ARTÍCULO ORIGINAL

Tratamiento combinado con radioterapia externa y hormonoterapia en los pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado: factores predictivos de toxicidad genitourinaria

C. Ferrandis^{a,*}, J.A. March^a, J.M. Martínez^a, J. Hernández^a, N. Diez^a,
V. Morillo^b, F. García^a y P. Chuan^a

^a Servicio de Urología, Hospital Clínico de Valencia, Valencia, España

^b Servicio de Radioterapia, Hospital Clínico de Valencia, Valencia, España

Recibido el 13 de mayo de 2010; aceptado el 31 de agosto de 2010

Accesible en línea el 18 de febrero de 2011

PALABRAS CLAVE

Cáncer de próstata
localmente avanzado;
Radioterapia;
Hormonoterapia;
Efectos adversos;
Eficacia;
Recurrencia

Resumen

Introducción: una opción de tratamiento del cáncer de próstata localmente avanzado es la radioterapia combinada con la ablación androgénica. Revisamos los resultados de eficacia y toxicidad del tratamiento combinado en un grupo de pacientes tratados con esta terapia combinada en nuestra institución.

Material y método: estudio retrospectivo de 80 pacientes con cáncer prostático localmente avanzado tratados con radioterapia externa y hormonoterapia neoadyuvante (dos meses) y adyuvante (24 meses). Se realiza un estudio descriptivo de las variables clínico-patológicas y de los efectos secundarios. Evaluamos la respuesta al tratamiento mediante el PSA nadir y recidiva bioquímica. Analizamos la toxicidad aguda y crónica genitourinaria, intentando establecer qué factores influyen en su aparición mediante análisis uni y multivariante (regresión logística múltiple).

Resultados: la media de edad fue $68 \pm 5,81$ años, el PSA inicial $20,05 \pm 16,27$ ng/ml y el volumen prostático medio $43,7 \pm 27,57$ cc. El 33% fueron estadio T3a y el 66% T3b. El Gleason fue < 7 en el 39%, 7 en el 46% y ≥ 8 en el 15%. Tras un seguimiento medio de 44,4 meses se detectó recidiva bioquímica en tres casos. La toxicidad aguda postirradiación genitourinaria apareció en el 90% (35% tardía) y gastrointestinal en el 75% (32% tardía). El análisis univariante muestra relación entre el volumen prostático y los síntomas urinarios previos con la toxicidad genitourinaria aguda y crónica. Estos se confirman como factores predictivos independientes de toxicidad genitourinaria en el análisis de regresión logística.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: cristinaferrandis@hotmail.com (C. Ferrandis).

KEYWORDS

Locally advanced prostate cancer;
Radiotherapy;
Hormone therapy;
Adverse effects;
Efficacy;
Recurrence

Conclusiones: la hormono-radioterapia es una opción válida para el tratamiento del cáncer localmente avanzado con resultados óptimos a corto plazo, aunque no está exenta de efectos secundarios. La sintomatología urinaria previa y el volumen prostático pueden predecir la toxicidad genitourinaria.

© 2010 AEU. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Combined External Radiotherapy and Hormone Therapy in Patients with Locally Advanced Prostate Cancer: Predictive Factors of Genitourinary Toxicity**Abstract**

Introduction: Radiotherapy and androgen deprivation are an established treatment option for locally advanced prostate cancer. We evaluate outcomes in efficacy and toxicity for patients treated with this combined therapy at our institution.

Methods: A retrospective study of 80 patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy combined with neo-adjuvant (2 months) and adjuvant (24 months) androgen deprivation. We studied the clinical variables and side effects. We evaluated treatment outcomes using PSA nadir and biochemical failure, and recorded acute and late gastrointestinal and urinary toxicity. We assessed the correlation between clinical variables and urinary toxicity by means of univariate and multivariate analyses (multiple logistic regression).

