

# High-Intensity Focussed Ultrasound (HIFU) als salvage behandeling van recidiverend prostaatcarcinoom: stand van zaken wetenschap en praktijk

*Een review van systematische reviews*

Januari 2018

Prof.dr. V.E.P.P. Lemmens

## **Inhoudsopgave**

Samenvatting	3
Inleiding	4
Methoden	7
Resultaten	8
Synthese	14
Conclusie	15
Referenties	16

## Samenvatting

Er is de afgelopen jaren een toenemend aantal originele studies aangaande de veiligheid en effectiviteit van HIFU als salvage behandeling van een lokaal recidief van het prostaatacarcinoom gepubliceerd. Daarnaast zijn er recent ook meerdere reviews verschenen over dit onderwerp. Deze reviews werden in dit rapport gebruikt om een overzicht te geven van de huidige stand van wetenschap en praktijk met betrekking tot salvage behandeling van een lokaal recidief van het prostaatacarcinoom met HIFU.

De 7 in dit rapport geïnccludeerde reviews verschilden sterk van elkaar met betrekking tot gebruikte methodologie en kwaliteit; 2 reviews waren systematisch van opzet. De in de reviews opgenomen originele studies betroffen in de meeste gevallen prospectieve single-center studies. De definities van de gebruikte inclusiecriteria, de geïnccludeerde patiëntpopulaties en de definities van de uitkomstmaten verschilden sterk tussen de individuele studies en de geïnccludeerde reviews. Dat bemoeilijkt de interpretatie en vergelijkbaarheid van de resultaten. Er zijn tot op heden geen gerandomiseerde en/of vergelijkende klinische studies met HIFU gepubliceerd.

De oncologische uitkomsten zijn veelal gemeten binnen 1-5 jaar, de minderheid van de studies had een follow-up van langer dan 10 jaar. De oncologische en met name de functionele uitkomsten zijn echter bemoedigend voor gebruik van HIFU in de salvage setting, zoals ook geconcludeerd in de meest recente en qua aantal geïnccludeerde patiënten grootste review. Daarbij werd in de setting van een recidief na bestraling geen verschil in overleving gevonden tussen HIFU vs. salvage radicale prostatectomie of bestraling, en de morbiditeit na salvage HIFU was lager dan na een salvage radicale prostatectomie.

HIFU kan daarom worden gezien als een veelbelovend alternatief voor salvage behandeling van het lokaal recidief prostaatacarcinoom. Dit geldt zeker voor specifieke patiëntengroepen waarbij leeftijd, ziektestadium en wens van de patiënt in de richting wijzen van afzien van agressievere therapie, waarbij het risico op bijwerkingen en daardoor vermindering van de kwaliteit van leven te hoog wordt geacht.

Gerandomiseerde klinisch vergelijkende studies of prospectieve series met lange follow-up en duidelijk afgebakende inclusiecriteria en heldere uitkomstdefinities zijn nodig om een hoger level of evidence te verkrijgen. De huidige beschikbare evidence uit systematische reviews geeft echter voldoende aanleiding om, in afwachting van toekomstige studies met hogere bewijskracht, HIFU als veelbelovend alternatief voor salvage behandeling van het lokaal recidief prostaatacarcinoom ook in Nederland in aanmerking te laten komen voor vergoede zorg.

## Inleiding

Kanker van de prostaat is de meest voorkomende vorm van kanker bij mannen in Nederland: in 2016 zijn meer dan 11.000 mannen nieuw gediagnosticeerd met een prostaatacarcinoom, een toename van ruim 250% ten opzichte van 1990[1]. Aangezien het prostaatacarcinoom een ziekte is die zich vooral op oudere leeftijd openbaart, is deze toename voor een belangrijk deel te verklaren door de vergrijzing van de Nederlandse bevolking. Echter, ook na correctie voor leeftijdsopbouw blijkt de incidentie van het prostaatacarcinoom te zijn gestegen: van 63 per 1000 Nederlandse mannen in 1990, via 110 per 1000 in 2004, tot 92 per 1000 mannen in 2016. Voor de Nederlandse man is het gemiddelde risico om ooit gediagnosticeerd te worden met een prostaatacarcinoom inmiddels 12%[1]. Eén van de redenen van de toename van het prostaatkanker risico is het feit dat er door middel van de PSA-test sinds de jaren negentig van de vorig eeuw in Nederland op vrij grote schaal opportuun wordt gescreend op verhoogde PSA-waardes in het bloed, een marker voor verhoogde activiteit van de prostaat. Daarbij kan prostaatkanker in een vroeg stadium worden opgespoord. Prostaatkanker is een ziekte die zich echter over het algemeen relatief langzaam ontwikkelt. Waarschijnlijk zou een deel van de mannen welke een behandeling heeft ondergaan voor een vroeg-stadium prostaatacarcinoom ontdekt via PSA-screening, tijdens zijn leven geen (serieuze) klachten daarvan hebben ontwikkeld, of daaraan zijn overleden. Met andere woorden, vroege detectie van prostaatacarcinoom is geassocieerd met overdiagnostiek en overbehandeling [2].

