tumoral, entre seis e 49 meses²(B). Propõe-se que este é o valor mais apropriado para caracterização de recidiva bioquímica, pois quando valores de 0,2 ng/ml são considerados, somente 49% dos pacientes apresentam elevação progressiva do PSA em três anos³(B). Por outro lado, demonstrou-se que 100% dos pacientes com valores $> 0,2$ ng/ml apresentam elevação progressiva do PSA total em três anos⁴(B). Um recente consenso europeu determinou que recidiva bioquímica após cirurgia radical caracteriza-se por PSA $> 0,2$ ng/ml, seguido por uma elevação subsequente⁵(D).

Para pacientes tratados com radioterapia externa, intersticial ou ambas, recidiva bioquímica deve ser considerada quando existir três elevações consecutivas do PSA, utilizando-se o nadir (menor valor atingido após o tratamento) como o valor de base (critérios da ASTRO)⁶(B).

CONCLUSÃO

Valores de PSA > 0,2 ng/ml são sugestivos de recidiva ou persistência tumoral após tratamento cirúrgico radical. Para pacientes submetidos à radioterapia, deve-se utilizar os critérios da ASTRO.

HISTÓRIA NATURAL DA ELEVAÇÃO PROGRESSIVA DO PSA APÓS A PROSTATECTOMIA RADICAL

Um grupo de 329 pacientes, que apresentou recidiva bioquímica e que não recebeu tratamento complementar, foi seguido por 10,5 anos apenas com cintilografia óssea anual. A recidiva bioquímica foi definida como PSA pós-operatório > 0,2 ng/ml. O tempo mediano para aparecimento de metástases ósseas foi de 7,5 anos. Estes pacientes foram então tratados com bloqueio androgênico e o tempo mediano de sobrevida foi de mais 6,5 anos. Em análises multivariadas, recidiva bioquímica antes do segundo ano após a cirurgia, Gleason escore > 7 e tempo de duplicação do PSA < 10 meses, foram fatores preditivos para o aparecimento de metástases ósseas^{7,8}(B).

FATORES PREDITIVOS DE RECIDIVA TUMORAL

Variáveis anatomopatológicas são utilizadas para caracterização do local da recidiva tumoral após a prostatectomia radical. Extensão extraprostática do tumor, margens cirúrgicas positivas e escore de Gleason < 7 correlacionam-se com recidiva pélvica local, enquanto que invasão das vesículas seminais, comprometimento linfonodal e escore de Gleason > 7 sugerem a existência de doença disseminada (Tabela 1).

Entretanto, apesar da importância das características anatomopatológicas do tumor, o padrão de recidiva do PSA parece ser o fator mais importante na distinção entre recidiva local e à distância. Vários estudos demonstram que um intervalo curto entre a cirurgia e a elevação do PSA é característico de metástases ocultas disseminadas, enquanto que intervalos maiores do que um a dois anos são sugestivos de recidiva local. Foi documentado que a recidiva local é mais freqüente quando a velocidade do PSA é inferior a 0,75 ng/ml por ano⁹(C). Demonstrou-se que o tempo de duplicação do PSA superior a 12 meses correlaciona-se com doença local, embora não exista correlação estatística entre este parâmetro e positividade da biópsia da anastomose uretro-vesical¹⁰(B).

Tabela 1

Variáveis Clínicas e Patológicas Utilizadas para Predizer o Local da Recidiva Tumoral em Pacientes com Elevação Bioquímica Após Prostatectomia Radical¹¹(D)

Provável Recidiva Local

Gleason < 7
Sem invasão de vesículas seminais
PSA detectável > 1 ano após a cirurgia
Duplicação do PSA > 10 meses
Velocidade do PSA < 0,75 ng/ml por ano

Provável Recidiva Sistêmica

Gleason > = 7
Com invasão de vesículas seminais
PSA detectável < 1 ano após a cirurgia
Duplicação do PSA < 10 meses
Velocidade do PSA > 0,75 ng/ml por ano

CONCLUSÃO

Pacientes com tumores de alto grau, comprometimento de vesículas seminais, tempo de duplicação do PSA menor do que 10 meses e PSA detectável antes do primeiro ano após a prostatectomia radical, têm alto risco de apresentarem doença disseminada. Pacientes com tumores bem ou moderadamente diferenciados, margens positivas, mas sem comprometimento das vesículas seminais, tempo de duplicação do PSA maior do que 10 meses e PSA detectável somente após o primeiro ano da cirurgia tendem a ter recidiva local.

