



EDITORIAL



Jorge Gutierrez-Aceves, MD, Editor
Secretario General CAU
Winston-Salem, North Carolina

Este editorial será publicado justo al término del

Congreso Anual de la Confederación Americana de Urología CAU/ República Dominicana 2018. La asistencia de Urólogos de todos los países de Latinoamérica ha sobrepasado nuestras expectativas, y nuevamente nos ha entusiasmado la participación de todos los asistentes en prácticamente todas las actividades científicas del programa durante casi 11 horas diarias de programa.

Esta es la mejor oportunidad para agradecer a los 128 Profesores que han participado en el programa científico incluyendo varios urólogos jóvenes que formaron parte de los programas de las sesiones especiales

de las Sociedades Nacionales y de otras actividades, así como un muy reconocido grupo de Profesores Internacionales y Latinoamericanos con enorme experiencia. Envié aquí mi mas grande agradecimiento a todos estos Profesores, quienes a pesar de la concurrencia de otros eventos científicos internacionales decidieron asistir a nuestro congreso y compartir su experiencia.

Gracias a los acuerdos de colaboración con la Asociación Americana de Urología, con la Asociación Europea de Urología y con la Escuela Europea de Urología, así como con la Societe Internacionale de Urologie, contamos nuevamente con la participación un excelente grupo de Profesores Internacionales que participaron en los simposios o conferencias magistrales conjuntas con estas organizaciones. Mi agradecimiento a los Secretarios

Generales de la AUA y de la EAU, Manoj Monga y Chris Chapel y en forma particular al Director de la Escuela Europea de Urología Joan Palou por su gran interés en fortalecer la colaboración de trabajo entre nuestras organizaciones.

Para aquellos urólogos que no pudieron asistir a nuestro congreso, todas las sesiones plenarias, así como algunos cursos instruccionales y otras actividades del programa estarán disponibles en nuestra plataforma educativa CAU Educación en la Web CAU. En comunicaciones posteriores en este medio y en forma directa a través de comunicaciones personales les enviaremos información a este respecto.

Un enorme agradecimiento al Comité Organizador de este congreso encabezado por el Dr. Pablo Mateo y a la Sociedad Dominicana de Urología dirigida por el Dr. Miguel Sánchez

Caba por haber recibido a la CAU y a todos los Urólogos Latinoamericanos en Punta Cana y por el excelente trabajo a lo largo de un año para ser posible y una realidad este congreso. Finalmente, un agradecimiento a la Sra. Silvia Guerrero por su gran trabajo en la Secretaria del Congreso y a toda la Industria que ha participado y ha apoyado la realización de esta reunión.

Ratificamos nuevamente el compromiso de la Junta Directiva de la CAU y el mío propio de cumplir con la misión principal de la CAU que es la de mejorar la educación de una urología de calidad en forma igualitaria en toda Latinoamérica.

Desde ya una invitación a que nos acompañen en el próximo congreso CAU/Argentina 2019 en la ciudad de Buenos Aires del 2 al 5 de Octubre de 2019. ♦

CONTROVERSIAS *Fuego Cruzado en Urología*

Reconstrucción

Pruebas Invasivas para Evaluar los Resultados Después de la Cirugía de Estenosis Uretral

Introducción

La cirugía de estenosis uretral, ya sea endoscópica (uretrotomía interna de visión directa, dilatación) o abierta (uretroplastia), tiene la meta principal de establecer la permeabilidad uretral que, a su vez, mejora los signos y síntomas asociados con la estenosis. Uno debe también reducir al mínimo cualquier complicación potencial relacionada. El seguimiento se puede realizar de varias maneras, pero se clasifica ampliamente como invasivo o no invasivo. Las pruebas invasivas típicamente abarcan la cistoscopia, la uretrografía o la calibración uretral. Las pruebas no invasivas implica una

carencia de la intervención adicional, mejora en síntomas divulgados por el paciente, uroflujometría o evaluación de orina residual.

Se requieren pruebas invasivas



Keith Rourke, MD
Alberta, Canada

Actualmente, no existe una definición aceptada de éxito después del tratamiento de estenosis uretral.

Si bien la definición más común es la falta de tratamiento ulterior, este método de seguimiento es el menos robusto y no detecta la recurrencia de la estenosis hasta que se produzcan obstrucciones y síntomas sustanciales.¹

La mayoría de los urólogos reconstructivos están de acuerdo en que se requiere una prueba de seguimiento más confiable para aconsejar a los pacientes adecuadamente y evaluar los resultados de manera crítica. De las pruebas invasivas el más fácil y más fácilmente disponible es la cistoscopia. Si bien la cistoscopia es técnicamente invasiva, la uretroscopia no lo es, y en el caso del seguimiento después de la estenosis uretral, es probable que esto sea todo lo que se requiere.

Desafortunadamente, las pruebas



Reconstrucción

▼ Continuación de la página 1

no invasivas no pueden detectar con precisión la recurrencia de la estenosis (al menos hasta que se presente una recurrencia obvia y significativa). Además, desde una perspectiva práctica, cualquier prueba no invasiva anormal casi siempre requiere pruebas invasivas adicionales para confirmar la recurrencia de la estenosis.

Para responder a la pregunta, “¿se requieren pruebas invasivas después de un tratamiento de estenosis uretral?” uno debe considerar la pregunta fundamental, “¿Cuándo ocurre la obstrucción uretral significativa?”. Hace 50 años el Dr. Joe Smith publicó una serie de experimentos elaborados que examinaban el efecto de la obstrucción uretral en la función urinaria.² Los resultados mostraron que “el índice de flujo urinario por sí solo no es suficiente para diferenciar entre pacientes obstruidos y no obstruidos,” los «síntomas urinarios (y el flujo disminuido) no ocurren hasta que la uretra sea menor a 11Fr en calibre y por último (y quizás lo más importante), las presiones del tracto urinario aumentan antes de cualquier disminución del flujo urinario.

Estos resultados a su vez llevaron al modelo siguiente de patogénesis de estenosis uretral.³ Cuando una estenosis uretral se forma inicialmente no hay síntomas y el flujo urinario es normal. A medida que la obstrucción progresa, las presiones del tracto urinario aumentan. Eventualmente se reduce el flujo y luego (y por último), los síntomas de vaciamiento clínicamente obvios se desarrollan.

Usando este modelo de obstrucción, la cistoscopia detecta más probablemente estenosis antes o en el momento de presiones crecientes, mientras que la prueba no invasiva tal como uroflujometría o los síntomas urinarios divulgados por el paciente no. Estos resultados también levantan la posibilidad que las estenosis asintomáticas pueden ser clínicamente significativas en virtud de aumentar presiones del tracto urinario.

Los estudios clínicos actuales apoyan abrumadoramente este modelo de progresión de la estenosis. En el caso de uroflujometría, por ejemplo, 59% a 64% de los pacientes con estenosis uretral recurrente tienen flujo normal.⁴ Clínicamente, la uroflujometría probablemente

falla en una porción substancial de recurrencias de estenosis uretral.

Asimismo, los síntomas urinarios informados por el paciente como I-PSS (puntuación internacional de los síntomas de la próstata) también no detectan con precisión la recurrencia de la estenosis. Por ejemplo, la sensibilidad de I-PSS en la detección de estenosis recurrente es típicamente 50%, dependiendo de la pregunta que se utilice. La reducción del umbral I-PSS a 1 aumenta la sensibilidad a 96% pero proporciona una especificidad (12%) y precisiones deficientes. Los estudios que evalúan el uso de cistoscopia después de la uretroplastía confirman que el 35% de los sujetos con recurrencia de estenosis cistoscópica (menos de 17Fr) son asintomáticos.⁴

Mientras que las medidas (no urinarias) divulgadas por pacientes pueden ser una herramienta importante en la evaluación de resultados quirúrgicos de una perspectiva paciente, estas pruebas tienen confiabilidad pobre en la detección de la recurrencia de la estenosis. Por ejemplo, la disfunción sexual, el dolor y la cuerda después del tratamiento influyen en la satisfacción del paciente, pero en realidad estas herramientas miden la insatisfacción del paciente.⁴

Dado que la uretroplastía típicamente tiene más de 90% de tasas de satisfacción, y las tasas de disfunción sexual (o cuerda) después de uretroplastía son menos del 10%, estos resultados no son los más relevantes clínicamente para evaluar el éxito después del tratamiento de estenosis uretral, especialmente porque no se correlacionan con la recurrencia de la estenosis.

Por último, la cistoscopia de seguimiento identifica el 96% de las recurrencias en el primer año después del tratamiento (que se producen en aproximadamente el 20% de los pacientes). Esto sugiere que la cistoscopia sólo se requiere en el corto plazo y puede diferenciar exactamente el éxito de la falla en el período postoperatorio temprano.³

También parece que las pruebas no invasivas detectan la estenosis recurrente más avanzada en el proceso de la enfermedad, que puede también colocar al paciente en peligro para las complicaciones relacionadas a la estenosis. Esto puede ser una preocupación legítima, ya que aproximadamente el 40% de los pacientes con estenosis uretral experimentarán complicaciones

directamente relacionadas con la estenosis en algún momento. La detección de la recurrencia de la estenosis temprana puede reducir las complicaciones relacionadas con la estenosis y es un esfuerzo que vale la pena seguir.⁵

En resumen, la evaluación por cistoscopia después de tratamiento de la estenosis es exacta, objetiva, reproducible, fácilmente disponible, bien tolerada, tranquilizadora y probablemente reduce las complicaciones relacionadas a la estenosis. Mientras que un abordaje centrado al paciente siempre es importante, un abordaje basado en el riesgo con cistoscopia basal para estratificar el riesgo de recurrencia de la estenosis parece ser más eficaz y factible.

Las pruebas invasivas no se recomiendan



Benjamin N. Breyer, MD
San Francisco, California

Se requiere refinamiento para definir el éxito después de la uretroplastía.⁴

Mientras que tener un flujo de orina adecuado es un componente del éxito, esto puede no considerar la voz del paciente.⁶ Otras métricas importan también. El paciente insatisfecho con un flujo adecuado no representa éxito o falla completa. De manera similar, vigilar a todos los pacientes tratados con uretroplastía a intervalos repetidos con cistoscopia necesita un reajuste.

Hay varios objetivos involucrados en el seguimiento, el primero de los cuales es mantener a su paciente bien y miccionando libremente. Los cirujanos también deben seguir sus resultados y esforzarse por mejorar su proceso y técnica. Idealmente, los resultados estandarizados de la vigilancia pueden ser reportados y comparados a través de cada procedimiento en beneficio de nuestros futuros pacientes en todas partes.

Hay un número de preocupaciones con la cistoscopia invasiva repetida, con 7 presentadas aquí. 1) Los resultados después de uretroplastía son excelentes. Cuando las tasas de éxito reportadas para las estenosis bulbares pueden exceder el 90%, se somete a una gran cantidad de hombres a cistoscopias que no

necesitan.¹ Por ejemplo, considere que su tasa de éxito es 93% a 1 año y 86% a 15 años. Usted realiza 100 uretroplastías y 1 cistoscopia de seguimiento cada año. En ese primer año Usted realizara 93 cistoscopias negativas. Entonces después de 15 años y 7 fracasos más, Usted habrá realizado más de 1.300 cistoscopias negativas o 162 cistoscopias normales por 1 falla. En realidad, sus pacientes no cumplen con esta intensidad de vigilancia, pero el punto está hecho.

2) La cistoscopia de seguimiento es deficiente. Basándose en los datos de la cohorte de uretroplastía de cirujanos de la red reconstructiva y trauma, las tasas de cistoscopia fueron 80% a los 3 meses, pero cayeron a 54% a los 12 meses.⁷ Además, 3) las pruebas invasivas son invasivas. Los pacientes experimentan síntomas antes (ansiedad), durante (ansiedad y dolor) y después (disuria hasta 39%) de cistoscopia. 4) Repetir la cistoscopia no es un cuidado que tenga un alto valor. Los protocolos de vigilancia con cistoscopia repetida son los más costosos de todos los enfoques que usamos para seguir a nuestros pacientes.⁸

5) La detección temprana y el tratamiento de la recurrencia en el paciente asintomático no han demostrado que beneficien al paciente. No hay datos que respalden la intervención precoz en el paciente asintomático. Alguien que se siente bien lo más probable es que no se quiera someter a una nueva uretroplastía o uretrotomía interna de visión directa. Esto se vincula al punto 6) La cistoscopia es demasiado sensible. Nos dice demasiado. No necesitamos encontrar una recurrencia de 16Fr.

Finalmente, 7) Hay un argumento fuerte para vigilar al paciente asintomático con una combinación de medidas de resultados divulgados por el paciente (PROMs) y de uroflujometría. La cistoscopia confirmatoria se puede utilizar cuando se sospecha la repetición basada en síntomas y patrones individuales del flujo. Un flujo máximo-flujo medio inferior a 10 ml por segundo tiene una sensibilidad del 83% para la recurrencia en hombres de menos de 40 años de edad y esta sensibilidad mejora con el uso de PROMs.⁹

Se necesita un enfoque estratificado preciso y de riesgo para determinar la intensidad de

Reconstrucción

▼ Continuación de la página 2

vigilancia basada en características de la enfermedad incluyendo uso del injerto, longitud, localización y la presencia de liquen escleroso, entre otras.

Conclusiones

Estamos de acuerdo en que hay un papel para la cistoscopia en el esquema de seguimiento después de uretroplastía y debemos continuar

estudiando este importante tema. ¿Cómo afecta la recurrencia asintomática a la estenosis uretral? ¿Qué PROM es práctico y eficaz para detectar información significativa y cómo puede ser asociado con estudios no invasivos? Los expertos en el campo necesitan estandarizar y definir las mejores prácticas para el seguimiento.