Results: The mean patient age was 68 ± 5.81 years; the initial PSA was 20.05 ± 16.27 ng/ml and the mean prostate volume 43.7 ± 27.57 cc. The clinical stage was T3a in 33% and T3b in 66%. The Gleason score was <7 in 39%, 7 in 46% and ≥ 8 in 15%. The mean follow-up was 44.4 months and biochemical failure was observed in 3 cases. Acute urinary toxicity was recorded in 90% of the patients (chronic in 35%) and acute gastrointestinal toxicity in 75% (late in 32%). In a univariate analysis, prostate volume and urinary symptoms were statistically correlated to acute and late urinary toxicity. Both prostate volume and urinary symptoms were independently associated with an increase in urinary toxicity in the logistic regression analysis.

Conclusions: Hormone-radiotherapy is a valid option to locally treat advanced prostate cancer with optimal short-term outcomes, although it is not devoid of side effects. Prostate volume and urinary symptoms before treatment can predict genitourinary toxicity.

© 2010 AEU. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El cáncer de próstata es un importante problema de salud¹. Es una enfermedad que afecta con mayor frecuencia en la edad adulta. De hecho, aproximadamente el 70% de los cánceres de próstata se diagnostican a partir de los 65 años². La incidencia del cáncer de próstata en España ha cambiado sustancialmente en los últimos años, en parte debido al aumento de la esperanza de vida de los pacientes y a las mejoras técnicas en el diagnóstico precoz. Ahora se diagnostican cánceres de próstata en varones más jóvenes y en estadios menos avanzados³.

No obstante, existe un 27% de pacientes con diagnóstico inicial de cáncer de próstata localmente avanzado⁴. Dentro de las alternativas terapéuticas en este estadio se encuentran la prostatectomía radical, la radioterapia externa, el tratamiento hormonal y las terapias combinadas. La elección de cada una de ellas dependerá tanto de la esperanza de vida del paciente, de sus preferencias, como de la experiencia del grupo de trabajo que se enfrente a la decisión terapéutica.

Se han aplicado diversas fórmulas para mejorar la eficacia de la radioterapia externa. Una de las modalidades de radioterapia externa utilizada para el cáncer de próstata es la tridimensional conformacional. Se recomienda una dosis

mínima de 76 a 81 Gy en los cánceres de próstata localmente avanzados, siendo el estándar habitual 78 Gy. Se administra de forma fraccionada y gradual. El aumento de la dosis mejora la respuesta y el control de la enfermedad. De hecho, se ha demostrado que la dosis de radiación es un factor independiente que influye en la supervivencia libre de progresión bioquímica⁵.

El uso de la radioterapia no está exento de efectos secundarios. Estos pacientes pueden presentar toxicidad a nivel genitourinario y gastrointestinal. La severidad de ambas es habitualmente evaluada mediante escalas estandarizadas (RTOG/EORTC)⁶. La toxicidad también se clasifica dependiendo del tiempo de evolución en aguda o crónica. Los efectos secundarios genitourinarios más frecuentes son de carácter irritativo; en algunos casos más graves puede aparecer hematuria. La sintomatología digestiva más habitual es la diarrea y la rectorragia.

Los objetivos de este trabajo son, por una parte, determinar la eficacia del tratamiento combinado con radioterapia y hormonoterapia para los pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado. Por otra, evaluar la toxicidad genitourinaria y gastrointestinal, tanto aguda como crónica. Finalmente, se pretende determinar los factores que pueden predecir la aparición de toxicidad genitourinaria tras el tratamiento con radioterapia.

Material y método

Se trata de un estudio retrospectivo que incluye 80 pacientes tratados en el Hospital Clínico Universitario de Valencia en el periodo comprendido entre 2000 y 2009. Para la obtención de datos se realizó una revisión sistemática de las historias clínicas. Se incluyeron aquellos pacientes diagnosticados de cáncer de próstata localmente avanzado, con estadio T3a/T3b o T4, N0 y M0 según la clasificación de la TNM del 2002, con confirmación histológica.