TESTES CLÍNICOS E DE IMAGEM UTILIZADOS PARA LOCALIZAÇÃO DA RECIDIVA

Diversos testes podem ser utilizados para o diagnóstico do local da recidiva tumoral. Entre eles, o toque retal, a ultra-sonografia transretal (USTR), a biópsia da fossa prostática, tomografia computadorizada (TC), ressonância magnética (RM), mapeamento ósseo, radioimunocintilografia (ProstaScint) e tomografia com emissão de positrons (PET).

Setenta e um por cento dos pacientes com massas pélvicas identificadas no toque retal têm tumor residual confirmado por biópsia da fossa prostática¹²(B).

A ultra-sonografia transretal pode ser útil para complementar o toque retal, especialmente nos casos em que a recidiva se faz na porção superior e anterior da anastomose vésico-uretral ou no espaço retrovesical. Em geral, documenta-se recidiva local em 50% dos casos com anormalidades ultra-sonográficas, sendo que 1/3 dos pacientes necessitam duas ou mais biópsias para comprovação histológica de câncer¹³(B). No

entanto, até 70% dos pacientes com biópsias negativas da fossa prostática ou da anastomose vésico-uretral apresentam queda do PSA após tratamento com radioterapia pélvica adjuvante^{14,15}(B). Por isso, o valor da USTR ainda não está definido plenamente, já que uma biópsia negativa não afasta a possibilidade de recidiva local, e quando positiva, não garante a inexistência de doença sistêmica. TC e RM têm pouco valor para detectar recidivas locais quando o toque retal é normal, pois há necessidade de existir doença clínica mensurável para obtenção de imagens adequadas, fato que, em geral, não ocorre nos pacientes com pequenas elevações do PSA ou com margens cirúrgicas microscopicamente comprometidas¹⁶(B). Podem ser úteis na detecção de metástases extra-ósseas^{16,17}(B). A RM com *coil* endorectal tem demonstrado grande acurácia para detectar recidivas locais¹⁸(B).

O mapeamento ósseo também tem baixa acurácia nestes casos com doença residual mínima. Após prostatectomia radical, o mapeamento ósseo é negativo em 95% dos casos quando o PSA é < 40 ng/ml¹⁹(B).

O ProstaScint é um mapeamento de corpo inteiro que utiliza um anticorpo monoclonal, que se liga diretamente no antígeno específico da membrana prostática (PSMA), expressado predominantemente pelo tecido prostático neoplásico. Não tem afinidade pelo PSA ou fosfatases. Devido à falta de uniformização do exame e à ausência de correlação histológica entre o mapeamento positivo e recidiva tumoral na maioria dos estudos, seu valor como método de imagem está indefinido²⁰(C).

A reconstrução de imagens e a resolução do Pet-Scan apresentaram grande melhora nos últi-

mos anos²¹(B). Entretanto, a real utilidade deste método de imagem para investigação de pacientes com câncer de próstata que apresentam elevação progressiva do PSA ainda não foi definida²²(B).

CONCLUSÃO

Diversos testes de imagem podem ser utilizados para confirmação de recidiva local ou sistêmica, mas resultados imprecisos ocorrem em cerca 50% dos casos. Os parâmetros clínicos e patológicos têm melhor acurácia para este fim.