Presentado en la reunión de este año de la AUA en San Francisco, California. ♦

1. Meeks JJ, Erickson BA, Granieri MA et al: Stricture recurrence after urethroplasty: a systematic review. *J Urol* 2009; **182**: 1266.
2. Smith JC: Urethral resistance to micturition. *Br J Urol* 1968; **40**: 125.
3. Goonesinghe SK, Hillary CJ, Nicholson TR et al: Flexible cystourethroscopy in the follow-up of posturethroplasty patients and characterisation of recurrences. *Eur Urol* 2015; **68**: 523.
4. Erickson BA and Ghareeb GM: Definition of successful treatment and optimal follow-up after urethral reconstruction for urethral stricture disease. *Urol Clin North Am* 2017; **44**: 1.
5. Rourke K and Hickie J: The clinical spectrum of the presenting signs and symptoms of anterior urethral stricture: detailed analysis of a single institutional cohort. *Urology* 2012; **79**: 1163.
6. Breyer BN, Edwards TC, Patrick DL et al: Comprehensive qualitative assessment of urethral stricture disease: toward the development of a patient centered outcome measure. *J Urol* 2017; **198**: 1113.
7. Erickson BA, Elliott SP, Voelzke BB et al: Multi-institutional 1-year bulbar urethroplasty outcomes using a standardized prospective cystoscopic follow-up protocol. *Urology* 2014; **84**: 213.
8. Zaid UB, Hawkins M, Wilson L et al: The cost of surveillance after urethroplasty. *Urology* 2015; **85**: 1195.
9. Tam CA, Voelzke BB, Elliott SP et al: Critical analysis of the use of uroflowmetry for urethral stricture disease surveillance. *Urology* 2016; **91**: 197.

El valor de Antígeno Prostático Específico 1.0ng/ml o menor no es un Factor Protector en Contra de Cáncer de Próstata Agresivo



A. Karim Kader, MD, PhD, FRCSC



Stephen T. Ryan, MD

San Diego, California

El escrutinio de cáncer de próstata (CaP) basado en el antígeno prostático específico (APE) fue introducido y rápidamente adoptado a principios de los años 90's en Estados Unidos. Muchos citan la dramática caída en el número de hombres que se presentaban con metástasis como evidencia del beneficio del escrutinio con APE.¹ Sin embargo, ha sido difícil demostrar un beneficio sustancial en la supervivencia debido a los resultados negativos del estudio PLCO (*Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial*) y el estudio denominado ERSPC (*European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer*) que sugieren que se necesitan aproximadamente 1,000 hombres para salvar una vida. En base a la ineficiencia del escrutinio y el peligro que representa el sobrediagnóstico y sobretratamiento del CaP indolente, en 2012 el USPSTF (*U.S Preventive Services Task Force*) presentó recomendaciones en contra del escrutinio con APE.

Para establecer un equilibrio, algunos han recomendado realizar el escrutinio con base en la edad o disminuir la intensidad en las estrategias de escrutinio con APE.^{2,3} Una propuesta de este tipo recomienda cesar el escrutinio en hombres con APE de 1 ng/ml o menor.² Investigamos la gran base de datos de los *Asuntos de Veteranos (AV)* para determinar la distribución del CaP clínicamente significativo en hombres con una historia de APE de 1 ng/ml o menor en cualquier momento antes del diagnóstico.

La base de datos de AV fue evaluada de 2000 a 2015 para todos los hombres con adenocarcinoma de próstata demostrado. Las determinaciones de APE incluyeron APE al momento del diagnóstico y los valores de los últimos tres años antes del diagnóstico. La información acerca de la mortalidad se basó en el Índice de Muerte Nacional (aproximadamente el 90%) y el Registro de Tumores del AV (aproximadamente el 10%).

Para el modelo de escrutinio en la población incluimos a hombres con valores de APE de más de tres años antes del diagnóstico. Se formaron dos grupos, incluyendo aquellos con al menos una determinación de APE de 1 ng/ml o menos o todos los niveles de APE mayores a 1 ng/ml. Los resultados incluyeron supervivencia general (SG) y supervivencia cáncer específica (SCE).

Identificamos a 56,242 hombres con CaP con registros de APE y

expedientes completos. La mediana de seguimiento fue de 5.7 años. En general el 16% de los hombres mostró un APE mínimo pre-diagnóstico de 1 ng/ml o menos y el 84% siempre presentó un APE mayor a 1ng/ml (9,173 y 47,069, respectivamente). Los hombres en el nivel de APE de 1 ng/ml o menos fueron más jóvenes al momento del diagnóstico 66 vs 67 años, ($p<0.001$), presentaron un índice de masa corporal (IMC) mayor (29 vs 28 kg/m², $p<0.001$) y mayor cantidad de casados (53% vs 52%, $p=0.001$) empleados (14% vs 12%, $p<0.001$). De forma interesante, el grupo con nivel de APE de 1 ng/ml o menor comprendió al 16% del total de la población, pero conformó el 22% de todos aquellos con Gleason 8 o mayor.

Luego de ajustar las variables confusoras, el grupo con APE de 1 ng/ml o menos mostró una menor supervivencia cáncer específica (Cociente de riesgo ajustado 1.35, 95% CI 1.22-1.50, $p<0.01$) y SG (CRa 1.20, 95% CI 1.13-1.26, $p<0.001$) al compararlo con el grupo de más de 1ng/ml de APE. El modelo de regresión multivariada de Cox se presenta en la tabla.

En este análisis que incluyó a más de 50,000 hombres con CaP, un número sustancial bajo escrutinio de APE de 1 ng/ml o menor en los años antes del diagnóstico tuvieron una enfermedad agresiva, con Gleason 8 o mayor. A pesar de que solo constituyen el 16% del total de la población con CaP, conforman el 22% de la población diagnosticada con cáncer agresivo. Además, los hombres en esta cohorte con historia de escrutinio con APE de 1 ng/ml o menos quienes fueron diagnosticados finalmente con CaP presentaron una menor supervivencia general y cáncer específica.

El punto de corte de 1 ng/ml o menos se basó en un estudio de casos y controles anidado realizado en Suecia con hombres provenientes del proyecto de *Medicina preventiva de Malmö*. Utilizando 498 muestras sanguíneas en la era pre-APE y el Registro Sueco de Cáncer, los investigadores concluyeron que los hombres con un APE de 1ng/ml o menor tenían una baja incidencia de CaP letal y podrían ser excluidos de escrutinio posterior.⁴

Un estudio de seguimiento del mismo grupo comparó las muestras de APE de Malmö y los valores de APE adquiridos del brazo de Goteburgo del estudio de escrutinio ERSPC. En base en una población sin escrutinio vs una con escrutinio, concluyeron que el APE de 1 ng/ml o menos podría ser un punto de corte seguro para disminuir el riesgo de escrutinio y detección de CaP clínicamente insignificante.² Como los autores señalaron, sus resultados deben ser interpretados con cautela ya que la población de Suecia no es representativa de los diversos orígenes raciales en los Estados Unidos. Además, el número limitado de eventos de CaP hace que las diferencias en la mortalidad de CaP sean difíciles de valorar.

Nuestro análisis incluye a más de 50,000 diagnósticos de CaP y es más representativa de la población americana actual. Concedemos que nuestro estudio no es una comparación exacta, pero creemos que identificamos mejor a aquellos hombres con APE de 1 ng/ml o menos quienes finalmente fueron diagnosticados con cáncer de próstata. Además, estos hombres tienen más probabilidad de ser diagnosticados con una enfermedad agresiva.

▼ Continúa en la página 4

Cáncer de Próstata Agresivo y el Escrutinio con el Antígeno Prostático específico

▼ Continuación de la página 3

El escrutinio con APE es controversial y como resultado, hemos observado una disminución dramática en el mismo y un aumento concomitante en la incidencia de enfermedad agresiva. Las soluciones que hacen más simple el escrutinio con APE son atractivas pero potencialmente peligrosas. Reconociendo que el APE ha salvado vidas, pero también se ha convertido en un costo financiero y humano sustancial, se debe encontrar un abordaje más balanceado y adaptado al riesgo.

Los factores de riesgo actual son relativamente claros e incluyen la edad, raza e historia familiar. El APE menor a 1 ng/ml y la predisposición genética podría en un futuro refinar la evaluación de riesgo para identificar mejor a aquellos hombres quienes podrían beneficiarse al máximo y ser dañados de menor manera por el escrutinio.⁵

Se necesita desesperadamente un nuevo biomarcador, más específico para detectar cáncer de próstata clínicamente significativo. Sin embargo, debido a los temas

Tabla. Resultados de la regresión multivariable de Cox para sobrevida

Covariate	OS		PCSS	
	HR (95% CI)	p Value	HR (95% CI)	p Value
PSA 1 ng/ml or less*	1.20 (1.13–1.26)	<0.001	1.35 (1.22–1.50)	<0.001
Age at diagnosis (per 10 yrs)	1.80 (1.75–1.84)	<0.001	1.79 (1.70–1.88)	<0.001
Race:				
White	(ref)	(ref)	(ref)	(ref)
Black	0.92 (0.88–0.96)	<0.001	1.01 (0.92–1.11)	0.79
Other	0.92 (0.82–1.03)	0.13	0.93 (0.74–1.17)	0.53
Charlson comorbidity index:				
0	(ref)	(ref)	(ref)	(ref)
1	1.49 (1.42–1.56)	<0.001	1.21 (1.10–1.33)	<0.001
2 or Greater	2.46 (2.35–2.57)	<0.001	1.56 (1.42–1.71)	<0.001
Body mass index (increasing) (per 5 kg/m ²)	0.78 (0.77–0.79)	<0.001	0.69 (0.67–0.72)	<0.001
Yr of diagnosis:				
2004–2007	(ref)	(ref)	(ref)	(ref)
2008–2011	0.72 (0.69–0.75)	<0.001	0.91 (0.83–0.99)	0.03
2012–2015	0.44 (0.41–0.47)	<0.001	0.71 (0.62–0.80)	<0.001
Stage at diagnosis:				
I	(ref)	(ref)	(ref)	(ref)
II	1.57 (1.43–1.73)	<0.001	2.02 (1.59–2.56)	<0.001
III	1.70 (1.49–1.94)	<0.001	3.85 (2.89–5.11)	<0.001
IV	6.60 (5.94–7.33)	<0.001	32.91 (25.9–41.8)	<0.001
Employed	0.91 (0.84–0.99)	0.03	1.08 (0.93–1.27)	0.32
Married	0.83 (0.80–0.86)	<0.001	0.93 (0.86–1.01)	0.08
Zip code median income (per \$10,000)	0.98 (0.97–0.99)	0.001	0.99 (0.97–1.02)	0.67
Zip code percentage with high school diploma (per 10%)	1.00 (0.97–1.03)	0.98	0.96 (0.91–1.02)	0.16

*Hazard ratio greater than 1 indicates inferior survival for the PSA 1 ng/ml or less group.

de costo y facilidad de uso, el APE en este contexto y los factores de riesgo emergentes (edad, raza, historia familiar y predisposición genética) permanecerán como nuestras mejores herramientas para el futuro previsible. Absteniéndose del escrutinio con APE en hombres, solamente basados en una determinación de APE de menos de 1 ng/ml podría ocasionar un retraso en el diagnóstico y tratamiento.

Premiado como mejor poster en la reunión de este año de la AUA en San Francisco, California. ♦

1. Welch HG, Gorski DH and Albertsen PC: Trends in metastatic breast and prostate cancer—lessons in cancer dynamics. *N Engl J Med* 2015; **373**: 1685.
2. Carlsson S, Assel M, Sjoberg D et al: Influence of blood prostate specific antigen levels at age 60 on benefits and harms of prostate cancer screening: population based cohort study. *BMJ* 2014; **348**: g2296.
3. Loeb S, Roehl KA, Antonor JA et al: Baseline prostate-specific antigen compared with median prostate-specific antigen for age group as predictor of prostate cancer risk in men younger than 60 years old. *Urology* 2006; **67**: 316.
4. Vickers AJ, Cronin AM, Bjork T et al: Prostate specific antigen concentration at age 60 and death or metastasis from prostate cancer: case-control study. *BMJ* 2010; **341**: c4521.
5. Kader AK, Liss MA, Trottier G et al: Impact of prostate-specific antigen on a baseline prostate cancer risk assessment including genetic risk. *Urology* 2015; **85**: 165.

PANEL de Discusión

Tratamiento, diagnóstico y detección de cáncer prostático en la población Gay, Bisexual y Transgénero



Aria F. Olumi, MD
Director de
Investigación de la AUA
Boston, Massachusetts

A medida que nuestra sociedad evoluciona, mejor reconocimiento y aceptación brindados a individuos con diferente orientación sexual, el personal de salud necesitamos aprender y ser más sensibles a las necesidades de la comunidad LGBT (Lésbica, gay, bisexual y transgénero).

De todas las diversas identidades sexuales, el paciente transgénero hombre a mujer, representa el reto más grande en cuanto a detección y tratamiento del cáncer prostático, esto debido a la suplementación hormonal de por vida en la que se someten. Se estima que 1.4 millones de individuos están identificados como transgénero en los Estados Unidos, número que se a duplicado desde el 2011.

Existen disparidades significativas en cuanto a salud para muchos pacientes LGBT y las más las más pronunciadas son en la población

transgénero. Los índices de ansiedad, depresión, suicidio, infección por VIH y discriminación, son significativamente mayores en la gente transgénero que en la población general.