Se llegó al diagnóstico de cáncer de próstata localmente avanzado mediante tacto rectal, PSA, ecografía transrectal y biopsia prostática ecodirigida con un esquema protocolizado de 10 biopsias. En aquellos casos en los que el PSA previo era superior a 10 ng/ml se realizó biopsia de vesículas seminales. Para la estadificación locorregional también se solicitó TAC y/o RMN pélvica.

El bloqueo hormonal se inició en el momento del diagnóstico, y tras dos meses de hormonoterapia neoadyuvante los pacientes iniciaron el tratamiento con técnicas de radioterapia 3D-conformacional. A todos se les administró una dosis total de 76 Gy en 38 fracciones. El bloqueo hormonal se prolongó hasta dos años después de finalizar la radioterapia. En este tiempo el paciente fue seguido estrechamente, controlando todos los efectos secundarios y tratándolos cuando era necesario.

Se ha realizado un estudio descriptivo de las variables edad, sintomatología urinaria previa al tratamiento (frecuencia miccional > 1, urgencia y/o dificultad miccional habitual), estadio clínico, PSA sérico, densidad de PSA (dPSA), volumen prostático, Gleason, nadir de PSA, tiempo desde el tratamiento hasta alcanzar el PSAn, número de recidivas bioquímicas según el criterio *Phoenix* (aumento del PSA por encima de 2 ng/ml sobre nadir de PSA)⁷, periodo de seguimiento, media de PSA a los 6 meses y último control de PSA.

Se obtuvo la curva de probabilidad de progresión utilizando la metodología de Kaplan-Meier para determinar la probabilidad de recidiva bioquímica. En cuanto a los datos de toxicidad, se estimaron las frecuencias para toxicidad aguda y crónica genitourinaria y gastrointestinal según las escalas de la *Radiation Therapy Oncology Group/European Organization for research and Treatment of Cancer system* (RTOG-EORTC)⁶. Se considera toxicidad aguda cuando la sintomatología aparece durante el tratamiento y las 4 primeras semanas de finalizarlo, y crónica a partir de las cuatro semanas del tratamiento.

Para analizar la posible relación entre las variables edad, sintomatología urinaria previa al tratamiento, volumen prostático, densidad de PSA (PSAd) y PSA inicial, con la probabilidad de presentar toxicidad genitourinaria tanto aguda como crónica se ha realizado la prueba de χ^2 . Para saber si alguna de estas variables puede predecir la aparición de toxicidad urinaria aguda y crónica se ha realizado un estudio de regresión logística multivariante. Estas variables se han estratificado de forma que se han diferenciado según fueran menores o mayores de 70 años, presentar un nivel de PSA superior o inferior a 10 ng/ml, un volumen prostático mayor o menor de 20 cc, PSAd mayor o menor de 0,12 y la presencia o no de sintomatología urinaria previa (STUI). El nivel de significación estadística se estableció en 0,05.

Tabla 1 Características clínicas de los pacientes

Variable	Media (DE)
Edad (años)	68 (5,81)
Volumen próstata (cc)	43,66 (27,57)
PSA inicial (ng/ml)	20,05 (16,27)
PSA 6 meses (ng/ml)	0,29 (0,86)
Nadir PSA (ng/ml)	0,14 (0,38)
Tiempo nadir PSA (meses)	6,4 (6,68)

Figura 1 Supervivencia libre de recidiva bioquímica. Curva Kaplan-Meier.

Resultados

Las características clínicas de los pacientes están recogidas en la **tabla 1**. En cuanto al estadio el 33% fueron T3a, T3b el 66% y solo un paciente fue estadio T4. En el grupo de pacientes con estadio T3b se hizo el diagnóstico mediante la biopsia de seminales y técnicas de imagen. En un 70% de los casos existía concordancia entre el resultado de la biopsia y la sospecha de afectación de seminales en las técnicas de imagen. En un 8% la biopsia de seminales fue positiva, mientras que el estadio era menor según las técnicas de imagen y, por último, en el 22% restante fueron las técnicas de imagen las que llegaron al diagnóstico. El PSA nadir medio fue 0,14 ($\pm$ 0,38) ng/ml y se obtuvo en todos los casos durante el seguimiento una vez iniciado el tratamiento con radioterapia más la privación androgénica. El Gleason fue < 7 en el 39%, 7 en 46% y $\geq$ 8 en 15%.