CONDUTA NA ELEVAÇÃO DO PSA APÓS CIRURGIA RADICAL

Não é claro como e quando pacientes com elevação do PSA devem ser tratados²³⁻²⁵(B)²⁶(C)²⁷(D). Radioterapia direcionada à fossa prostática tem sido utilizada para tratar pacientes com elevação do PSA após prostatectomia radical que tenham recidiva local, confirmada ou presumida, pelos parâmetros clínicos e anatomopatológicos mencionados. Nestes casos, queda do PSA pode ser esperada em 20% a 83% dos casos (média: 50%), após um seguimento mediano de dois a cinco anos; sugerindo que um número significativo de pacientes é, na verdade, portador de doença sistêmica²³(B). Foi publicado um documento de consenso que recomenda o uso de radioterapia conformacional para pacientes com PSA < 1,5 ng/ml na dose de 64Gy²⁸(D). Níveis maiores de PSA provavelmente indicam um risco aumentado de micrometástases e limitam a efetividade do tratamento local. A associação de radioterapia externa com tratamento hormonal nestas situações ainda está em investigação, e nenhuma recomendação pode ser feita. Não foi confirmado aumento da sobrevida nos pacientes com recidiva local submetidos à radioterapia conformacional, embora tenha sido demonstrada menor progressão local

da doença (6% vs 13%; $p = 0,0001$) e de metástases à distância (11% vs 17%; $p = 0,01$)²⁸(D). Estes dados são, entretanto, derivados de estudos de baixa qualidade metodológica, havendo a necessidade da realização de estudos randomizados para definir a melhor conduta a ser tomada.

Pacientes com recidiva sistêmica devem receber tratamento hormonal (Tabela 2)^{14,29-33}(B)³⁴(C)²⁸(D). A época da sua introdução e o tipo de bloqueio androgênico são controversos. O tratamento hormonal precoce promove aumento de sobrevida nos pacientes com doença sistêmica de baixo volume³⁵⁻³⁷(A)³⁸(D). No programa EPC (*Early Prostate Cancer*), que visa analisar o impacto do uso de 150 mg de bicalutamida em adição ao tratamento convencional para câncer de próstata localmente avançado, após um seguimento mediano de três anos, houve uma diminuição do risco de progressão da doença de 42% (risco relativo 0,58; $p < 0,0001$) quando comparados com placebo. Os pacientes que fizeram uso precoce de bicalutamida tiveram uma redução de 33% na presença de metástases ósseas (risco relativo 0,67; $p < 0,0001$)^{39,40}(A).

RECOMENDAÇÃO

Pacientes com PSA elevado após prostatectomia radical e com suspeita de recidiva local devem receber pelo menos 64Gy na fossa prostática, antes do PSA atingir 1,5 ng/ml. Esta recomendação é baseada em consenso, que utilizou estudos com baixo nível de evidências e não é possível fazer uma recomendação mais forte pela ausência de dados de boa qualidade²⁸(D).

Pacientes com recidiva sistêmica devem ser submetidos a tratamento hormonal. Não está

Tabela 2

Principais Agentes Utilizados para Tratamento Hormonal no Câncer de Próstata Localizado com Elevação do PSA Pós-Operatória		
Agente	Nome Comercial	Dosagem
Estrógenos	Dietilestilbestrol	1-3 mg/dia
Análogos do LHRH	Gossirelina	3,6 mg (mensal) ou 10,8 mg
	Leuprolidada	7,5 mg (mensal)
	Busserelina	6,6 mg (bimensal)
Anti-Andrógenos Mistos	Acetato de Cirpoterona	200-300 mg/dia
Anti-Andrógenos Puros	Bicalutamida	50 mg/dia ou 150 mg/dia
	Flutamida	750 mg/dia
	Nilutamida	150 mg/dia

claro qual a época ideal e qual o tipo de bloqueio androgênico recomendado. Há evidências que o tratamento hormonal precoce é superior ao tardio em termos de sobrevida.