Dada la orientación sexual del paciente y la apariencia femenina externa, el personal de salud rara vez discute acerca de la detección del cáncer prostático con los pacientes transgénero. El índice de cáncer de próstata en personas transgénero puede ser tan bajo como 0.04%. Sin embargo, su incidencia puede estar significativamente subestimada debido a la baja probabilidad de detección.

Por otra parte, el bajo índice de detección puede ser el resultado de la manipulación hormonal permanente, lo que ocasiona niveles de castración de andrógenos, lo que podría tener un efecto protector

en contra del cáncer prostático. Desafortunadamente, el cáncer de próstata que es diagnosticado a pacientes transgénero a menudo es agresivo y resistente a castración, lo que sugiere que el estado estrogénico en el que están de forma permanente pudiera ser el impulsor para el desarrollo y progresión del cáncer de próstata.

Las guías para la detección del cáncer de próstata no están claras para la población transgénero hombre-a-mujer. Aunque algunas organizaciones médicas sugieren que las guías para la detección en la población transgénero son similares a las de la población general, debido a la ablación hormonal permanente y a la modificación sistémica androgénica a estrogénica, otros sugieren que debe tomarse un punto

▼ Continúa en la página 6

RINCÓN Radiológico

Simplificando la Imagen por Resonancia Magnética de la Próstata: Parte 2



Ivan Jambor, MD, PhD
Nueva York, Nueva York y Turku, Finlandia



Art Rastinehad, DO
Nueva York, Nueva York

En la parte 2 de esta introducción a los aspectos técnicos y evaluación de la calidad de la imagen por resonancia magnética de la próstata (IRMp), nos enfocamos en las imágenes ponderadas de difusión (IPD). A pesar de los intentos por estandarizar la IRMp, existe aún una gran variabilidad en su calidad (adquisición y reporte).¹ Por esto, la comprensión de como evaluar la calidad de los datos de la IRMp es de gran importancia. Las imágenes ponderadas de difusión son la piedra angular de la detección y caracterización del cáncer de próstata. Los detalles de la adquisición y post-procesamiento de la IPD son complejos. Aquí proveemos una imagen simplificada.

Las imágenes ponderadas de difusión miden la difusión de protones en agua a nivel tisular. Una mayor densidad celular más alta (ej. Mayor puntaje de Gleason) con la disminución en el espacio extracelular “libre” con un núcleo más grande y nucléolo (disminución del espacio intracelular libre) ocasiona una difusión restringida, lo que puede ser evaluado indirectamente mediante las IPD. La imagen ponderada de difusión se realiza en unas ponderaciones de difusión múltiple denominadas valores-b. Estos valores son como filtros en una fotografía. Al incrementar los valores-b, los tejidos más restringidos se mantienen una señal (punto brillante) mientras que áreas con menos restricción de la próstata tienen cada vez más una señal baja (se vuelve oscuro).

El realizar el control de calidad para las IPD en próstata se puede lograr con 3 simples pasos.

1) Asegure que cada una de las imágenes adquiridas utilizando un

valor-b individual tenga suficiente índice de señal/ruido (ISR). En cada valor-b un lector debe poder distinguir el tejido prostático de los tejidos circundantes y reconocer también la anatomía por zonas (fig.1) Como establecimos en el volumen de septiembre del AUANews, la señal es como la moneda circulante de la IRM.² Las diferencias relativas en las intensidades de señal y su relación con la señal de fondo aleatoria (ruido) permite el uso del contraste del tejido y la resolución

espacial para discriminar las diferentes estructuras anatómicas.

Como se muestra en la Figura 1, cuando hay suficiente ISR en todas las imágenes ponderadas por difusión hasta la secuencia b-2000. En la parte A la secuencia de imagen axial T2-ponderada en la próstata tuvo menos señal (señal borrosa). La señal puede aumentar mediante el uso de gradientes fuertes, imanes con Teslas más altos, y/o una antena de superficie especializada o una antena endorectal.

2) Compare las imágenes ponderadas por difusión con imágenes T2-ponderadas. Las IPD se adquieren más comúnmente utilizando una lectura de salida eco-planar, la cual es sensible a lo denominado “artefactos de susceptibilidad”. Esto es, interfaces de los tejidos con propiedades magnéticas diferentes. El aire tiene una susceptibilidad que es muy diferente al de la próstata o

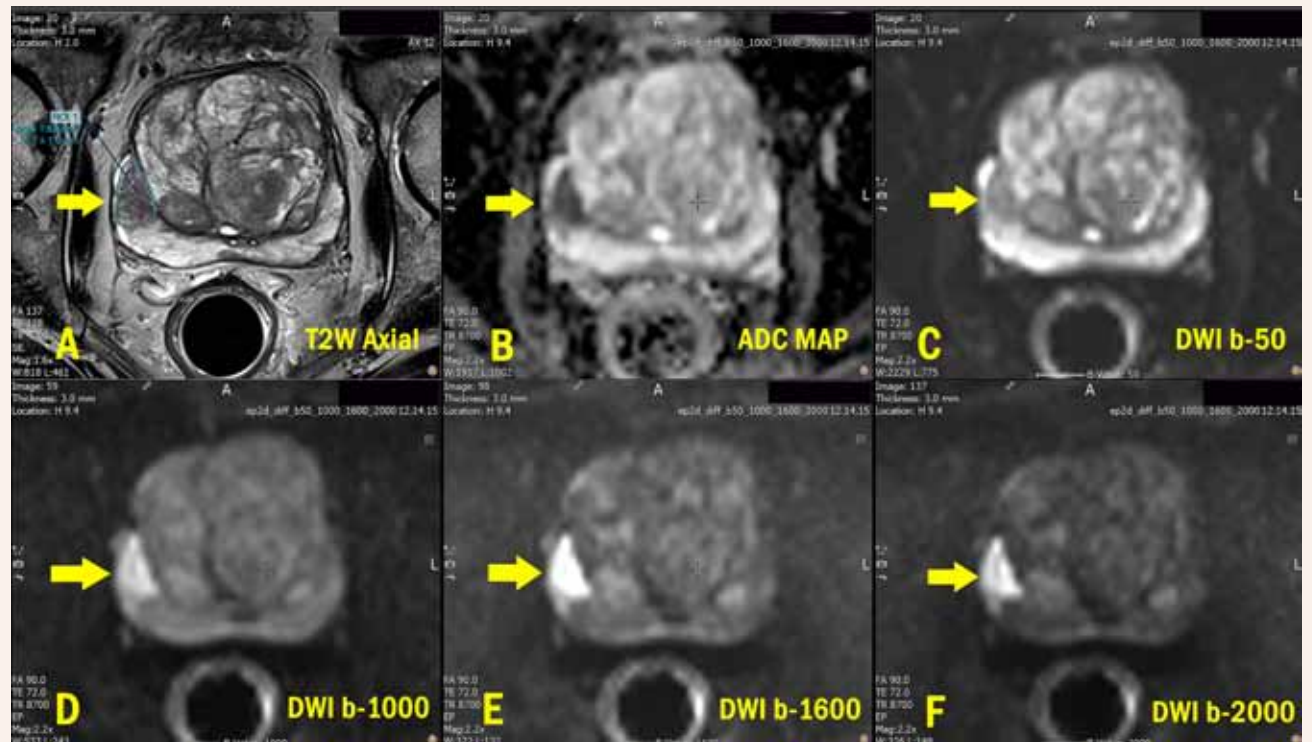


Figura 1. Imagen Axial T2-ponderada (A) mapa CDA (B), y 4 imágenes de difusión ponderadas con valores b enumerados (C, D,E,F). Note como el ISR se mantiene hasta el valor-b de 2,000 segundos por mm². Si no puedes visualizar áreas anatómicas de la próstata, entonces el ISR es insuficiente para fines diagnósticos.

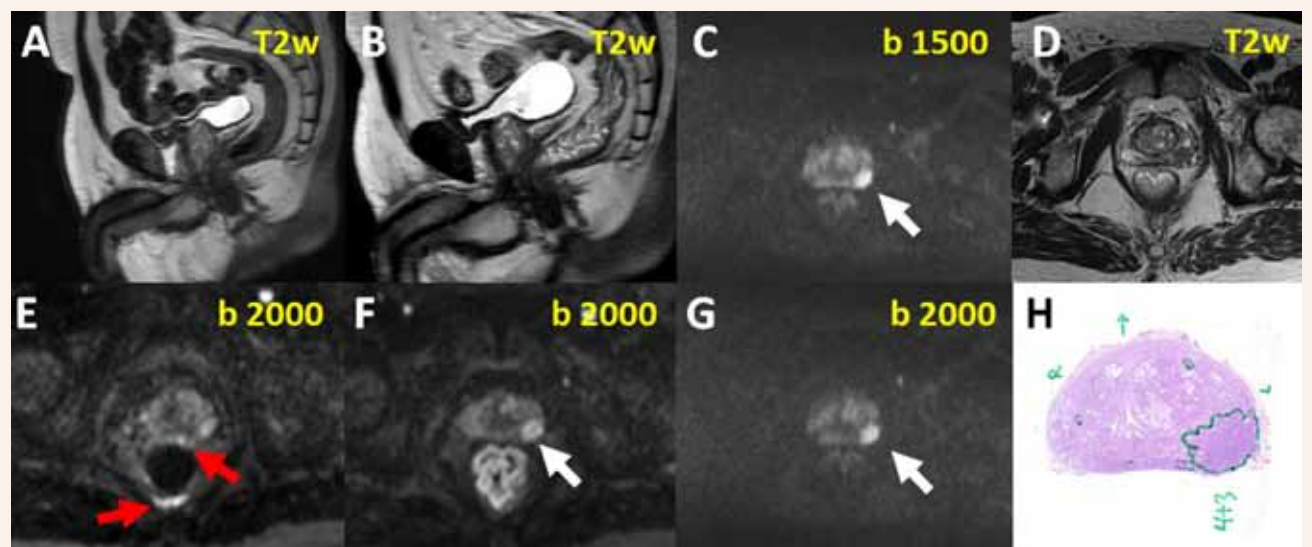


Figura 2. Imágenes en sagital T2-ponderadas (A, B) con las IPD correspondientes con valores de 1,500 (C) y 2,000 segundos por mm² (E,F,G). La lesión cancerosa se observa en la imagen axial T2-ponderada (D) y el trazo de la IPD sin artefactos de susceptibilidad (flechas blancas, C,F,G). En contraste, la lesión no puede ser diferenciada claramente de los artefactos de susceptibilidad (flechas rojas) en la imagen de trazo IPD con artefactos de susceptibilidad (E). El cáncer de próstata está delineado en verde en el montaje completo de la sección completa de la prostatectomía (H).

Panel de Discusión

▼ Continuación de la página 4

de corte de antígeno prostático de 1 ng/ml o mayor para la detección del cáncer en personas transgénero.

El personal de salud debe tener en mente algunas consideraciones anatómicas específicas al ofrecer tratamiento quirúrgico o radioterapia a pacientes transgénero para el manejo del cáncer prostático, particularmente para aquellos que han sido sometidos a cirugía completa de cambio de género con la creación de una neovagina.

La terapia hormonal para el tratamiento de cáncer prostático en pacientes transgénero, también tiene consideraciones específicas. La terapia estándar para el bloqueo androgénico generalmente utilizado en pacientes cisgénero con cáncer de próstata, podría ser ineficaz para el paciente transgénero hombre-a-mujer. Debido a las manipulaciones hormonales permanentes, la primera línea de tratamiento para el bloqueo

hormonal podría ser ineficaz y el uso inicial de terapias sistémicas de segunda línea podrían ser más apropiado.

Los criterios de inclusión en los ensayos clínicos de cáncer de próstata, normalmente incluyen solo al género “masculino”, y excluye a las mujeres transgénero. Por ende, se necesita más lenguaje inclusivo en los ensayos clínicos para que podamos estar mejor informados en cómo diagnosticar y tratar a esta población creciente de pacientes en nuestra práctica.

Los ensayos clínicos que se enfoquen en cáncer prostático en pacientes transgénero hombre-a-mujer nos informarán acerca del comportamiento biológico del cáncer prostático en formas que no han sido investigadas y que nos informarán mejor acerca de nuevas oportunidades terapéuticas. Como urólogos, tenemos una posición única para tomar la iniciativa en mejorar la calidad de la atención médica para los pacientes transgénero.

a una disfunción eréctil (DE) después de cirugía, muchos GBM experimentan con cambiar su rol sexual (normalmente del rol insertivo al receptivo). Mientras algunos reportan tener éxito, otros dijeron que había sido imposible. Las parejas de hombres enfrentan desafíos sexuales del tratamiento de manera diferente, incluso poniendo en consideración la apertura de la relación. En base en estas experiencias, ha sido publicado un nuevo modelo de cómo los desafíos sexuales posteriores al tratamiento impactan la calidad de vida en los GBM (fig. 1).¹

La decisión crítica a la que se enfrentan todos los GBM es si revelar o no su orientación sexual a su urólogo. Los GBM emplean 4 estrategias. Algunos explícitamente lo revelan ellos mismos, algunos otros evalúan al urólogo antes de revelarlo, otros asumen que el urólogo lo sabe y algunos eligen no revelarlo (temiendo discriminación). La manera en la que el urólogo manejó la revelación es crítica. Cuando la manejó con sensibilidad, se ganó confianza. En casos en los que el urólogo no le dio importancia o pareció incomodo con la información, el GBM canceló el tratamiento.