Tabla 2 Frecuencia de toxicidad genitourinaria (TGU) y gastrointestinal (TGI) aguda

	TGU aguda N (%)	TGI aguda N (%)
Sin cambios	7 (8,8)	18 (22,5)
Grado 1	31 (38,8)	30 (37,5)
Grado 2	35 (43,8)	22 (27,5)
Grado 3	6 (7,5)	8 (10)
Grado 4	0 (0)	0 (0)

Tabla 3 Frecuencia toxicidad genitourinaria (TGU) y gastrointestinal (TGI) crónica

	TGU crónica N (%)	TGI crónica N (%)
Sin cambios	33 (41,3)	35 (43,8)
Grado 1	22 (27,5)	15 (18,8)
Grado 2	5 (6,3)	10 (12,5)
Grado 3	1 (1,3)	1 (1,3)
Grado 4	0 (0)	0 (0)

Como antecedentes personales relacionados con patología digestiva, el 4% presentó algún episodio de diverticulitis previo al tratamiento, y el 21% hemorroides. Respecto a la patología urológica previa, tres pacientes (3,75%) habían sido intervenidos por hiperplasia benigna de próstata mediante resección transuretral. La media de seguimiento fue 44,36 (7,26-104,79) meses. A lo largo del seguimiento sólo hubo recidiva bioquímica en 3 casos (3,75%) (fig. 1).

En cuanto a los datos relativos a toxicidad aguda (tabla 2), la toxicidad genitourinaria predominante fue leve (grado 1 y 2) e incluye la aparición de polaquiuria, urgencia miccional, dolor o espasmos vesicales, que se han solucionado con analgesia sin precisar otros tratamientos más específicos en los casos más leves. En aquellos casos en los que la sintomatología fue más acusada se precisó la administración de bloqueadores alfa o anticolinérgicos, según el predominio de sintomatología obstructiva o irritativa. La toxicidad grado 3 en pacientes que presentaron hematuria fue tratada de forma conservadora. En la toxicidad gastrointestinal aguda la sintomatología más frecuente fue la alteración del ritmo

intestinal (37,5%), que se solucionó con medidas conservadoras, como tratamiento con fibra y enemas en los casos de estreñimiento y con loperamida en los de diarrea. Existe un pequeño porcentaje de pacientes (8%) que presentó rectorragias, que remitieron sin ningún tratamiento.

En lo referente a la toxicidad crónica (tabla 3), un porcentaje importante de pacientes no presentaron sintomatología genitourinaria (41%) y un 30% tendrán toxicidad grado 1 (sintomatología principalmente de carácter irritativo que no requiere tratamiento). Lo mismo ocurre con la toxicidad gastrointestinal crónica, en la que un 43,5% de los pacientes se encontraron asintomáticos. La sintomatología más frecuente en el resto de los pacientes fue la diarrea, tratada mediante dieta y loperamida. Siguiendo las escalas RTOG ninguno de los pacientes del estudio presentó sintomatología genitourinaria ni gastrointestinal grado 4, relacionada con hematuria y rectorragias masivas que requieren transfusión y en algunos casos intervención quirúrgica.