CONDUTA NA ELEVAÇÃO DO PSA APÓS RADIOTERAPIA

Pacientes que preenchem os critérios de recidiva bioquímica devem ser submetidos à biópsia prostática, cerca de 18 a 24 meses, pois este é o intervalo necessário para obtenção do nadir do PSA^{28,41} (D). Se negativa, o paciente deverá ficar em observação vigilante, com nova biópsia se o PSA se elevar. Se positiva, na ausência de doença sistêmica, as principais opções disponíveis são: 1) Observação controlada; 2) Prostatectomia de salvamento para pacientes com boas condições clínicas; 3) Hormonioterapia; 4) Tratamentos investigacionais, como crioterapia, braquiterapia associada, terapia gênica, entre outros⁴¹ (D) (Algoritmo 1). Não existem estudos com metodologia adequada para definir qual a melhor recomendação terapêutica.

RECOMENDAÇÃO

Pode-se realizar biópsia para os pacientes com recidiva bioquímica após radioterapia, caso a intenção de tratamento seja resgate cirúrgico. Naqueles com biópsia negativa, recomenda-se observação controlada. Nos casos com biópsia positiva, não há definição sobre qual o melhor tratamento a ser instituído; deve-se individualizar a terapêutica.

CONDUTA NOS CASOS COM MARGENS POSITIVAS E PSA NORMAL APÓS A CIRURGIA RADICAL

Aproximadamente 1/3 dos pacientes com tumores clinicamente confinados à próstata que se submetem à prostatectomia radical têm margens cirúrgicas comprometidas pela neoplasia. Consideram-se margens comprometidas quando o carcinoma toca a tinta nanquim na qual a peça foi embebida após a operação. O exame histopatológico deve definir se a próstata foi totalmente removida, se a neoplasia é órgão-confinada, quais os limites do comprometimento da

“cápsula” e se existe extensão extraprostática. Os locais mais frequentes de comprometimento de margens são: a) Ápice e/ou uretra (40% a 60%); b) Região posterior (40%); c) Base (20%); d) Vesículas seminais (5% a 10%)^{42,43}(B).

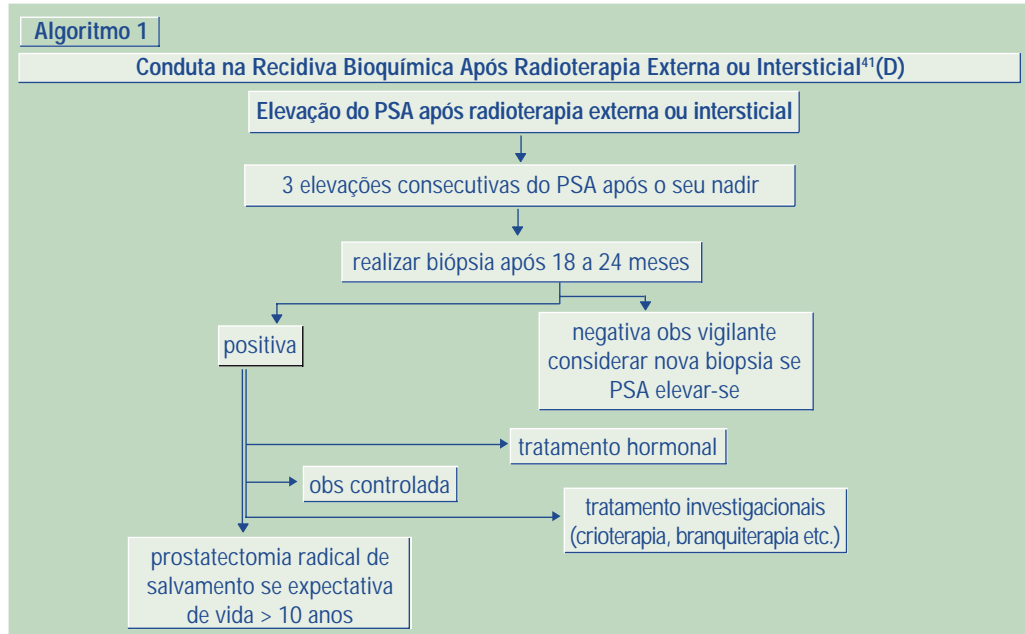
Pacientes com extensão tumoral extraprostática ou margens cirúrgicas positivas podem apresentar alto risco de recidiva local e/ou sistêmica. Os tratamentos convencionais para estes casos são: 1) Aguardar-se até uma eventual elevação do PSA e então indicar se radioterapia de salvamento (casos com recidiva local) ou tratamento hormonal (casos com recidiva sistêmica); 2) Radioterapia adjuvante precoce da fossa prostática. Não existem estudos com metodologia adequada para caracterizar-se qual a melhor conduta a ser instituída nestes casos.