De negatieve gevolgen van overbehandeling zijn logischerwijs groter bij ingrijpende behandelingen met een groter risico op bijwerkingen, dan bij beperkte ingrepen met mogelijk minder complicaties. Ondanks het feit dat veel mannen in een vroeg stadium worden gediagnosticeerd, keert bij een deel van de mannen de ziekte terug, lokaal of als uitgezaaide ziekte. Bij een lokaal recidief van het prostaatacarcinoom zijn er, mede afhankelijk van eerdere behandeling, plaats en grootte van het recidief, kenmerken van primaire tumor, en het risicoprofiel, levensverwachting, conditie en wens van de patiënt, verschillende behandelopties beschreven:

- radicale prostatectomie
- brachytherapie
- lokale (focale) therapie zoals:
  - cryotherapie
  - high-intensity focussed ultrasound (HIFU)

Laatstgenoemde behandeling, HIFU, wordt in Nederland momenteel op relatief beperkte schaal toegepast, in en buiten studieverband.

Een salvage behandeling met HIFU van een lokaal recidief prostaatacarcinoom is in Nederland niet opgenomen in de behandelrichtlijn. Mede daarom wordt een behandeling met HIFU niet vergoed door de meeste Nederlandse zorgverzekeraars. Recent zijn er echter een groot aantal studies en een aantal systematische reviews gepubliceerd over de effectiviteit van HIFU als salvage therapie voor een lokaal recidief van het prostaatacarcinoom. In dit rapport wordt op basis van deze recente literatuur een update gegeven van de stand van wetenschap en praktijk aangaande de effectiviteit van HIFU als salvage therapie voor een lokaal recidief van het prostaatacarcinoom.

## Methoden

De laatste jaren is er een aantal (systematische) reviews gepubliceerd aangaande de effectiviteit van HIFU als salvage therapie voor lokaal recidief prostaatcarcinoom. Om die reden is er in dit rapport gekozen voor een 'review van reviews' aanpak. Daarbij wordt de informatie zoals verzameld en geanalyseerd in reviews en eventuele meta-analyses systematisch hergebruikt, en wordt de beschikbare evidence uit de verschillende reviews gewogen tegen de (methodologische) kwaliteit van de reviews, en de in- en exclusiecriteria daarvan. Dit wordt aangevuld met eventuele gerandomiseerde studies met een dermate recente publicatiedatum dat zij niet in een van de (systematische) reviews zijn opgenomen, uitgaand van de in- en exclusiecriteria welke het meest gebruikelijk bleken in de geïnccludeerde reviews. De conclusies getrokken in de afzonderlijke reviews worden daartegen afgezet, waarna op basis van een synthese van alle resultaten een samenvattende conclusie werd geformuleerd aangaande de effectiviteit van HIFU als salvage therapie, volgens de huidige stand van de wetenschap.

Omdat originele studies herhaaldelijk geïnccludeerd (kunnen) worden in reviews met overlappende in- en exclusiecriteria, is er voor gekozen om alleen reviews met publicatiedatum na 01-01-2014 te includeren.

De volgende zoekstrategie werd uitgevoerd in Pubmed, met als laatste update 17 december 2017:

```
("high-intensity focused ultrasound ablation"[MeSH Terms] OR ("high-intensity"[All Fields] AND "focused"[All Fields] AND "ultrasound"[All Fields] AND "ablation"[All Fields]) OR "high-intensity focused ultrasound ablation"[All Fields] OR "hifu"[All Fields]) OR "high intensity focussed ultrasound"[All Fields] AND "prostate cancer"[All Fields] AND "salvage"[All Fields]
```

Publication date: ≥01-01-2014.