El estudio univariante muestra una relación estadísticamente significativa con la aparición de toxicidad genitourinaria aguda y volumen prostático por encima de 20 cc ($p=0,034$), así como la presencia de sintomatología urinaria previa a la radioterapia ($p=0,016$). La aparición de toxicidad genitourinaria crónica se relaciona con la edad superior a 70 años ($p=0,021$), con un volumen prostático mayor de 20 cc ($p=0,019$) y con sintomatología urológica previa ($p=0,001$) (tablas 4 y 5). En el estudio de regresión logística aparecen como variables independientes predictivas de toxicidad genitourinaria aguda el volumen prostático superior a 20 cc (OR: 10,93 con $p=0,023$) y la sintomatología urinaria previa (OR: 2,93 y $p=0,019$). Para la toxicidad

Tabla 4 Relación entre variables clínicas y grado de toxicidad aguda genitourinaria

	Sin cambios N (%)	Grado 1 N (%)	Grado 2 N (%)	Grado 3 N (%)	Valor p*
<i>Síntomas urológicos</i>					
Sí	7 (8,7)	26 (32,5)	28 (35)	5 (6,2)	0,016
No	1 (1,2)	5 (6,2)	8 (10)	1 (1,2)	
<i>Volumen próstata</i>					
< 20 cc	5 (6,2)	8 (10)	7 (8,7)	0	0,034
> 20 cc	3 (3,7)	23 (28,7)	29 (36,2)	6 (7,5)	

* Prueba de χ^2 .

Tabla 5 Relación entre variables clínicas y grado de toxicidad crónica genitourinaria

	Sin cambios N (%)	Grado 1 N (%)	Grado 2 N (%)	Grado 3 N (%)	Valor p*
<i>Edad</i>					
< 70 a	25 (31,2)	13 (16,2)	2 (2,5)	0	0,021
> 70 a	8 (10)	10 (12,5)	3 (3,7)	1 (1,2)	
<i>Síntomas urológicos</i>					
Sí	14 (17,5)	2 (2,5)	1 (1,2)	0	0,019
No	19 (23,7)	21 (26,2)	4 (5)	1 (1,2)	
<i>Volumen próstata</i>					
< 20 cc	15 (18,7)	0	0	0	0,001
> 20 cc	18 (22,5)	23 (28,7)	5 (6,2)	1 (1,2)	

* Prueba de χ^2 .

genitourinaria crónica el volumen superior a 20 cc (OR: 12,93 y $p = 0,00$) y la edad mayor a 70 años (OR: 10,41 con $p = 0,047$) fueron los factores predictivos independientes.

Discusión

El uso de radioterapia externa asociado a hormonoterapia neoadyuvante y adyuvante ha sido objeto de numerosos estudios. La primera experiencia que demostró el beneficio del tratamiento combinado en un estudio prospectivo aleatorizado fue la de Bolla et al.⁸. En sus resultados encontraron superioridad en la supervivencia global a 5 años en el grupo de tratamiento combinado frente al de radioterapia sola (79 vs 62%). También la proporción de pacientes libres de enfermedad a 5 años fue superior en el grupo de tratamiento combinado (85 frente a 48%; $p = 0,001$).

Después de este estudio otros confirman sus resultados⁹⁻¹⁴, quedando constancia de la utilidad del tratamiento combinado. Widmark et al.¹⁴ compararon un grupo de tratamiento con hormonoterapia sola frente a hormonoterapia más radioterapia y concluyen que existe una disminución en la mortalidad cáncer-específica a 10 años en el grupo de tratamiento combinado frente a monoterapia con tratamiento hormonal (11,9 frente a 23,9%).

A raíz de estos resultados, los esfuerzos han ido encaminados a encontrar la pauta de tratamiento hormonal que confiera mejor control de la enfermedad. Bolla et al, en un estudio posterior, compararon la supervivencia global en el tratamiento combinado con radioterapia y hormonoterapia con una pauta de análogos de 6 meses frente a otra a 3 años¹⁵. Los resultados a 5 años hablan a favor del tratamiento prolongado (mortalidad cáncer-específica 4,7% en la pauta corta frente al 3,2% en la prolongada; $p = 0,002$). Otros estudios han obtenido resultados similares¹⁶⁻¹⁸, abogando así por un bloqueo hormonal a largo plazo tras el tratamiento con radioterapia. Un estudio reciente de Horwitz et al.¹⁹ aporta datos más concretos en cuanto a los grupos que se benefician del tratamiento hormonal a largo plazo. Según este, tras un seguimiento a 10 años, el aumento en la supervivencia para el tratamiento combinado sólo es significativo en el grupo de pacientes con Gleason 8-10; lo que sugiere que debería ser una pauta de tratamiento para pacientes de alto riesgo. No obstante, todavía se sigue estudiando la duración del tratamiento hormonal, por lo que hoy en día, a pesar de aceptarse un tratamiento prolongado, no hay una pauta estandarizada del mismo.