Historicamente, considera-se que a invasão das vesículas seminais é sugestiva de recidiva sistêmica

e, portanto, estes pacientes deveriam ser tratados como portadores de doença disseminada. Entretanto, 34% destes pacientes podem manter PSA < 0,2 ng/ml, cinco anos após a cirurgia⁴⁴(B). Estes pacientes podem ser observados, beneficiarem-se de tratamento radioterápico adjuvante local ou de tratamento hormonal⁴⁵(B). Não existem estudos que demonstrem aumento da sobrevida com tratamento local ou sistêmico.

RECOMENDAÇÃO

Após a prostatectomia radical, pacientes com PSA < 0,2 ng/ml e comprometimento das margens cirúrgicas podem ser seguidos com observação controlada, ou serem tratados com radioterapia. Não existem informações adequadas sobre como conduzir pacientes com invasão das vesículas seminais. Na presença de recidiva bioquímica, deve-se seguir as recomendações anteriores.



REFERÊNCIAS

1. Shah O, Melamed J, Lepor H. Analysis of apical soft tissue margins during radical retropubic prostatectomy. *J Urol* 2001;165(6 Pt 1):1943-9.
2. Lange PH, Ercole CJ, Lightner DJ, Fraley EE, Vessella R. The value of serum prostate specific antigen determinations before and after radical prostatectomy. *J Urol* 1989;141:873-9.
3. Amling CL, Bergstralh EJ, Blute ML, Slezak JM, Zincke H. Defining prostate specific antigen progression after radical prostatectomy: what is the most appropriate cut point? *J Urol* 2001;165:1146-51.
4. Freedland SJ, Sutter ME, Dorey F, Aronson WJ. Defining the ideal cutpoint for determining PSA recurrence after radical prostatectomy. Prostate-specific antigen. *Urology* 2003;61:365-9.
5. Boccon-Gibod L, Djavan WB, Hammerer P, Hoeltl W, Kattan MW, Prayer-Galetti T, et al. Management of prostate-specific antigen relapse in prostate cancer: a European Consensus. *Int J Clin Pract* 2004;58:382-90.
6. Hanlon AL, Hanks GE. Scrutiny of the ASTRO consensus definition of biochemical failure in irradiated prostate cancer patients demonstrates its usefulness and robustness. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:559-66.
7. Eisenberger MA, Partin AW, Pound C, Roostelaar CV, Epstein J, Walsh PC. Natural history of progression of patients with biochemical (PSA) relapse following radical prostatectomy: update. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22:380.
8. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, Chan DW, Pearson JD, Walsh PC. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA* 1999;281:1591-7.
9. Partin AW, Pearson JD, Landis PK, Carter HB, Pound CR, Clemens JQ, et al. Evaluation of serum prostate-specific antigen velocity after radical prostatectomy to distinguish local recurrence from distant metastases. *Urology* 1994;43:649-59.
10. Patel A, Dorey F, Franklin J, deKernion JB. Recurrence patterns after radical retropubic prostatectomy: clinical usefulness of prostate specific antigen doubling times and log slope prostate specific antigen. *J Urol* 1997;158:1441-5.
11. Scattoni V, Montorsi F, Picchio M, Roscigno M, Salonia A, Rigatti P, et al. Diagnosis of local recurrence after radical prostatectomy. *BJU Int* 2004; 93:680-8.
12. Saleem MD, Sanders H, Abu El Naser M, El-Galley R. Factors predicting cancer detection in biopsy of the prostatic fossa after radical prostatectomy. *Urology* 1998;51:283-6.
13. Koppie TM, Grossfeld GD, Nudell DM, Weinberg VK, Carroll PR. Is anastomotic biopsy necessary before radiotherapy after