La encuesta de 193 GBM sobrevivientes es la más grande a la fecha. Casi todos (91%) reportaron actividad sexual (solos o con pareja) en las últimas 4 semanas.² Claramente los pacientes GBM procuran mantenerse sexualmente activos.² Solamente el 12% reportaron buena o excelente función, la recuperación sexual permanece como uno de los principales retos. La mayoría (78%) describió sus erecciones post tratamiento como menos que buenas, con el 85% describiéndolas como insuficientes para sexo anal insertivo. El sexo anal insertivo requiere mayor rigidez que el sexo vaginal.

La transmisión de VIH/SIDA seguida del tratamiento de cáncer prostático parece ser crítico, pero a menudo ignorado como un riesgo de salud. Más de un tercio (35%) tuvieron múltiples parejas masculinas en los últimos 90 días, pero el 61% de los hombres que participaron en un sexo anal insertivo, citaron sus preocupaciones sobre la erección como la razón por la cual ya no usan condones. Tres participantes seroconvirtieron posterior al tratamiento y 8 más fueron infectados con una infección de transmisión sexual diferente al VIH.³

El estudio también recolectó los primeros datos acerca de los efectos del tratamiento del cáncer prostático en el sexo anal receptivo. Más de un tercio (35%) de los GBM describieron el sexo receptivo posterior al tratamiento como malo o aceptable (comparado al 14% en el año previo al tratamiento).² Más de la mitad (57%) reportaron dolor reciente en el sexo receptivo, 34% cumplieron el criterio para anodispareunia y el 30% también reportó sangrado o irritación. Además, el 52% reportó problemas con la micción durante el sexo o el orgasmo.

Los 8 problemas más comunes, experimentados por la mayoría de los GBM después del tratamiento, están reportados en la tabla y solamente 3 de ellos son discutidos comúnmente.⁴ Cuando los especialistas alertaron a los GBM acerca de qué esperar, los participantes se adaptaron bien. Sin embargo, cuando el especialista falló en informar (o el paciente no lo recordó), contribuyó para que se arrepintieran del tratamiento.

Confirmando los resultados de un estudio previo en medidas EPIC-50, los GBM tuvieron significativamente una peor función urinaria, peor

▼ Continúa en la página 7

Un Estudio Grande en Pacientes Gay/Bi sobrevivientes de Cáncer de Próstata Reporta Disparidades en Cuanto a su Estado de Salud



B. R. Simon Rosser, PhD, MPH, LP
Minneapolis, Minnesota

Este año, se vio la primer sesión plenaria de la AUA enfocada en pacientes de minoría sexual y de género con cáncer prostático. El NCI (por sus siglas en inglés, Instituto Nacional de Cáncer) destacó puntos muy importantes fundamentados en un estudio realizado en gays, bisexuales u hombres que tienen sexo con otros hombres (GBM), sobrevivientes de cáncer prostático.

El estudio denominado Restore-I, realizado de 2015 a 2016, incluyó 30 entrevistas a fondo y una encuesta en línea de 193 GBM con cáncer prostático en todo Norteamérica.¹ Las entrevistas confirmaron que los GBM tienen preguntas comunes acerca del tratamiento al que son raramente sometidos. Los ejemplos incluyen, que tanto tiempo después de la cirugía debe esperar un hombre antes de una estimulación anal, antes del uso de enemas, antes de inhalar “poppers” (ej. nitritos) o antes

de reiniciar la práctica sexual anal receptiva. Debido a que la comunidad gay no está bien informada acerca del cáncer prostático, la pareja masculina puede preocuparse por ser infectado por el paciente. Los GBM son más propensos a ser solteros² y de llevar su tratamiento en soledad.³ Mientras que los GBM comparten una disminución en masculinidad similar a los pacientes heterosexuales, también reportan una menor identidad como gays¹ y aislamiento de la comunidad gay.³ Adaptarse

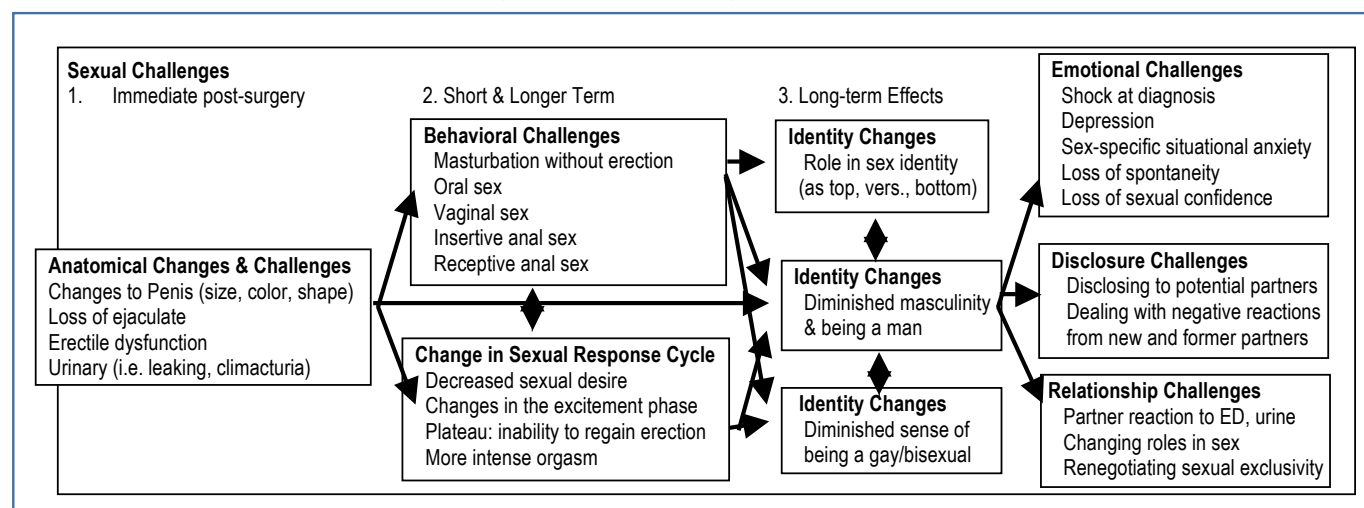


Figura 1. Esquema de los efectos de la prostatectomía radical en hombres gay y bisexuales.¹

Panel de Discusión

▼ Continuación de la página 6

función hormonal y molestias, pero mejor función sexual y mejores puntajes de molestias que el estándar (hombres heterosexuales). Los GBM mayores, GBM de color y bisexuales identificados como hombres tuvieron una puntuación peor en los resultados al compararlos con los jóvenes, blancos

no hispanicos, identificados como GBM.

El nuevo estudio *Restore-2* también fue analizado. El primer estudio R01 fundado por el NCI para esta población, se encuentra evaluando si la rehabilitación sexual y urinaria funciona para el GBM con cáncer prostático. Este estudio aleatorizado y controlado reclutará más de 400 pacientes GBM con cáncer prostático empezando en enero de

Tabla. Problemas más comunes que experimentan los GBM después del tratamiento de cancer de próstata			
		Experimentado (%)*	Discutido (%)†
Perdida del eyaculado		94	71
Dificultades de erección		90	74
Cambio en la sensación de orgasmo		87	24
Pérdida de la confianza sexual		77	10
Cambios en el pene		66	23
Aumento en el dolor en el sexo anal receptivo		65	4
Problemas urinarios (en general, no relacionados con el sexo)		64	75
Problemas urinarios durante el sexo		49	30

* "Cuales de los siguientes ha experimentado como parte del o desde el tratamiento?"

† Cuáles de los siguientes problemas potenciales fueron discutidos con usted antes del su tratamiento?

2019. Los pacientes con intervención tendrán diariamente libre acceso a inhibidores de la fosfodiesterasa-5, ayudas sexuales (ej. bomba de vacío), videos de ejercicios de rehabilitación sexual y urinaria, acceso a la guía de hombres gays o parejas gays para el buen sexo posterior al tratamiento del cáncer prostático, y un entrenador de salud en línea.

Como urólogos debemos ayudar a que se corra la voz para los pacientes GBM acerca de este estudio (fig. 2). Un nuevo libro de texto esta disponible para ayudar a los médicos, pacientes, investigadores y otros a tener un mejor entendimiento de la experiencia de pacientes gay y bisexuales viviendo con cáncer prostático.⁵

Presentado en la reunión de este año de la AUA en San Francisco, California. ♦

1. Rosser BR, Capistrant BD, Torres B et al: The effects of radical prostatectomy on gay and bisexual men's mental health, sexual identity and relationships: qualitative results from the *Restore* study. *Sex Relation Ther* 2016; **31**: 446.
2. Rosser BR, Kohli N, Polter EJ et al: The sexual functioning of gay and bisexual men following prostate cancer treatment: results from the *Restore* study. Unpublished data.
3. Capistrant BD, Leshner L, Kohli N et al: Social support and health-related quality of life among gay and bisexual men with prostate cancer. *Oncol Nurs Forum* 2018; **45**: 439.
4. Rosser BR, Konety BR, Mitteldorf D et al: What gay and bisexual men treated for prostate cancer are offered and attempt as sexual rehabilitation for prostate cancer: results from the *Restore* study. *Urol Pract* 2018; **5**: 187.
5. Ussher JM, Perz J and Rosser BRS: *Gay and Bisexual Men Living with Prostate Cancer: From Diagnosis to Recovery*. New York: Harrington Park Press 2018.

FRONT OF FLIER

BACK OF FLIER

Gay and Bisexual men get prostate cancer too.



Learn more about a new study of prostate cancer for our community, enrolling fall of 2018

RESTORE
A PROSTATE CANCER REHABILITATION STUDY FOR GAY AND BISEXUAL MEN

The RESTORE study is the first NCI-funded clinical trial on prostate cancer rehabilitation for men who have sex with men



Website : restorestudy.umn.edu
Email : restorestudy@umn.edu
P.I. B. R. Simon Rosser, PhD, MPH, LP
Info: Chris Hoefer 612-625-4799




NCI project # 1R01CA218657-01

Figura 2. Invitación a pacientes para ser parte del primer estudio de rehabilitación para sobrevivientes GBM de cáncer prostático.

Rincón Radiológico

▼ Continuación de la página 5

los tejidos blandos circundantes. Entonces, el gas rectal puede causar fuertes distorsiones/artefactos de susceptibilidad. (fig.2)

La próstata debería tener la misma forma en todas las imágenes ponderadas de difusión, así como en las imágenes T2-ponderada. Los artefactos de susceptibilidad pueden simular cáncer prostático, entonces, es crítico asegurarse que ese hombre no tenga gas rectal cuando se

utilicen IPD con lectura eco-planar. Otra opción es el uso de parámetros de IRM especiales ("secuencias") para las IPD prostáticas que no se afecten con los artefactos de susceptibilidad.³

3)Reconocer que lo que viene después de procesar y la calificación de las IPD de próstata son bastantes complejos.³ Los valores del coeficiente de difusión aparente (CDA) se calculan a partir de las secuencias IPD, y varían debido a los parámetros de adquisición de la IRM como el tiempo de eco, valores-b, el tipo de secuencia IPD

y finalmente, los parámetros del post-procesamiento. Entonces, los valores actuales pueden ser similares a aquellos de los estudios publicados pero el valor que es punto de corte es único a la adquisición de la IRM y los resultados post-procesamiento específicos de cada lugar. En otras palabras, los puntos de corte en general de los valores de IPD (ej. unidades Hounsfield en la tomografía computada) no pueden ser utilizadas.

En resumen, este es un simple proceso de control de calidad en 3 pasos para las IPD prostáticas para

augmentar el nivel de confort de los urólogos quienes emplean la IRM en su práctica. Por favor continúen atentos a las siguientes lecciones, y únense a la discusión a fondo en este tema en el AUA2019 en Chicago. ♦

1. Weinreb JC, Barentsz JO, Choyke PL et al: PI-RADS Prostate Imaging-Reporting and Data System: 2015, Version 2. *Eur Urol* 2016; **69**: 16.
2. Rastinehad A and Winoker J: Prostate magnetic resonance imaging made easy: part 1. *AUANews* 2018; **23**: 32, September.
3. Jambor I: Optimization of prostate MRI acquisition and post-processing protocol: a pictorial review with access to acquisition protocols. *Acta Radiol Open* 2017; **6**: 2058460117745574.

Diagnóstico basado en la imagen del cáncer de próstata (Estudio DIMCARPO)

A. C. Plata Bello, MD

S. Pitti Reyes, MD

J. Plata Bello, MD, PhD

L. González Pérez, MD

I. Hernández, MD

M. Pastor Santoveña, MD

L. Díaz Flores, MD

J. M. Pérez González, MD

T. Concepcion Masip, MD

La Laguna, España

La biopsia de próstata transrectal guiada por ultrasonido (TRUS) aleatoria sigue siendo el estándar de oro para el diagnóstico inicial del cáncer de próstata (CaP). Sin embargo, el uso de pruebas imprecisas (biopsia TRUS aleatoria y niveles de antígeno prostático específico [APE]) a menudo resulta en biopsias innecesarias, sobre detección de CaP no significativo y baja detección de CaP clínicamente significativo (CaPcs).^{1,2}

Una estrategia basada en imágenes antes de la biopsia prostática inicial puede evitar biopsias innecesarias y mejorar la precisión diagnóstica del cáncer de próstata. En este estudio comparamos una vía de diagnóstico basada en imagen usando imágenes de resonancia magnética multiparamétrica (IRMmp) vs la vía estándar (biopsia TRUS aleatoria) para la detección de CaPcs en una población sin antecedente de biopsia.