En el caso de nuestro estudio los pacientes recibieron una pauta de tratamiento hormonal neoadyuvante de dos meses y una pauta prolongada de dos años tras la radioterapia. El tratamiento combinado ha conseguido obtener buenos resultados en cuanto a tiempo libre de progresión bioquímica, datos que concuerdan con los hallados en la literatura. Sin embargo, el que tengamos tan baja tasa de recidiva bioquímica puede deberse a un corto período de seguimiento tratándose de cáncer de próstata. Es de esperar que a los 10 años de seguimiento las tasas sean mayores, por lo que es preciso llevar a cabo un análisis a más largo plazo.

Para la evaluación de la eficacia del tratamiento en nuestro estudio se ha analizado el nadir de PSA, así como la evolución del PSA. Varios estudios han sugerido una asociación

con significación estadística entre un determinado valor nadir de PSA después de radioterapia radical y la supervivencia libre de fallo bioquímico. Muchos de estos estudios coinciden en los resultados e indican que un PSA nadir ≤ 1 ng/ml sería un valor de corte válido, que se comportaría como un factor pronóstico independiente de la supervivencia libre de fallo bioquímico, conjuntamente con otros factores pronóstico reconocidos, como el PSA pretratamiento, el estadio y el grado de Gleason²⁰.

En cuanto a la técnica utilizada en radioterapia, las técnicas 3D-CRT permiten administrar mayor dosis de irradiación con mejor preservación de los tejidos sanos que la radioterapia convencional. Todos los pacientes del estudio fueron irradiados con esta técnica utilizando una escalada de dosis, con una dosis total de 76 Gy dividida en 38 fracciones. Los efectos beneficiosos de la escalada de dosis fueron demostrados en un ensayo aleatorizado, en el que se comparó el empleo de 64-70 frente a 78 Gy, advirtiendo un aumento significativo de supervivencia libre de enfermedad, que beneficiaba de manera especial a aquellos con un PSA pretratamiento superior a 10 ng/ml²¹.

A pesar de encontrar un beneficio en cuanto a la eficacia del tratamiento en nuestra serie, la tasa de toxicidad es alta y similar a las obtenidas en numerosos estudios realizados al respecto²². En el 2005 aparecen los resultados de un estudio multicéntrico que analiza la toxicidad aguda y crónica genitourinaria y gastrointestinal según la dosis de radiación²³. Tras 31 meses de seguimiento las tasas de toxicidad a nivel genitourinario para dosis de 78 Gy fueron: 46% grados 0/1, 40% grado 2 y 13% grado 3, siendo cifras discretamente superiores a las nuestras. En cuanto a la toxicidad aguda gastrointestinal su tasa fue 47% grado 2 y 4% grado 3²³. Estos valores se acercan a los de nuestra experiencia, excepto por el hecho de que nuestros pacientes presentaron mayor tasa de toxicidad gastrointestinal aguda grado 3 (10%). Al igual que en nuestra serie, no se evidenció toxicidad genitourinaria ni gastrointestinal aguda grave. La toxicidad crónica gastrointestinal grado 2 o mayor fue 29,7% y la genitourinaria 28,5%, siendo la sintomatología más frecuente la nocturia²³. En nuestro caso las cifras son también muy próximas al 30% para la toxicidad crónica leve (tabla 3). Estos resultados llevan a considerar que, a pesar de que estamos empleando técnicas que pretenden minimizar la toxicidad, los efectos secundarios del tratamiento siguen siendo elevados.