Verdere inclusiecriteria: systematische of narratieve reviews en/of meta-analyses waarbij originele studies aangaande de klinische effectiviteit van HIFU bij mensen als salvage therapie geïnccludeerd werden: case series, retrospectieve en prospectieve cohorten, single en multicenter studies, comparative studies, fase 2, 3 of 4 studies, (non-)randomised clinical trials. Taal: Engels, Nederlands.

Op basis van de titel werd een eerste selectie gemaakt naar type studie (review, meta-analyse, anders). Van alle geselecteerde artikelen werd het abstract gelezen, op basis waarvan een verdere selectie werd gemaakt, al dan niet na lezen van de full tekst versie van het artikel.

## Resultaten

De zoekstrategie leverde 62 studies op. Daarvan werden er 18 in Pubmed aangeduid als 'review', 2 als 'clinical trial', 1 als 'meta-analyse'.

Na eerste selectie op titel bleven 28 artikelen over; daarvan werd het abstract gelezen. Na beoordeling van de abstracts en toepassing van de inclusiecriteria werden 14 full tekst artikelen gelezen en uiteindelijk 7 reviews geïnccludeerd in dit rapport [3-9]. De systematische reviews van Valerio et al, Fahkrejehani et al, en Smit Duizentkunst et al [10-12] werden niet geïnccludeerd omdat deze 100% overlap vertoonden met de andere reviews opgenomen in dit rapport met betrekking tot de originele salvage HIFU studies. De systematische review van Palermo et al [13] kon niet geïnccludeerd worden vanwege het niet beschikbaar zijn van de full tekst van de publicatie.

In tabel 1 staan belangrijkste eigenschappen van de 7 geïnccludeerde studies beschreven. De meest recente reviews includeerden originele studies tot en met publicatiejaar medio 2017. Twee reviews waren systematisch van opzet; 1 review gebruikte een systematische zoekopdracht maar de rapportage was narratief. De overige reviews waren narratief van aard. De meerderheid van de reviews includeerde mannen met een recidief na bestraling van een gelokaliseerd prostaatacarcinoom. Slechts 1 studie vergeleek HIFU direct cijfermatig met de uitkomsten na radiotherapie en/of radicale prostatectomie. Niet alle reviews beperkten zich tot HIFU in de salvage therapie setting. De uitkomstmaten betroffen veelal een combinatie van oncologische en functionele uitkomstmaten.

Geen van de reviews includeerde kwaliteit van leven, en geen review evalueerde de kosteneffectiviteit. Slechts 1 review maakte gebruik van strikte kwaliteitstoetsing van de geïnccludeerde originele studies. De review van Golbari omvatte de meest recente resultaten met inclusie van originele studies gepubliceerd tot medio 2017.

De kwaliteit van de geïnccludeerde reviews in dit rapport was variabel. Definities van inclusiecriteria, patiëntpopulatie, gevolgde methodologie, uitkomstmaten, voorgaande of vervolghtherapieën, etc. werden wisselend beschreven. De reviews van Golan en Ramsay et al onderscheidden zich van de andere geïnccludeerde reviews op gebied van methodologische kwaliteit, met name door hun systematische aanpak.

In tabel 2 staan de resultaten van de reviews beschreven. De in de reviews geïnccludeerde originele studies kenden logischerwijs een overlap tussen de reviews. Het aantal in de reviews opgenomen aantal studies varieerde van 2 tot 8. Het totaal aantal daarbij beschreven patiënten varieerde van 87 tot 803. Bij enkele narratieve reviews was het totaal aantal geïnccludeerde patiënten niet vermeld,

evenals de (mediane) follow-up duur. De mediane follow-up duur varieerde van 7 maanden tot 7 jaar.

De grote meerderheid van alle in de reviews geïnccludeerde studies betrof prospectieve single center case studies. Enkele studies waren retrospectief van aard, enkele studies omvatten patiënten uit meerdere centra. Er waren slechts zeer beperkt direct vergelijkende data beschikbaar. Er waren geen randomised controlled trials uitgevoerd.