Se llevó a cabo un estudio prospectivo, aleatorizado, de centro único entre febrero de 2015 y octubre de 2017 en una población sin antecedente de biopsia con sospecha de cáncer de próstata (APE 4 a 20 ng/ml y/o tacto rectal sospechoso

[TR]). Los pacientes fueron asignados al azar 1:2 a la vía estándar (biopsia TRUS aleatoria) o IRMmp 3T antes de la biopsia. En los casos de puntuación PIRADS (Prostate Imaging Reporting Data System) 1-3, se realizó una biopsia TRUS aleatoria estándar. Sin embargo, los pacientes con puntuación PI-RADS 4-5 se someterían a una biopsia transrectal por fusión más biopsia aleatoria estándar.

Se definió CaPcs como cualquier enfermedad Gleason 7 o mayor, o longitud del núcleo de cáncer de 5 mm o mayor. El análisis estadístico se realizó mediante pruebas no paramétricas (Chi-cuadrada para variables categóricas y Wilcoxon W para variables continuas). La importancia estadística se fijó en $p < 0.05$.

Se reclutaron 303 pacientes en el estudio (121 vía estándar y 182 por abordaje de IRMmp). Los grupos fueron homogéneos en términos de características epidemiológicas (edad y raza) y clínicas (APE, TR, volumen prostático, tratamiento prostático previo) (Tabla 1). Considerando la serie global sin discriminación por PI-RADS, no encontramos diferencias

Tabla 1. Resultados clínicos y oncológicos.

	Grupo Control	Grupo IRMmp	Valor P
Edad Media (SD)	67.55 (8.76)	67.85 (8.45)	0.4
Media ng/ml APE (SD)	7.74 (6.87)	6.48 (2.60)	0.43
Post TR (%)	31.6	32.6	0.8
Vol. Medio prostático ml (SD)	53.45 (25.50)	47.49 (25.95)	0.5
Tratamiento previo con alfa bloqueador (%)	39.2	34.8	0.4
Tratamiento previo con inhibidor de la 5 alfa reductasa (%)	5.8	4.4	0.6
No. Global de detección de CaP (%)	64 (52.9)	105 (57.7)	0.47
No. Global de detección de CaPcs (%)	29 (23.96)	33 (18.13)	0.07

Tabla 2. Tasas totales de detección de CaP y CaPcs en grupo de IRMmp (grupo experimental).

	No. Deteccion de CaP (%)	No. Detección de CaPcs(%)
PI-RADS score 2	19 (41.3)	0 (0)
PI-RADS score 3	27 (48.2)	4 (14.8)
PI-RADS score 4	56 (72.7)	26 (46.4)
PI-RADS score 5	3 (100)	3 (100)
Valor p	<0.001	<0.001

Tabla 3. Tasas totales de detección de CaP y CaPcs comparando diferentes estrategias de diagnóstico

	No.	No. Deteccion CaP (%)	No. Deteccion CaPcs (%)
TB+SB (PI-RADS score 4-5)	80	59 (73.75)	33 (41.25)
SB (PI-RADS score 1-3)	102	46 (45)	4 (3.92)
SB (Grupo control)	121	64 (52.89)	29 (23.96)
Valor p		<0.005	<0.001

entre los grupos en la detección global de CaP (52,9% vs 57,7%, $p = 0.47$) o CaPcs (23,96% vs 18,13%, $p = 0.07$, Tabla 1).

Con respecto a PI-RADS en el grupo de IRMmp y, por lo tanto, el enfoque de biopsia (objetivo aleatorio contra solo aleatorio), encontramos diferencias en tasas de detección del cáncer de próstata (42,3%, 48,2%, 72,7% y 100% para PI-RADS 2, 3, 4 o 5, respectivamente, $p < 0,001$) y en tasas de detección de cáncer de próstata clínicamente significativo (0%, 14,8%, 46,4% y 100%, respectivamente, $p < 0,001$, tabla 2). Esto implica que una estrategia de biopsia (objetivo más estándar) sólo PI-RADS 4-5 es superior a la vía estándar en la detección de cáncer de próstata clínicamente significativo (41,25% vs 23,96%, $p < 0,05$, cuadro 3) con una sensibilidad de 87,88%, especificidad 58,33%, valor predictivo positivo 49,15% y valor predictivo negativo (VPN) 91,30% para detección de CaPcs.

De acuerdo con nuestros resultados proponemos que se realice IRMmp en cada paciente con sospecha de PCa antes de la biopsia para seleccionar qué pacientes necesitan realmente someterse a una biopsia (VPN 91.30%). Los casos de PI-RADS 1-3 no deben someterse a biopsia y podríamos evitar más del

55% de las biopsias innecesarias, ya que sólo se omitieron 4 casos de CaP gleason 7 (3 + 4).

Una estrategia de biopsia sólo para puntuaciones PI-RADS 4-5 (combinando esquemas objetivos y aleatorios) debe aumentar nuestra tasa de detección de CaPcs y disminuir la detección de PCa clínicamente irrelevante. Nuestros resultados están en línea con los de informes anteriores (PROMIS, PRECISION), reforzando el papel de IRMmp antes de la biopsia prostática inicial.^{3,4}

Premiado como mejor póster en el congreso de la AUA de este año en San Francisco, California. ♦

1. Caverly TJ, Hayward RA, Reamer E et al: Presentation of benefits and harms in US cancer screening and prevention guidelines: systematic review. *J Natl Cancer Inst* 2016; **108**: djv436.
2. Abraham NE, Mendhiratta N and Taneja SS: Patterns of repeat prostate biopsy in contemporary clinical practice. *J Urol* 2015; **193**: 1178.
3. Ahmed HU, El-Shater Bosaily A, Brown LC et al: Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *Lancet* 2017; **389**: 815.
4. Kasivisvanathan V, Rannikko AS, Borghi M et al: MRI-targeted or standard biopsy for prostate-cancer diagnosis. *N Engl J Med* 2018; **378**: 1767.

Apoyado por la Fundación de investigación en Urología (Asociación Española de Urología).

FUEGO CRUZADO *Controversias en Urología***Próstata****Todos los Hombres con Antígeno Prostático Específico entre 4-10 ng/ml deben ser Sometidos a Imagen por Resonancia Magnética?**

Daniel W. Lin, MD
Seattle, Washington

En el AUA2018 se llevó a cabo un debate muy bien estructurado acerca de si los

hombres con antígeno prostático específico (APE) entre 4 y 10 ng/ml deberían ser sometidos a imagen por resonancia magnética (IRM) antes de la biopsia inicial. La siguiente, es la perspectiva “en contra”.

Antes de aventurarse en el camino de las advertencias acerca de la adopción generalizada de la IRM, existen grandes fortalezas de la IRM en el diagnóstico del cáncer de próstata. Muchos grupos han demostrado que las biopsias dirigidas por IRM detectan proporcionalmente más cánceres de alto grado y menos de bajo grado al compararlas con las biopsias guiadas por ultrasonido transrectal (USGTR) solamente.

Además, las lesiones claramente sospechosas, ej. lesiones con PIRADS (*por sus siglas en inglés, Prostate Imaging Reporting and Data System*) 4-5, están asociadas con la detección de enfermedad de mayor grado al compararlas con las biopsias en hombres sin lesiones sospechosas o con lesiones con PI-RADS más bajos en la IRM. Sin embargo, la pregunta más importante en un escenario clínico determinado como la biopsia inicial es, ¿podemos evitar una biopsia de forma segura en los casos de IRM negativa? En este momento, la respuesta a esa pregunta es definitivamente, no.

Los entusiastas de la IRM citarán principalmente dos estudios clínicos que apoyan la IRM, tal es el caso de los estudios PROMIS¹ y PRECISION.² Sin embargo, existen temas sustanciales que ameritan una revisión antes de aceptar por completo a la IRM como estándar de manejo.

En el estudio PROMIS, 576 hombres fueron sometidos a IRM seguida del mapeo transperineal (MTP) y biopsia por USGTR.¹ Los autores reportaron que el uso de IRM

podría evitar el 27% de las biopsias, y que la IRM detectó más cáncer clínicamente significativo y menos cáncer insignificante.

Sin embargo, existen 2 grandes preocupaciones metodológicas acerca de este estudio. El estudio implicó biopsias con MTP con el paciente bajo anestesia. Mientras que el MTP podría sin duda dar un verdadero reflejo de cáncer en la próstata, la estrategia de biopsiar con MTP no se equipara con los abordajes de biopsia con IRM utilizados actualmente en la práctica clínica.

Además, la definición primaria de un cáncer clínicamente significativo fue Gleason 4+3 o mayor, 6mm o más de cáncer. La mayoría de las guías clínicas (ej. NCCN®) podrían considerar cualquier patrón 4 (ej. 3+4 o mayor, o grupo de Grado 2 o mayor) como un cáncer con el potencial de ser clínicamente significativo. Si utilizáramos esta definición más estandarizada de enfermedad clínicamente significativa, entonces la estrategia de IRM tendría solo un 72% a 76% de valor predictivo negativo (VPN). En otras palabras, una IRM negativa podría perder aproximadamente 1 de 4 enfermedades de alto grado. Independientemente de la definición, el PROMIS no demuestra que la IRM es un estándar de manejo o que la biopsia puede evitarse de manera segura en los casos de IRM negativa.

En el estudio PRECISION, se aleatorizaron a 500 hombres para realizar biopsia USGTR vs IRM pre-biopsia con biopsia dirigida por IRM solamente en aquellos con PI-RADS 3-5. Esta estrategia podría evitar el 28% de las biopsias con la detección de más cáncer clínicamente significativo y menos cáncer no significativo.² Los investigadores deberían ser bien reconocidos por conducir este estudio clínico aleatorizado. Sin embargo, debido a que los pacientes con IRM negativa no se sometieron a biopsia, es imposible calcular un VPN en este estudio.

Como se mencionó con anterioridad la confianza de evitar una biopsia en el escenario de una IRM negativa, es el meollo del

asunto. Como referencia, el Instituto Nacional de Cancer tiene una de las experiencias más amplias en las biopsias dirigidas por IRM y han reportado un VPN de 70% con IRM negativa. Wu et al igualmente reportó que el 26% del cáncer clínicamente significativo es “invisible por IRM”.³ Entonces, en el estudio PRECISION los hombres que no se someten a biopsia por tener una IRM negativa claramente podrían albergar cáncer no diagnosticado y una proporción sustancial de ellos podrían ser clínicamente significativos.

El desarrollo de cualquier ensayo o prueba diagnóstica esta basado en su desempeño clínico, su evaluación en términos de eficacia general, valor predictivo positivo y VPN. Tomándola como un todo, la IRM tiene aproximadamente un 50% de valor predictivo positivo para una enfermedad clínicamente significativa. Entonces, en el escenario de una IRM positiva, cuando existe aproximadamente un 50% de posibilidades de una enfermedad de alto grado en la biopsia, los pacientes claramente están dispuestos a tolerar un procedimiento con biopsia negativa debido a que existe la posibilidad del 50% de tener una enfermedad de alto grado.

Sin embargo, en el escenario de una IRM negativa, el VPN ha sido reportado ser un 70% a un 85%, incluso en los centros de excelencia más importantes y, quizás esto equivale a un 15 a 30% de posibilidades de no diagnosticar una enfermedad de alto grado. ¿Con una IRM negativa, acaso sus pacientes están dispuestos a evitar la biopsia con una posibilidad de 1 de cada 4 de no diagnosticar un cáncer de próstata potencialmente letal?

Finalmente, quizás el obstáculo más importante para la adopción a gran escala de la IRM antes de la biopsia inicial es la variabilidad interobservador que existe en la interpretación de la IRM. En el estudio ampliamente citado PROMIS, había “radiólogos dedicados solamente a urología con experiencia previa” y quienes “se sometieron a un entrenamiento enfocado en un curso inicial de un día” y un “entrenamiento posterior al día de la fase piloto”.¹ A pesar de este entrenamiento, se reportó un grado de acuerdo de solo el 80% para las lesiones Likert 1-2 vs 3-5. Otros investigadores, nuevamente, especializados en centros de excelencia, han reportado una gran variabilidad interobservador.^{4,5}

A pesar de estos resultados tan claros de que los abordajes que son guiados por la IRM detectan una mayor proporción de cáncer significativo, existe aún un número significativo de casos significativos que serán no diagnosticados si evitamos la biopsia en los casos de IRM negativa. De manera similar, en la práctica general, las glándulas con una IRM positiva no garantizan la limitación de número de fragmentos hacia las lesiones observadas en la IRM solamente, ya que el cáncer clínicamente significativo puede ser invisible por IRM. Entonces, las recomendaciones permanecen acerca de continuar realizando biopsias sistemáticas.

Como conclusión, el campo de imagenología avanzada en cáncer de próstata resguarda una gran promesa y puede ser el punto más importante en estudios futuros. Por ejemplo, no existe duda de que la variabilidad interobservador será abatida, mientras que, mediante inteligencia artificial, la máquina aprenderá o refinará los criterios PIRADS.⁶ De forma similar, con los avances en el campo de los biomarcadores, aprenderemos como incorporarlos a los modelos clínicos con imagen. Estos avances, no cabe duda que ayudarán a que el campo del diagnóstico de cáncer de próstata avance aún más y quizás también a aclarar quienes requieren una IRM pre-biopsia y en como realizarse las biopsias, hasta ese momento, se debe ser muy cauteloso para utilizarla como una adopción a gran escala o realizar IRM en todos los hombres con una elevación del APE.