Ante estas tasas de morbilidad se plantea la posibilidad de obtener factores capaces de predecir la toxicidad, para intentar prevenirla dentro de la medida de lo posible. En nuestro estudio consideramos la edad, el volumen prostático, el PSA inicial, el estadio y la sintomatología urinaria previa al tratamiento como posibles variables susceptibles de modificar la toxicidad genitourinaria.

En el estudio realizado por Peeters et al²³ se muestran como variables independientes asociadas a toxicidad genitourinaria la dosis total recibida y la sintomatología urinaria previa. En nuestro caso todos los pacientes recibieron la misma dosis total, por lo que no es posible asociarlo como factor causal. En otros estudios más recientes²⁴ se evalúan los factores clínicos y dosimétricos predictivos de toxicidad. En el trabajo de Arcangeli et al²⁵ se evalúa como factor clínico el IPSS previo al tratamiento. Éste aparece en el análisis multivariante como único factor asociado al incremento de la sintomatología urinaria tras radioterapia. Nuestros

resultados también muestran que existe una asociación entre la sintomatología del tracto urinario inferior previa al tratamiento y la toxicidad posterior. Pero además, se suman el volumen prostático por encima de 20 cc para la toxicidad aguda y la edad superior a 70 años en la crónica. Estos datos sugieren que es posible minimizar la toxicidad individualizando el tratamiento según las características de cada paciente. Sería interesante el planteamiento de un estudio prospectivo más detallado, que diferencie grupos de riesgo de toxicidad genitourinaria.