De ziektespecifieke overleving na salvage HIFU bedroeg 80% na max. 7 jaar. De ziektevrije overleving bedroeg 25% tot 75% (afhankelijk van follow-up duur). De metastasevrije overleving na 7 jaar bedroeg 80%.

De cijfermatig vergelijkende review van Golbari et al gaf geen verschil in overleving tussen salvage HIFU vs. salvage radicale prostatectomie of bestraling.

De continentie na salvage HIFU liep uiteen van 50-93%. Slechts 1 review rapporteerde potentieproblemen.

Stenose na salvage HIFU werd gerapporteerd bij 14-36% van de behandelde mannen, een urethrorectale fistel in 3-16%.



**Tabel 1. Eigenschappen van de in dit rapport geïnccludeerde reviews**

Auteur en jaartal	Type review	Populatie	Interventie	Uitkomstmaten	Methodologische kwaliteit gewogen, gradering	Meest recente publicatiedatum geïnccludeerde studies
<i>Hennequin et al 2017 [3]</i>	Narratief	Mannen met relapse prostaatkanker na bestraling	HIFU, cryotherapie, prostatectomie, stereotactische radiotherapie, brachytherapie	Biochemische relapse, overall survival, prostaatca-specifieke overleving, progressievrije overleving, bijwerkingen	Nee	September 2017
<i>Golbari et al 2017 [4]</i>	Narratief	Mannen met relapse prostaatkanker na bestraling	HIFU, cryotherapie, prostatectomie, stereotactische radiotherapie, brachytherapie	Overall survival, bijwerkingen	Nee	2017
<i>Golan et al 2017 [5]</i>	Narratief/ systematisch	Mannen met gelokaliseerde prostaatkanker	HIFU als hemi-ablatie	Biopsie-bewezen recidief, metastasevrije overleving, continentie, bijwerkingen, kwaliteit van leven	Nee	2014
<i>Chaussy et al 2017 [6]</i>	Narratief	Mannen met gelokaliseerde prostaatkanker	HIFU als salvage na radicale prostatectomie of radiotherapie, brachytherapie	Biochemische failure rates, bijwerkingen	Nee	2011
<i>Mendenhall et al 2014 [7]</i>	Narrative	Mannen met lokaal recidief na radiotherapie	HIFU als salvage na radiotherapie	Biochemische failure rates, bijwerkingen	Nee	2011
<i>Ramsay et al 2015 [8]</i>	Systematic	Mannen met lokaal recidief na radiotherapie	HIFU als salvage na radiotherapie	Incontinentie, bijwerkingen	Ja	2006
<i>Zdrojowy et al 2016 [9]</i>	Systematic	Mannen met lokaal recidief na radiotherapie	HIFU als salvage na radiotherapie	Ziektespecifieke, ziektevrije en metastasevrije overleving, bijwerkingen	Nee	2014