Presentado en la reunión de este año de la AUA en San Francisco, California. ♦

1. Ahmed HU, El-Shater Bosaily A, Brown LC et al: Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *Lancet* 2017; **389**: 815.
2. Kasisvnanathan V, Rannikko AS, Borghi M et al: MRI-targeted or standard biopsy for prostate-cancer diagnosis. *N Engl J Med* 2018; **378**: 1767.
3. Wu J, Margolis D, Natarajan S et al: The MRI-invisible prostate cancer: incidence and significance. *J Urol, suppl.*, 2016; **195**: e175, abstract PD06-05.
4. Greer MD, Shih JH, Barrett T et al: All over the map: an interobserver agreement study of tumor location based on the PI-RADSv2 sector map. *J Magn Reson Imaging* 2018; **48**: 482.
5. Sonn GA, Fan RE, Ghanouni P et al: Prostate magnetic resonance imaging interpretation varies substantially across radiologists. *Eur Urol Focus* 2017; doi: 10.1016/j.euf.2017.11.010.
6. Greer MD, Lay N, Shih JH et al: Computer-aided diagnosis prior to conventional interpretation of prostate mpMRI: an international multi-reader study. *Eur Radiol* 2018; **28**: 4407.

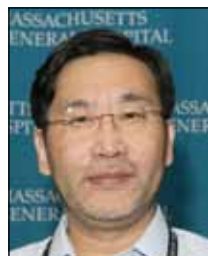
La evaluación metabólica de las biopsias por fusión RMN/US distingue maligno de benigno



Adam S. Feldman,
MD, MPH



Chin-Lee Wu, MD,
PhD



Leo L. Cheng, PhD

Boston, Massachusetts

El uso de la resonancia magnética multiparamétrica (RMNmp) de la próstata es cada vez más común para la detección y la evaluación del cáncer de próstata. Además, la biopsia por fusión de RMNmp/ultrasonido ha ganado renombre en los últimos años para la detección más exacta de la enfermedad clínica significativa. A pesar del aparente éxito de este enfoque basado en imágenes, permanecen inexactitudes para mpMRI y el PI-RADS (sistema de información y reportaje de imagen prostática), con falsos negativos, así como falsos positivos.

En estudios previos investigamos los perfiles metabólicos ex vivo de los tejidos prostáticos e identificamos las diferencias metabólicas entre los tejidos malignos y las benignos. (1) Encontramos variaciones en los espectros metabólicos en los grupos de grado de cáncer de próstata (CaP), así como cambios que pueden identificar qué pacientes tienen más probabilidades de experimentar recurrencia después de la prostatectomía radical.(2,3) Curiosamente, también hemos demostrado efectos de campo metabólicos, con evidencia de

cambios metabólicos en el tejido histológico benigno adyacente al cáncer.(4)

Utilizamos la espectroscopia de resonancia magnética giratoria de ángulo mágico de alta resolución (RMS) ex vivo para estudiar biopsias intactas dirigidas por fusión de RMNmp-ultrasonido y biopsias de la plantilla estándar tomadas de regiones contralaterales normales en RMN de los mismos pacientes. En este estudio se evaluaron las diferencias metabólicas entre el tejido prostático benigno y maligno, se investigó el espectro metabólico a través de las regiones de interés (ROI) de RMNmp para las distintas puntuaciones PI-RADS y se evaluaron cambios en las regiones normales por imagenología de histología variada.

Todos los sujetos que experimentaron la biopsia por fusión fueron elegibles para el estudio. En cada procedimiento estándar de biopsia por fusión, se tomaron 3 o más fragmentos de biopsia de cada ROI/RMNmp, seguido por biopsia estándar de 12 fragmentos. Un fragmento objetivo (Blanco RMS) (tamaño de la muestra= 54) y la muestra pareada del lado contralateral

de cada paciente (n = 54) fueron tomadas de cada paciente y se realizó análisis espectroscópico (figura 1).

Ambos fragmentos fueron analizados por RMS en un espectrómetro de Bruker 600 MHz en 4C. Los espectros se procesaron con ajuste de curva y se transformaron en matrices estadísticas utilizando un programa basado en MatLab. Se analizaron las regiones espectrales metabólicas (tamaño de muestra 33) con más del 85% de las muestras con valores detectables. Además, el análisis principal del componente fue realizado con la inclusión de todas las 33 regiones identificadas.

Después de RMS los fragmentos analizados de la biopsia fueron sometidos a la histopatología cuantitativa, de la cual los porcentajes del volumen (vol%) de los componentes histológicos (epitelial benigno, canceroso, estromal) de los fragmentos de la biopsia fueron leídos por un patólogo. Las heterogeneidades patológicas de cada núcleo medido fueron calibradas por un modelo de regresión del mínimo cuadrático parcial sobre las intensidades de las regiones espectrales según las variabilidades patológicas.

De 54 blancos de fusión identificados en 54 pacientes el 59% fueron positivos para CaP. Las puntuaciones más altas de PI-RADS dieron lugar a una mayor probabilidad de detectar PCa. La muestra blanco emparejada por paciente y las muestras no-blanco fueron comparadas con las pruebas de Wilcoxon. Entre las 33 regiones espectrales metabólicas evaluadas 10 se pudieron diferenciar de todas las muestras emparejadas con significancia estadística.

La figura 2 es un mapa térmico de las regiones metabólicas medida en los fragmentos blancos y no-blancos.

La primera columna incluye todos los pares de blanco vs no-blanco y las columnas restantes son subgrupos de la primera. Los cuadros rojos indican un aumento relativo de una región metabólica para el blanco en comparación con el no-blanco y los cuadrados azules indican una disminución relativa. La intensidad del color indica significancia.

A partir de estos datos se recogen las diferencias entre los fragmentos de blanco versus no-blanco, fragmentos dirigidos con cáncer versus benignos no dirigidos, núcleos dirigidos con cáncer versus cualquier núcleo no objetivo, y los núcleos específicos que son benignos vs núcleos no dirigidos que también son Benigno. Los resultados sugieren que no sólo hay diferencias metabólicas entre el tejido prostático maligno y benigno, pero también puede haber diferencias entre las regiones que aparecen sospechosas en RMNmp vs aquellos que parecen normales por los criterios de imagen actuales.

La figura 3 es un mapa del calor de las regiones metabólicas que puede distinguir los fragmentos de biopsias dirigidas basados en puntaje de PI-RADS, y diferenciar los fragmentos de biopsia dirigidos con cáncer de aquellas dirigidas y benignos. Al comparar fragmentos de lesiones PI-RADS 4 y 5, aunque la mayoría de las regiones metabólicas eran similares, 3 regiones y 1 componente principal podrían distinguir corazones de ROI PI-RADS 4 y 5 (PI-RADS 2 y 3 fueron excluidos del análisis pues había solamente 1 y 3 muestras, respectivamente).

La segunda columna de datos en el mapa de calor muestra diferencias significativas entre los núcleos de biopsia dirigidos analizados por MRS que eran malignos versus los núcleos de biopsias dirigidos que eran benignos. La tercera columna de datos demuestra que las diferencias similares permanecen incluso cuando incluimos a aquellos pacientes en quienes la base analizada de la biopsia dirigida era benigna, pero otros fragmentos de ese blanco de MRI eran malignos.

La cuarta columna de datos muestra las diferencias metabólicas en el subgrupo específicamente en el que el núcleo de destino analizado por MRS es negativo y otros núcleos de ese mismo objetivo son positivos. Estos resultados apoyan la presencia de efectos de campo metabólicos

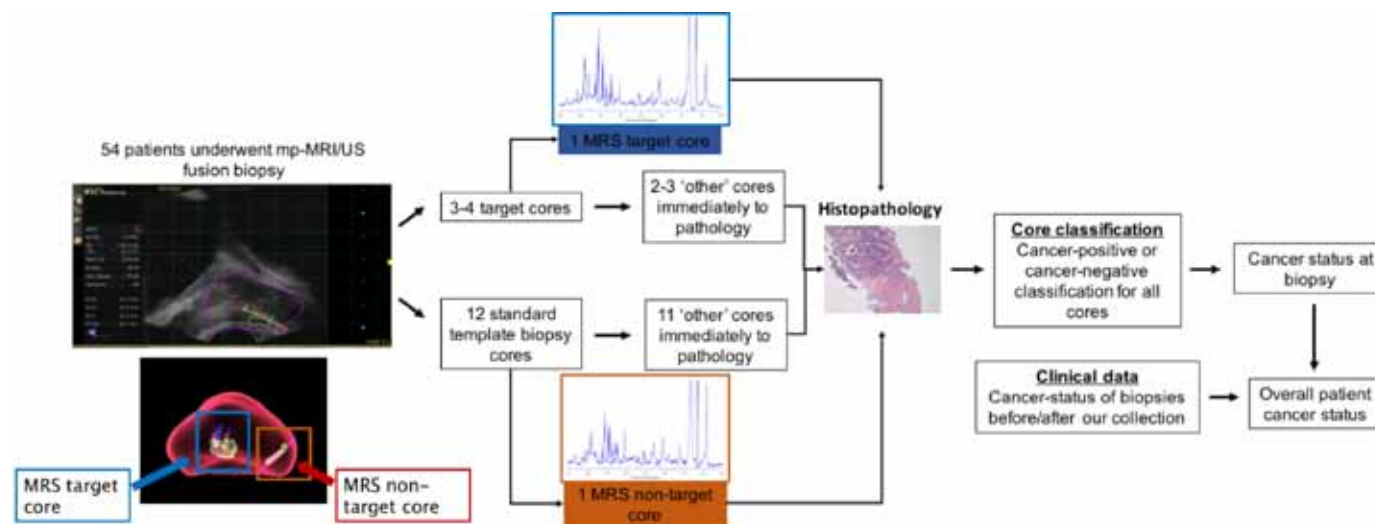


Figura 1. Esquema de estudio.

Diferencias metabólicas en el tejido prostático benigno y maligno

▼ Continuación de la página 10

tales que vemos cambios metabólicos en el tejido histológico benigno de la próstata adyacente al tejido prostático maligno.

En nuestro trabajo vemos que los cambios metabólicos se pueden observar en tejido de las lesiones RMNmp comparadas con las regiones normales RMNmp, y que hay cierta variabilidad metabólica dentro de un ROI mpMRI. También vimos cambios metabólicos en el tejido del ROI que son malignos versus benignos. Estos resultados sugieren que los cambios metabólicos puedan estar ocurriendo dentro de las áreas que satisfacen nuestros criterios actuales de la proyección de

imagen que se llamarán sospechosos por RMNmp.

Además, estos resultados sugieren que la variabilidad metabólicos en estos ROI pueda ayudarnos a sub-estratificar adicionalmente a estas lesiones y mejorar futuras definiciones de sospechoso para la enfermedad clínica significativa.

Nuestro trabajo también proporciona más evidencia para los cambios de campo metabólicos en el tejido histológico benigno adyacente al cáncer, y podría tener implicaciones para mejor estratificación en esos hombres que tienen biopsias negativas de la próstata pero todavía tienen sospecha clínica de CaP oculto.

Nuestro trabajo a seguir será validar estos resultados iniciales, investigar más lejos los metabolitos individuales de interés, y evaluar si

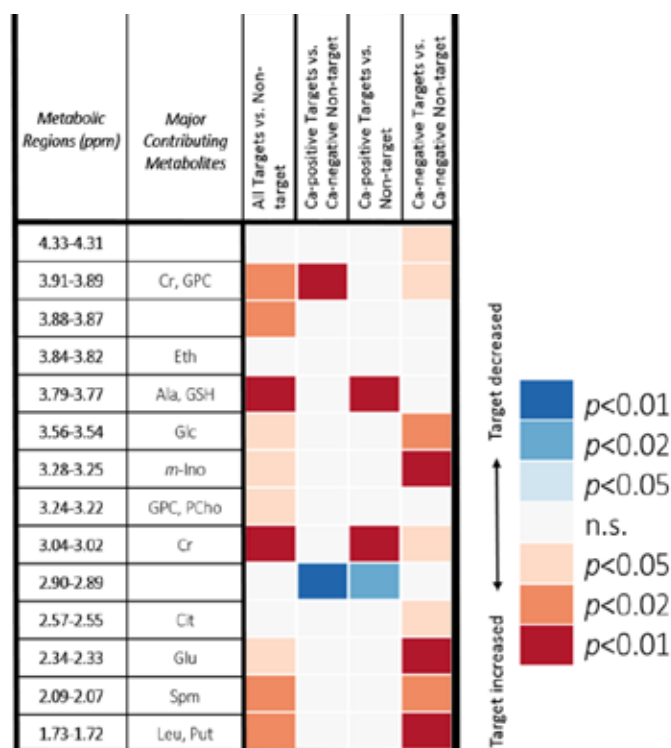


Figura 2. Mapa de calor de las regiones metabólicas que pueden diferenciar los casos de dirigido y no-dirigido emparejados.