En resumen, a pesar de las limitaciones de una serie corta y de análisis retrospectivo, nuestro estudio muestra que el tratamiento del cáncer de próstata localmente avanzado con radioterapia externa y hormonoterapia es eficaz a corto plazo, con buenas tasas de control local y de progresión bioquímica. El empleo de dosis altas de radioterapia asocia una elevada tasa de efectos secundarios. Tanto el volumen prostático como la presencia de sintomatología urinaria previa al tratamiento se asocian a toxicidad genitourinaria aguda y crónica.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Ferlay J, Autier P, Boniol M, Heanue M, Colombet M, Boyle P. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol*. 2007;18:581–92.
2. Boyle P, D'Onofrio A, Maisonneuve P. Measuring progress against cancer in Europe. Has the 15% decline targeted for 2000 come about? *Ann Oncol*. 2003;14:1312–25.
3. Granado de la Orden S, Saá C, Quintás A. Situación epidemiológica del cáncer de próstata en España. *Actas Urol Esp*. 2006;30:574–82.
4. Boustead G, Edwards SJ. Systematic review of early vs. deferred hormonal treatment of locally advanced prostate cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BJU Int*. 2009;99:1383–9.
5. Kuban D, Pollack A, Huang E, Levy L, Long L, Starkschall G. Hazards of dose escalation in prostate cancer radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;57:1260–8.
6. Samper PM, Pérez MA, Cabezas MA. Toxicidad en tratamientos de abdomen y pelvis: tipos de toxicidad y escalas de valoración. *Oncología*. 2005;28:71–7.
7. Maldonado J. Metodología diagnóstica ante la recidiva bioquímica después de la radioterapia. *Arch Esp Urol*. 2006;59:1053–62.
8. Bolla M, Warde P, Dubois JB, Bernier J, Kuten A, Sternberg C, et al. Improved survival in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and goserelin. *N Engl J Med*. 1997;337:295–300.
9. Bolla M, Collette L, Blank L, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, et al. Adding androgen suppression to radiotherapy may improve disease-free survival over radiotherapy alone in locally advanced prostate cancer. *Cancer Treat Rev*. 2003;29:227–9.
10. Granfors T, Modig H, Damber JE, Tomic R. Long-term follow-up of a randomized study of locally advanced prostate cancer treated with combined orchiectomy and external radiotherapy versus radiotherapy alone. *J Urol*. 2006;176:544–7.
11. Bria E, Cuppone F, Giannarelli D, Milella M, Ruggeri EM, Sperduti I, et al. Does hormone treatment added to radiotherapy improve outcome in locally advanced prostate cancer? Meta-analysis of randomized trials. *Cancer*. 2009;115:3446–56.
12. D'Amico A, Chen MH, Renshaw A, Loffredo M, Kantoff P. Androgen suppression and radiation vs. radiation alone for prostate cancer. *JAMA*. 2008;299:289–95.
13. López S, Simon JM, Mazon JJ. Combined radiotherapy and hormone therapy in non-metastatic adenocarcinoma of prostate. *Bull Cancer*. 2009;96:261–70.
14. Widmark A, Klepp O, Solberg A, Damber JE, Angelsen A, Fransson P, et al. Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer (SPCG-7/SFUO-3): an open randomised phase III trial. *Lancet*. 2009;373:301–8.
15. Bolla M, de Reijke TM, Van Tienhoven G, Van den Bergh AC, Oddens J, Poortmans PM, et al. EORTC Radiation Oncology Group and Genito-Urinary Tract Cancer Group. Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer. *N Engl J Med*. 2009;360:2516–27.
16. Denham JW, Steigler A, Lamb D, Mameghan H, Turner S, Matthews J, et al. Short-term androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer: results from trans-tasman radiation oncology group 96.01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2005;6:841–50.
17. Souhami L, Bae K, Pilepich M, Sandler H. Impact of the duration of adjuvant hormonal therapy in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy: a secondary analysis of RTOG 85-31. *J Clin Oncol*. 2009;27:2137–43.
18. Shelley MD, Kumar S, Wilt T, Staffurth J, Coles B, Mason MD. A systematic review and meta-analysis of randomised trials of neo-adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate carcinoma. *Cochrane Urological Cancer Unit. Cancer Treat Rev*. 2009;35:9–17.
19. Horwith E, Bae K, Hanks G, Porfer A, Grignon D, Brereton H, et al. Ten-Year Follow-up of radiation therapy oncology group protocol 92-02: A phase III trial of the duration of elective androgen deprivation in locally advanced prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26:2497–504.
20. Lee WR, Hanlon AL, Hanks GE. Prostate specific antigen nadir following external beam radiation therapy for clinically localized prostate cancer: the relationship between nadir level and disease-free survival. *J Urol*. 1996;156:450–3.
21. Michalski JM, Winter K, Purdy JA, Parliament MB, Wong H, Perez CA, et al. Toxicity after three-dimensional radiotherapy for prostate cancer with RTOG 9406 dose level V. *Radiat Oncol*. 2005;62:706–13.
22. Guerrero Urbano T, Khoo V, Staffurth J, Norman A, Buffa F, Jakson A, et al. Intensity-modulated radiotherapy allows escalation of the radiation dose to pelvic lymph nodes in patients with locally advanced prostate cancer: preliminary results of a phase I dose escalation study. *Clin Oncol*. 2010;22:236–44.
23. Peeters S, Heemsbergen W, Van Putten M, Slot A, Tabak H, Mens JW, et al. Acute and late complications after radiotherapy for prostate cancer: results of a multicenter randomized trial comparing 68Gy to 78Gy. *Radiat Oncol*. 2005;61:1019–34.
24. Valdagni R, Rancati T, Forno C, Fellin G, Magli A, Baccollini M, et al. Development of a set of nomograms to predict acute lower gastrointestinal toxicity for prostate cancer 3D-CRT. *Int J Radiat Oncol*. 2008;71:1065–73.
25. Arcangeli S, Strigari L, Soete G, Meerleer G, Gomellini S, Fonteyne V, et al. Clinical and dosimetric predictors of acute toxicity after a 4-week hypofractionated external beam radiotherapy regimen for prostate cancer: results from a multicentric prospective trial. *Radiat Oncol*. 2009;73:39–45.