- radical prostatectomy? J Urol 2001; 166:111-5.
14. Leventis AK, Shariat SF, Kattan MW, Butler EB, Wheeler TM, Slawin KM. Prediction of response to salvage radiation therapy in patients with prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. J Clin Oncol 2001;19:1030-9.
 15. Leventis AK, Shariat SF, Slawin KM. Local recurrence after radical prostatectomy: correlation of US features with prostatic fossa biopsy findings. Radiology 2001;219:432-9.
 16. Tuzel E, Sevinc M, Obuz F, Sade M, Kirkali Z. Is magnetic resonance imaging necessary in the staging of prostate cancer? Urol Int 1998;61:227-31.
 17. Golimbu M, Morales P, Al-Askari S, Shulman Y. CAT scanning in staging of prostatic cancer. Urology 1981;18:305-8.
 18. Sella T, Schwartz LH, Swindle PW, Onyebuchi CN, Scardino PT, Scher HI, et al. Suspected local recurrence after radical prostatectomy: endorectal coil MR imaging. Radiology 2004;231:379-85.
 19. Cher ML, Bianco FJ Jr., Lam JS, Davis LP, Grignon DJ, Sakr WA, et al. Limited role of radionuclide bone scintigraphy in patients with prostate specific antigen elevations after radical prostatectomy. J Urol 1998;160:1387-91.
 20. Kahn D, Williams RD, Manyak MJ, Haseman MK, Seldin DW, Libertino JA, et al. ¹¹¹Indium-capromab pentetide in the evaluation of patients with residual or recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. The ProstaScint Study Group. J Urol 1998;159:2041-6.
 21. Chang CH, Wu HC, Tsai JJ, Shen YY, Changlai SP, Kao A. Detecting metastatic pelvic lymph nodes by ¹⁸F-2-deoxyglucose positron emission tomography in patients with prostate-specific antigen relapse after treatment for localized prostate cancer. Urol Int 2003;70:311-5.
 22. Kao CH, Hsieh JF, Tsai SC, Ho YJ, Yen RF. Comparison and discrepancy of ¹⁸F-2-deoxyglucose positron emission tomography and Tc-99m MDP bone scan to detect bone metastases. Anticancer Res 2000;20:2189-92.
 23. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Wu YH, Chen MH, Hurwitz M, et al. Utilizing predictions of early prostate-specific antigen failure to optimize patient selection for adjuvant systemic therapy trials. J Clin Oncol 2000;18:3240-6.
 24. Gretzer MB, Trock BJ, Han M, Walsh PC. A critical analysis of the interpretation of biochemical failure in surgically treated patients using the American Society for Therapeutic Radiation and Oncology criteria. J Urol 2002;168(4 Pt 1):1419-22.
 25. Kamat AM, Babaian K, Cheung MR, Naya Y, Huang SH, Kuban D, et al. Identification of factors predicting response to adjuvant radiation therapy in patients with positive margins after radical prostatectomy. J Urol 2003;170:1860-3.