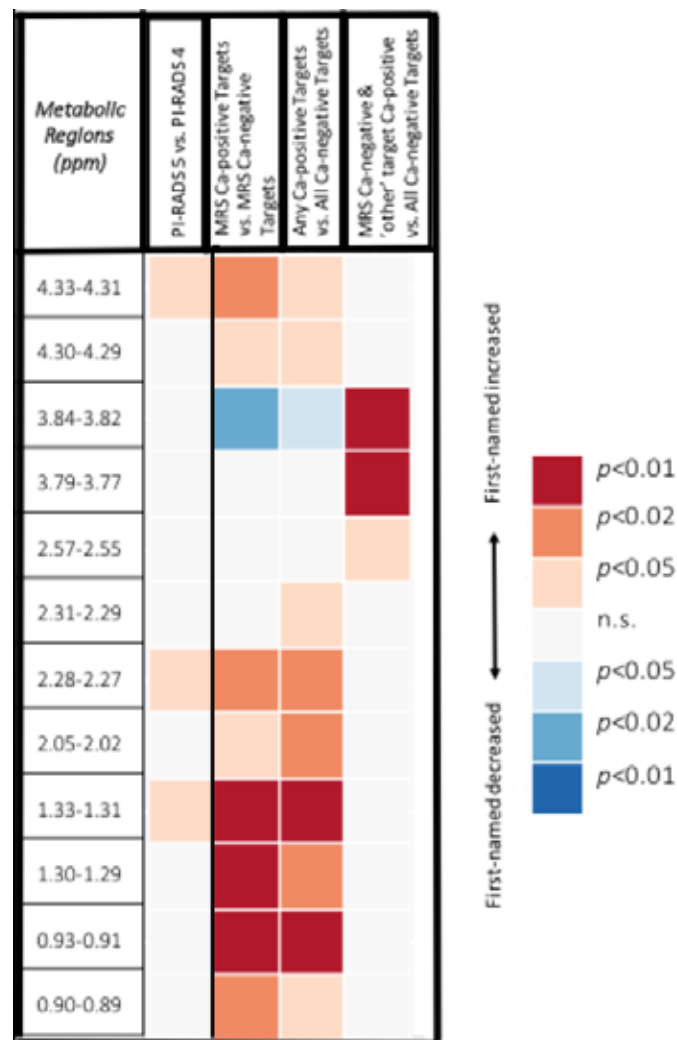


Figura 3. Mapa de calor de las regiones metabólicas que pueden diferenciar los blancos positivos para cáncer (CA) de los objetivos CA-negativos y demostrar la señal de campo metabólicos en fragmentos de destino CA-negativo adyacentes a los fragmentos de destino positivos de CA.

estos resultados ex vivo se pueden traducir en MRS in vivo, tal que podemos mejorar nuestra capacidad no invasiva de detectar cáncer de próstata clínicamente significativo.

Premiado con mejor póster en el congreso de la AUA de este año en San Francisco, California. ♦

1. Cheng LL, Burns MA, Taylor JL et al: Metabolic characterization of human prostate cancer with tissue magnetic resonance spec-

troscopy. Cancer Res 2005; **65**: 3030.
 2. Maxeiner A, Adkins CB, Zhang Y et al: Retrospective analysis of prostate cancer recurrence potential with tissue metabolomic profiles. Prostate 2010; **70**: 710.
 3. Wu CL, Jordan KW, Ratai EM et al: Metabolic imaging for human prostate cancer detection. Sci Transl Med 2010; **2**: 16ra8.
 4. Vandergrift LA, Decelle EA, Kurth J et al: Metabolomic prediction of human prostate cancer aggressiveness: magnetic resonance spectroscopy of histologically benign tissue. Sci Rep 2018; **8**: 4997.

Imagenología para fenotipificar la cistitis intersticial/síndrome de vejiga dolorosa



Pradeep Tyagi, PhD; Joseph Janicki; Chan-Hong Moon, PhD; Jonathan Kaufman, PhD; Christopher Chermansky, MD

Pittsburgh, Pennsylvania

La resonancia magnética (RMN) es una técnica de imagen tomográfica segura, no invasiva, y libre de radiación que se ha utilizado para determinar

la contribución de la hipertonicidad del piso pélvico y del proceso central alterado del dolor en pacientes con cistitis intersticial, también conocido

como síndrome de vejiga dolorosa (CI/SVD).¹

Varias líneas de evidencia sugieren que el dolor y los síntomas de

vaciamiento (urgencia incapacitante, frecuencia urinaria y nicturia) de CI/SVD en ausencia de infección del tracto urinario se originan a causa de cambios inflamatorios en la vejiga. Comparada con la RMN del cerebro, el uso de RMN para fenotipar la manifestación central de la vejiga de IC/SVD debe contender con la variabilidad en la forma y la localización de la pared de la vejiga y de los órganos pélvicos circundantes.

Puesto que la señal en RMN es dependiente del T1 (tiempo de relajación del giro-enrejado) o del T2 (tiempo de la relajación giro-giro) del órgano blanco, el tiempo

▼ Continúa en la página 12

Imágenes en cistitis intersticial, síndrome de vejiga dolorosa

▼ Continuación de la página 11

de repetición (TR) para RMN T1 no reforzado debe ser más de 4 a 5 veces el tiempo de relajación T1 de la pared de la vejiga (mayor de 1 segundo), que prolonga la adquisición de la imagen (mayor de 5 minutos) y hace que la calidad de la imagen sea susceptible a los artefactos del cambio químico y del movimiento involuntario del intestino y respiratorio del sujeto. La inyección intravenosa o la instilación en la vejiga del gadolinio paramagnético (gadobutrol) o de los óxidos de hierro superparamagnéticos (ferumoxytol) también no podría resolver adecuadamente la pared de la vejiga humana para poder fenotipificar la manifestación central de la vejiga en pacientes con CI/SVD.²

Nuestro estudio previo en ratas demostró que la RM en T1 ponderada realizada con contraste (Fig. 1, A y B) pudo evaluar con éxito la pared de la vejiga de rata de aproximadamente 0.5 mm de espesor (Fig. 1, C) con una resolución de imagen de 55 μm inmediatamente después de la instilación de 0,3 ml de una mezcla de contraste nuevo (MCN) a la fuerza de campo de 7 Tesla (T) (Fig. 1, B). (3) Aquí describimos la traducción acertada de resultados de la rata con la RMN de T1 a 6 sujetos humanos en el campo 3T antes y después de la instilación de 50 ml de MCN en un estudio clínico piloto.⁴

MCN se basa en las diferencias en el peso molecular de la pared vesical dependiente de la difusión de gadobutrol (604,71 daltones) y ferumoxitol (750 kilos daltones) y sus diferentes efectos de contraste en la resonancia magnética giro-eco (Fig. 1, A). El disparo rápido de ángulo bajo de dos dimensiones (FLASH) con un TR corto de solamente 5.5 ms y de 10 promedios de señal acorta la adquisición de la imagen a una sola retención de la respiración de 17 segundos y reduce la susceptibilidad a los artefactos del movimiento.

De hecho, las imágenes FLASH posteriores a la instilación en el ángulo de giro a 14 grados muestran una segmentación libre de artefactos y clara de la pared de la vejiga en una capa intermedia de intensidad de señal alta intercalada entre las capas interior y exterior de la intensidad de la señal baja (Fig. 2, C). Una capa media hiperintensa indica la difusión

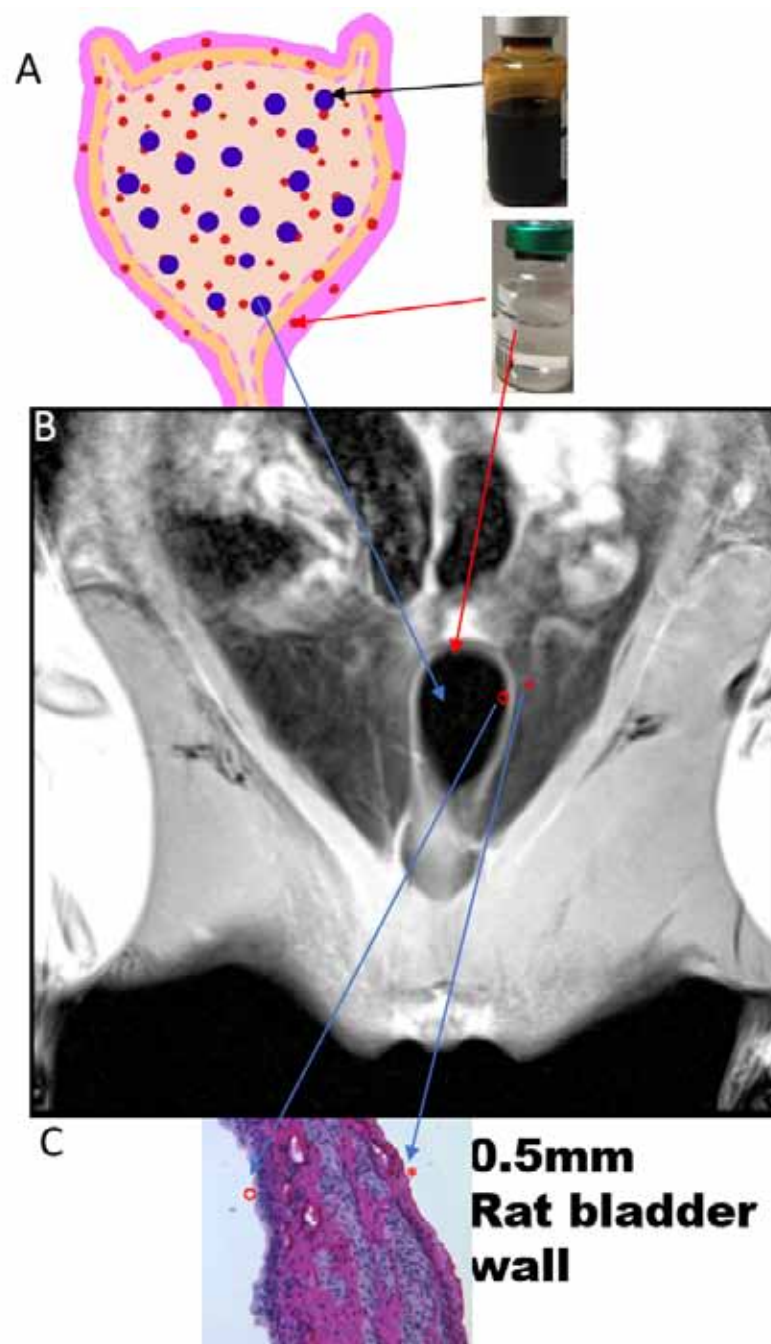


Figure 1. NCM enhanced MRI relies on differences in contrast mechanisms and molecular weight (A) of 2 Food and Drug Administration approved agents for increasing contrast resolution (B) of approximately 0.5 mm thick (C) rat bladder wall. Part A illustrates that molecular weight of 604.71 Daltons permits diffusion of paramagnetic gadolinium (gadobutrol ●) molecules into extracellular matrix of bladder wall for shortened T1 (positive contrast). Meanwhile, large molecular weight of 750 kiloDaltons for superparamagnetic iron oxides (ferumoxytol ●) restricts their diffusion into bladder wall to produce localized increase in proton dephasing, which decreases signal intensity (negative contrast) in T1-weighted images, leading to successful resolution of luminal (*) and serosal (**) boundaries indicated in parts B and C. Part B shows T1-weighted image of rat bladder instilled with NCM using turbo spin-echo sequence with TR and TE of 3,000/15 ms, 2 mm slice thickness, 256 × 256 matrix and 6 × 6 cm² field of view (FOV), and 2 signal averages at 7T animal scanner. Instillation of gadobutrol alone without ferumoxytol enhances T1 contrast of urine as well as bladder wall, which precludes it from offering good image contrast of bladder wall.³

▼ Continúa en la página 13

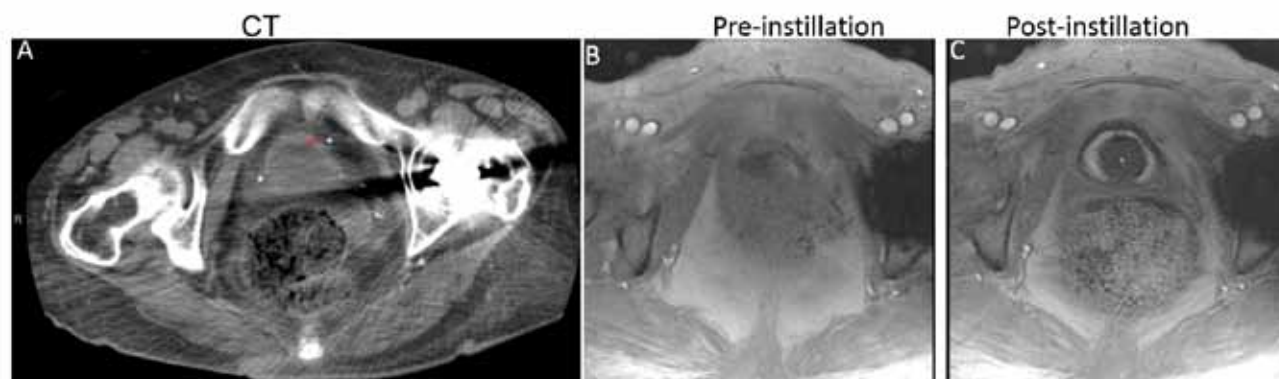


Figure 2. NCM enhanced MRI is superior to CT and unenhanced T1-weighted MRI in resolving thickened bladder wall of female patient with IC/PBS. Representative T1-weighted FLASH images acquired at flip angle of 14 degrees in orthogonal orientation before (B) and after (C) NCM instillation demonstrate that NCM enhanced T1-weighted MRI can noninvasively segment bladder wall into 3 layers, with middle layer of bright signal intensity sandwiched between inner and outer layers of lower signal intensity. Bright middle layer indicates diffusion of gadobutrol into middle layer, which is consistent with thickened bladder wall seen on CT (A) and fibrosis (increase in extracellular matrix) seen on pathological examination of bladder wall biopsy. Fast acquisition of single slice (5 mm thickness) over single breath hold of approximately 17 seconds with imaging parameters of TR/TE 5.5/2 ms, FOV 180 × 180 mm², matrix 256 × 256 and 10 averaging achieved in plane resolution of 350 μm (after 2× interpolation) with minimal influence of motion and chemical shift artifacts. Akin to CT (A), T1-weighted FLASH sequence with short TR of 5.5 ms (B) also could not clearly resolve bladder wall from lumen in absence of NCM.

del gadobutrol de MCN instilado en el lumen, y la capa media engrosada de la pared de la vejiga es constante con la pared de vejiga engrosada vista en la tomografía automatizada (CT) (Fig. 2, A) y la fibrosis (aumento en matriz extracelular) visto en la examinación patológica de la biopsia de la pared de la vejiga del mismo paciente con CI/SVD.