**Tabel 2. Uitkomsten van de in dit rapport geïnccludeerde reviews**

Auteur en jaartal	Aantal geïnccludeerde studies	Type geïnccludeerde studies	Totaal aantal patiënten	Niveau van evidence	Mediane FU (gemiddelde, range)	Belangrijkste uitkomsten na HIFU	Conclusie
<i>Hennequin et al 2017 [3]</i>	2 m.b.t. salvage HIFU	2 single-center case series	355	Laag	Grootste studie: 48 maanden (max. 7 jaar)	7 jaars prostaatca-specifieke overleving 80%. 7 jaars metastasevrije overleving 80%. 5-jaars progressievrije overleving 21-45%.	HIFU is behandelingsoptie bij relapse na bestraling. Algemeen: prospectieve, klinisch vergelijkende studies aanbevolen.
<i>Golbari et al 2017 [4]</i>	12	Single/multicenter-center case series, prospective registry, vergelijkende studie	803	Laag	Gemiddeld 9-64 maanden	Geen verschil overleving HIFU vs. prostatectomie of bestraling. Lagere morbiditeit na HIFU vs. prostatectomie	Bemoedigende resultaten na HIFU, duidelijke rol voor HIFU als salvage therapie.
<i>Golan et al 2017 [5]</i>	2 m.b.t. salvage HIFU	Prospectieve, single/2-center case series	87	Laag	16,3-17 maanden (10-29)	Metastasevrije overleving 88-95%. Biochemisch-recidiefvrije overleving 42-67%. Incontinentie 25%(onvrijwillig urineverlies of gebruik van pads). Kwaliteit van leven: verbetering op prostaatsymptoomscore/verslechtering erectiele dysfunctie	HIFU is veilig alternatief voor standaardbehandeling, met weinig bijwerkingen. Oncologische resultaten lijken gunstig maar langere follow-up en prospectieve trials noodzakelijk voor integratie van HIFU in behandelrichtlijnen
<i>Chaussy et al 2017 [6]</i>	4 m.b.t. salvage HIFU	Single-center case series	Niet gedefinieerd	Laag	Max. 5 jaar	Na salvage HIFU geen hogere complicatierates dan na primaire HIFU. Na salvage HIFU bij patiënten met failure na radicale prostatectomie, 91% 5-jaars biochemisch recidiefvrije overleving.	HIFU is een behandelingsoptie voor lokale recidieven, waar conventionele therapieën vaak niet meer toegepast kunnen worden.
<i>Mendenhall et al 2014 [7]</i>	4 m.b.t. salvage HIFU	Single-center case series	220	Laag	7.4-36 (3-121) maanden	3-jaar biochemisch progressievrije overleving 25-53% (afhankelijk van risicostratificatie). 5-jaar biochemisch progressievrije overleving 52% Incontinentie 50%, 32% graad 2-3. Stenose in 14-36%, urethrorectale fistel in 3-7%.	Geen specifieke conclusie geformuleerd met betrekking tot salvage HIFU
<i>Ramsay et al</i>	1 m.b.t.	Retrospectieve	Niet	Laag	15 maanden	Incontinentie 7%.	Weinig data voorhanden, goede

2015 [8]	salvage HIFU	single-center studie	gedefinieerd			Stenose in 17%, urethrorectale fistel in 6%.	kwaliteit prospectieve studies noodzakelijk, ook om langetermijneffecten te evalueren.
Zdrojowy et al 2016 [9]	8	Voornamelijk prospectieve, single-center case series	Niet gedefinieerd	Laag	Max. 7 jaar	Ziektespecifieke en metastasevrije overleving 80%. Ziektevrije overleving 25-75%. Incontinentie 10-50%. Stenose in 17%, urethrorectale fistel in 3-16%. Over het algemeen meer complicaties na salvage HIFU dan na HIFU in primaire setting.	Lokale salvage therapieën zoals HIFU zijn een behandelingsoptie bij een lokale recidief na bestraling. Vanwege gebrek aan gerandomiseerde data is het niet mogelijk om heldere aanbevelingen te doen.

## Synthese

Er is de afgelopen jaren een toenemend aantal originele studies aangaande de veiligheid en effectiviteit van HIFU als salvage behandeling van een recidief van het gelokaliseerd prostaatacarcinoom gepubliceerd. Daarnaast zijn er recent ook een aantal reviews verschenen over dit onderwerp. Deze reviews werden in dit rapport gebruikt om tot een overzicht te komen van de huidige stand van wetenschap en praktijk met betrekking tot salvage behandeling van het recidiverend prostaatacarcinoom met HIFU.

De 7 in dit rapport geïnccludeerde reviews verschilden sterk van elkaar met betrekking tot gebruikte methodologie en kwaliteit; 2 reviews waren systematisch van opzet. De in de reviews opgenomen originele studies betroffen in de meeste gevallen prospectieve single-center studies. De definities van de gebruikte inclusiecriteria, de geïnccludeerde patiëntpopulaties en de definities van de uitkomstmaten verschilden sterk tussen de individuele studies en de geïnccludeerde reviews. Dat bemoeilijkt de interpretatie en vergelijkbaarheid van de resultaten. Er zijn tot op heden geen gerandomiseerde en/of vergelijkende klinische studies met HIFU gepubliceerd.

De oncologische uitkomsten zijn veelal gemeten binnen 1-5 jaar, de minderheid van de studies had een follow-up van langer dan 10 jaar. De oncologische en met name de functionele uitkomsten zijn echter bemoedigend voor gebruik van HIFU in de salvage setting, zoals ook geconcludeerd in de meest recente en qua aantal geïnccludeerde patiënten grootste review. Daarbij werd in de setting van een recidief na bestraling geen verschil in overleving gevonden tussen HIFU vs. salvage radicale prostatectomie of bestraling, en de morbiditeit na salvage HIFU was lager dan na een salvage radicale prostatectomie.