26. Nilsson S, Norlen BJ, Widmark A. A systematic overview of radiation therapy effects in prostate cancer. *Acta Oncol* 2004;43:316-81.
27. Johnstone PA, Booth R, Riffenburgh RH, Amling CL, Kane CJ, Moul JW. Initiation of salvage therapy for prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2002;5:136-43.
28. Cox JD, Gallagher MJ, Hammond EH, Kaplan RS, Schellhammer PF. Consensus statements on radiation therapy of prostate cancer: guidelines for prostate re-biopsy after radiation and for radiation therapy with rising prostate-specific antigen levels after radical prostatectomy. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel. *J Clin Oncol* 1999;17:1155.
29. Chawla AK, Thakral HK, Zietman AL, Shipley WU. Salvage radiotherapy after radical prostatectomy for prostate adenocarcinoma: analysis of efficacy and prognostic factors. *Urology* 2002;59:726-31.
30. Do LV, Do TM, Smith R, Parker RG. Postoperative radiotherapy for carcinoma of the prostate: impact on both local control and distant disease-free survival. *Am J Clin Oncol* 2002;25:1-8.
31. Garg MK, Tekyi-Mensah S, Bolton S, Velasco J, Pontes E, Wood DP Jr., et al. Impact of postprostatectomy prostate-specific antigen nadir on outcomes following salvage radiotherapy. *Urology* 1998;51:998-1002.
32. Song DY, Thompson TL, Ramakrishnan V, Harrison R, Bhavsar N, Onaodowan O, et al. Salvage radiotherapy for rising or persistent PSA after radical prostatectomy. *Urology* 2002;60:281-7.
33. Vicini FA, Ziaja EL, Kestin LL, Brabbins DS, Stromberg JS, Gonzalez JA, et al. Treatment outcome with adjuvant and salvage irradiation after radical prostatectomy for prostate cancer. *Urology* 1999; 54:111-7.
34. Cadeddu JA, Partin AW, DeWeese TL, Walsh PC. Long-term results of radiation therapy for prostate cancer recurrence following radical prostatectomy. *J Urol* 1998;159:173-8.
35. Messing EM, Manola J, Sarosdy M, Wilding G, Crawford ED, Trump D. Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node-positive prostate cancer. *N Engl J Med* 1999;341:1781-8.
36. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of 22 randomised trials with 3283 deaths in 5710 patients. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 1995;346:265-9.
37. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 2000;355:1491-8.
38. Messing E. The timing of hormone therapy for men with asymptomatic advanced prostate cancer. *Urol Oncol* 2003;21:245-54.

39. Iversen P, Tammela TL, Vaage S, Lukkarinen O, Lodding P, Bull-Njaa T, et al. A randomised comparison of bicalutamide ('Casodex') 150 mg versus placebo as immediate therapy either alone or as adjuvant to standard care for early non-metastatic prostate cancer. First report from the Scandinavian Prostatic Cancer Group Study No. 6. *Eur Urol* 2002;42:204-11.
40. See WA, Wirth MP, McLeod DG, Iversen P, Klimberg I, Gleason D, et al. Bicalutamide as immediate therapy either alone or as adjuvant to standard care of patients with localized or locally advanced prostate cancer: first analysis of the early prostate cancer program. *J Urol* 2002;168:429-35.
41. Scherr D, Swindle PW, Scardino PT; National Comprehensive Cancer Network. National Comprehensive Cancer Network guidelines for the management of prostate cancer. *Urology* 2003;61(2 Suppl 1):14-24.
42. Connolly JA, Shinohara K, Presti JC Jr, Carroll PR. Local recurrence after radical prostatectomy: characteristics in size, location, and relationship to prostate-specific antigen and surgical margins. *Urology* 1996;47:225-31.
43. Scattoni V, Roscigno M, Raber M, Montorsi F, Da Pozzo L, Guazzoni G, et al. Multiple vesico-urethral biopsies following radical prostatectomy: the predictive roles of TRUS, DRE, PSA and the pathological stage. *Eur Urol* 2003;44:407-14.
44. Salomon L, Anastasiadis AG, Johnson CW, McKiernan JM, Goluboff ET, Abbou CC, et al. Seminal vesicle involvement after radical prostatectomy: predicting risk factors for progression. *Urology* 2003;62:304-9.
45. Choo R, Hruby G, Hong J, Hong E, DeBoer G, Danjoux C, et al. Positive resection margin and/or pathologic T3 adenocarcinoma of prostate with undetectable postoperative prostate-specific antigen after radical prostatectomy: to irradiate or not? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:674-80.