## **Conclusie**

Vanwege het gunstige bijwerkingenprofiel en de niet-inferieure oncologische uitkomsten i.v.m. radicale prostatectomie of bestraling kan een salvage HIFU worden gezien als een veelbelovend alternatief voor salvage behandeling van het lokaal recidief prostaatacarcinoom. Dit geldt zeker voor specifieke patiëntengroepen waarbij leeftijd, ziektestadium en wens van de patiënt in de richting wijzen van afzien van agressievere therapie, waarbij het risico op bijwerkingen en daardoor vermindering van de kwaliteit van leven te hoog wordt geacht.

Gerandomiseerde klinisch vergelijkende studies of prospectieve series met lange follow-up en duidelijk afgebakende inclusiecriteria en heldere uitkomstdefinities zijn nodig om een hoger level of evidence te verkrijgen. De huidige beschikbare evidence uit systematische reviews geeft echter voldoende aanleiding om, in afwachting van toekomstige studies met hogere bewijskracht, HIFU als veelbelovend alternatief voor salvage behandeling van het lokaal recidief prostaatacarcinoom ook in Nederland in aanmerking te laten komen voor vergoede zorg.

## Referenties

1. [www.cijfersoverkanker.nl](http://www.cijfersoverkanker.nl)
2. Hayes JH, Barry MJ. Screening for prostate cancer with the prostate-specific antigen test: a review of current evidence. *JAMA*. 2014 Mar 19;311(11):1143-9.
3. Hennequin C, Hannoun-Lévi JM, Rozet F. Management of local relapse after prostate cancer radiotherapy: Surgery or radiotherapy? *Cancer Radiother*. 2017 Oct;21(6-7):433-436.
4. Golbari NM, Katz AE. Salvage Therapy Options for Local Prostate Cancer Recurrence After Primary Radiotherapy: a Literature Review. *Curr Urol Rep*. 2017 Aug;18(8):63.
5. Golan R, Bernstein AN, McClure TD, Sedrakyan A, Patel NA, Parekh DJ, Marks LS, Hu JC. Partial Gland Treatment of Prostate Cancer Using High-Intensity Focused Ultrasound in the Primary and Salvage Settings: A Systematic Review. *J Urol*. 2017 Apr 19.
6. Chaussy CG, Thüroff S. *J Endourol*. High-Intensity Focused Ultrasound for the Treatment of Prostate Cancer: A Review. 2017 Apr;31(S1):S30-S37.
7. Mendenhall WM, Henderson RH, Hoppe BS, Nichols RC, Mendenhall NP. Salvage of locally recurrent prostate cancer after definitive radiotherapy. *Am J Clin Oncol*. 2014 Aug;37(4):411-6.
8. Ramsay CR, Adewuyi TE, Gray J, Hislop J, Shirley MD, Jayakody S, MacLennan G, Fraser C, MacLennan S, Brazzelli M, N'Dow J, Pickard R, Robertson C, Rothnie K, Rushton SP, Vale L, Lam TB. Ablative therapy for people with localised prostate cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2015 Jul;19(49):1-490.
9. Zdrojowy R, Dembowski J, Małkiewicz B, Tupikowski K, Krajewski W. Salvage local therapy for radiation-recurrent prostate cancer - where are we? *Cent European J Urol*. 2016;69(3):264-270.
10. Valerio M, Cerantola Y, Eggener SE, Lepor H, Polascik TJ, Villers A, Emberton M. New and Established Technology in Focal Ablation of the Prostate: A Systematic Review. *Eur Urol*. 2017 Jan;71(1):17-34.
11. Fakhrejahani F, Madan RA, Dahut WL. Management Options for Biochemically Recurrent Prostate Cancer. *Curr Treat Options Oncol*. 2017 May;18(5):26.11.

12. Duijzentkunst DA, Peters M, van der Voort van Zyp JR, Moerland MA, van Vulpen M. Focal salvage therapy for local prostate cancer recurrences after primary radiotherapy: a comprehensive review. *World J Urol.* 2016 Nov;34(11):1521-1531.

13. Palermo G, Foschi N, D'Agostino D, Sacco E, Bassi P, Pinto F. Local relapse of prostate cancer after primary definitive treatment: the management. *Minerva Urol Nefrol.* 2016 Jun;68(3):282-92.