Un tamaño de píxel más pequeño (350 μm) aumentó el número de píxeles que representan la pared vesical de aproximadamente 3 mm de espesor, que junto con el ancho de banda más alto de 574 Hz por píxel, atenúa el registro indebido del desplazamiento químico de la señal de grasa perivesical y realza la separación visual de la pared vesical de la luz durante períodos superiores a 30 minutos después de la instilación en comparación con sólo menos de 3 minutos inmediatamente después de la inyección intravenosa de gadobutrol. La RM no potenciada de T1 (Fig. 2, B) con parámetros de imagen similares a los utilizados en la Fig. 2, C ilustra que el uso de la secuencia de FLASH con un TR de 5.5 ms y el tiempo de Eco (TE) de 2 ms en ausencia de MCN produce una calidad de imagen deficiente.

Una relación no lineal de la intensidad de la señal y la concentración de gadolinio resultante del efecto de relajación T2 del gadolinio puede explicar la intensidad de la señal más baja en la capa interna (urotelio) incluso con una concentración de gadolinio presumiblemente mayor que la capa media de la pared de la vejiga.⁵ Mayor desfase protónico de la perturbación localizada del campo magnético por ferumoxitol puede también contribuir a la intensidad no-lineal

Imágenes en cistitis intersticial, síndrome de vejiga dolorosa

▼ Continuación de la página 12

evidente en la capa interna de la pared de la vejiga. Así, en lugar de requerir de la medición de intensidad de la señal cruda para evaluar la permeabilidad de la pared vesical más alta de gadobutrol (gadolinio) en pacientes con CI/SVD en relación con los controles sanos,⁴ utilizamos las diferencias en la intensidad de la señal en diferentes ángulos de volteo (3 a 23 grados) para calcular los cambios en el tiempo de relajación T1 (Fig. 3).³

Dado que el T1 es una propiedad intrínseca de un tejido, las mediciones cuantitativas T1 tienen el potencial de informar sobre los cambios histológicos difusos como el edema y la fibrosis en la pared vesical engrosada (Fig. 2, C), previamente informados por biopsia y CT del mismo paciente (Fig. 2, A). La instilación de 50 ml de MCN puede ser tolerada de forma segura

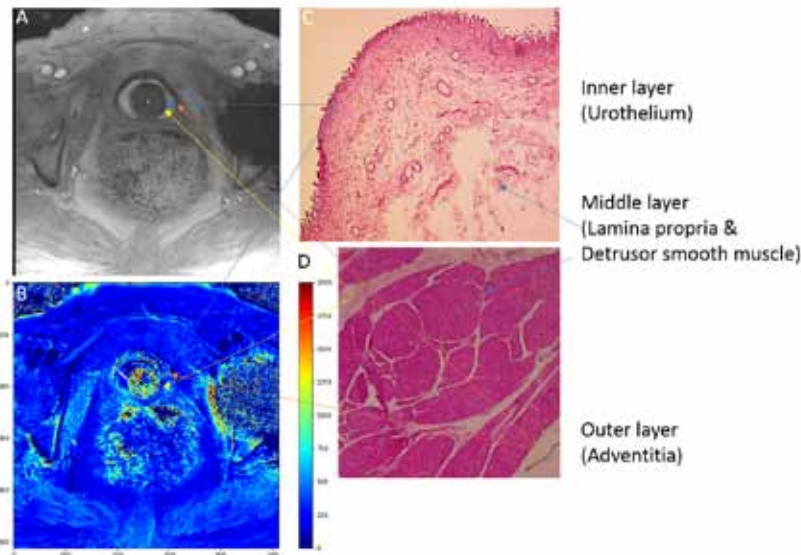


Figure 3. Calculation of T1 relaxation time in single slice of human bladder wall from differences in signal intensity of same slice acquired at different flip angles (3 to 23 degrees). Constant TR of 5.5 ms at different flip angles achieves stable steady state conditions necessary for signal intensity measurement to become function of T1 relaxation time. Bladder wall T1 relaxation time of $1,544 \pm 34.2$ ms measured at 3T before NCM instillation agrees with values predicted from measurements made at lower field strength of 0.3T and 1.5T. Bladder wall diffusion of gadobutrol shortens bladder wall T1 in post-instillation images (as indicated by blue color from side bar in B). Differences in signal intensity of 3 tissue layers after NCM instillation are presumably linked to diffusion of gadobutrol being restricted to extracellular space available in tissue layers of bladder wall as illustrated by bladder wall histology of de-identified organ donor (unknown disease status) in parts C and D.

por pacientes con CI/SVD con una capacidad de vejiga baja entre 200 y 400 ml. La demostración exitosa de la seguridad y de la viabilidad de RMN

del alto contraste de la pared vesical con un periodo de apnea único avala estudios futuros a desarrollar, esto como una herramienta para

fenotipificar y guiar a los clínicos en la dirección de tratamiento adecuado a la vejiga o fuera de la vejiga en los pacientes con CI/SVD.

Premiado con mejor póster en el congreso de la AUA de este año en San Francisco, California. ♦

1. Ackerman AL, Lee UJ, Jellison FC et al: MRI suggests increased tonicity of the levator ani in women with interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *Int Urogynecol J* 2016; **27**: 77.
2. Towner RA, Wisniewski AB, Wu DH et al: A feasibility study to determine whether clinical contrast enhanced magnetic resonance imaging can detect increased bladder permeability in patients with interstitial cystitis. *J Urol* 2016; **195**: 631.
3. Tyagi P, Janicki JJ, Hitchens TK et al: Novel contrast mixture improves bladder wall contrast for visualizing bladder injury. *Am J Physiol Renal Physiol* 2017; **313**: F155.
4. Tyagi P, Janicki J, Moon CH et al: Novel contrast mixture achieves contrast resolution of human bladder wall suitable for T1 mapping: applications in interstitial cystitis and beyond. *Int Urol Nephrol* 2018; **50**: 401.
5. Elster AD, Sobol WT and Hinson WH: Pseudolayering of Gd-DTPA in the urinary bladder. *Radiology* 1990; **174**: 379.

CASOS Complejos

Tratamiento de la incontinencia urinaria de Esfuerzo en Mujeres Obesas



Nirit Rosenblum, MD
Nueva York, Nueva York

La obesidad se ha convertido en una de las enfermedades más frecuentes en los Estados

Unidos, con vastas implicaciones en la salud. De acuerdo con investigaciones nacionales, en el año 2010, la proporción de adultos con sobrepeso alcanzó el 70%, (índice de masa corporal (IMC) >25 kg/m²).¹ Asimismo, más del 20% de los adultos en Estados Unidos, están catalogados como clínicamente obesos, definidos por un IMC >30 kg/m². Debido a que la prevalencia de la obesidad infantil se encuentra también en ascenso, se espera que la prevalencia de la obesidad adulta continúe incrementándose en el futuro. Los efectos de la obesidad en las condiciones urológicas se encuentran apenas en el inicio de su entendimiento e investigación

científica.

La incontinencia urinaria en mujeres es una condición altamente frecuente y los urólogos se están encontrando con cada vez más mujeres con obesidad que buscan atención médica.

La evaluación inicial de la incontinencia en esta población deberá incluir un historial completo con preguntas específicas, diferenciando la incontinencia de esfuerzo (IUE) de la incontinencia por urgencia. La exploración física deberá siempre incluir examinación pélvica en posición de litotomía con adecuada iluminación e intentos de reproducir la incontinencia con tos y maniobras de Valsalva, las cuales pueden ser llevadas a cabo con el paciente en posición de litotomía y en posición de pie.

Aunque la evaluación urodinámica puede omitirse en un paciente con un historial claro y demostrativo de IUE, el médico puede elegir aplicar esta evaluación en las mujeres

con obesidad cuando se evidencie incontinencia urinaria mixta o cuando la examinación física resulte desafiante.²

En la actualización de las guías de la AUA y SUFU (2017) para el tratamiento quirúrgico de incontinencia urinaria de esfuerzo, la obesidad es considerada como un “caso especial” con una leve correlación que sugiere una peor eficacia clínica de los cabestrillos en mujeres con obesidad, comparada a aquellas con un IMC menor de acuerdo con la revisión de diferentes estudios.² Sin embargo, no parece haber una asociación entre la obesidad y el incremento del riesgo de disfunción miccional o erosión de la malla.

La discusión respecto al tratamiento quirúrgico de la incontinencia urinaria de esfuerzo en mujeres con obesidad debe incluir modificaciones en el estilo de vida como pérdida de peso, la cual, ha sido correlacionada en diversos estudios con mejoría en la incontinencia urinaria, particularmente en aquellas mujeres sometidas a cirugía bariátrica.

Un meta-análisis reciente realizado por Zhang et al, demostró que la cirugía bariátrica disminuyó significativamente la tasa de incontinencia en 7 estudios prospectivos de cohorte con 602 pacientes y con seguimiento de 6

a 12 meses.³ Esta disminución de incontinencia urinaria correlacionó con una disminución significativa del IMC. Como personal de salud, debemos enfocarnos en orientar al paciente con respecto a quela pérdida de peso, es un factor de riesgo susceptible a modificación.

El manejo quirúrgico de la IUE en mujeres con obesidad no difiere significativamente de aquellas que no presentan obesidad. Cabestrillos mediouretrales sintéticos (CMU), cabestrillos pubovaginales autólogos, colposuspensión de Burch y agentes abultantes son todas opciones. Los abordajes retropúbicos y transobturatriz pueden ofrecerse a los pacientes con obesidad, primordialmente dependiendo en la experiencia y elección del cirujano.

No existen recomendaciones basadas en evidencia con respecto al tipo de cabestrillo medio-uretral para la población con obesidad. El TOMUS (Estudio de cabestrillos mediouretrales) comparó los resultados a corto y largo plazo de cintas medio-uretrales retropública vs transobturatriz. Se demostró equivalencia estadística entre las dos técnicas en el análisis a corto plazo y ligeras ventajas para el enfoque retropúbico fueron vistas en un seguimiento más extenso

▼ Continúa en la página 14

Casos Complejos

▼ Continuación de la página 13

(5 años).⁴ Este estudio no evalúa específicamente resultados en cohortes con obesidad o sobrepeso.

La cinta pubo-vaginal así como la colpo-suspensión de Burch pueden ofrecerse como tratamiento para la incontinencia urinaria de esfuerzo en mujeres con obesidad, aunque pueden resultar más difíciles técnicamente al ser comparadas con las CMU sintética. La posición y exposición óptimas intraoperatorias son muy importantes en esta población, equilibrado con los riesgos tales como tromboembolismo venoso, infección y riesgos anestésicos. No existen recomendaciones basadas en evidencia específicamente para la población obesa para estos 2 procedimientos quirúrgicos.

El arsenal de opciones de tratamiento para la IUE en mujeres con obesidad es similar a aquel de la población sin obesidad. La pérdida de peso puede tener un impacto significativo en la incontinencia urinaria, calidad de vida y los resultados potenciales en nuestras intervenciones quirúrgicas.



Alexander Gomelsky, MD
Shreveport, Louisiana

Para parafrasear a Albert Einstein, “La definición de la locura es hacer la misma cosa una y otra vez esperando obtener diferentes resultados”. Con las mujeres con obesidad e incontinencia urinaria de esfuerzo recurrente, después de considerar cirugía definitiva, el cirujano debe de decidir cómo alterar la estrategia de manejo para evitar un resultado similar. La pregunta obvia es, ¿qué causó la falla: el paciente, el procedimiento, ¿o ambos?

Desde la perspectiva del paciente, la obesidad por si misma es un factor de riesgo para el fracaso en una cirugía de anti-incontinencia y, aunque aún no se ha explorado a detalle, la obesidad central puede ser un factor de riesgo de incontinencia femenina.⁵ Existe también la

posibilidad de que la opción elegida para el procedimiento quirúrgico inicial fuera subóptima. Aunque no existen un datos de buen nivel en favor de las cintas mediouretrales retropúbicas o transobturatriz en pacientes con obesidad, los minicabestrillos de incisión única (SIMS por sus siglas en inglés) parecen estar asociados con menores tasas de curación en esta población.⁵

Como en cualquier mujer con IUE recurrente, el primer paso en su evaluación es una historia clínica detallada y la exploración física. La revisión de la nota quirúrgica es invaluable, el historial cronológico y la descripción de la incontinencia son muy útiles. ¿La incontinencia urinaria por estrés persistió después del procedimiento inicial? ¿Qué tan importantes son los síntomas de almacenamiento (ej. urgencia o incontinencia de urgencia), si los hubiera, son de nueva aparición o empeoraron desde la cirugía primaria? ¿Existe disuria como síntoma acompañante, dolor, vaciado posicional o cualquier otro síntoma miccional?

El siguiente paso es la exploración pélvica enfocada en el área suburetral. Debe realizarse un estimado de la movilidad uretral y buscar cualquier evidencia de extrusión, hipersensibilidad o anillamiento. Se debe confirmar la fuga urinaria con la prueba de la tos o con la prueba de Valsalva.

Finalmente, se debe descartar el prolapso de órganos pélvicos. Si los exámenes de orina sugieren hematuria microscópica y/o ha habido un incremento en otros síntomas de almacenamiento urinario desde la cirugía inicial, está indicado realizar una cistoscopia para descartar erosión uretral y/o vesical. Las mujeres con abundante orinar residual post-miccional, aumento en los síntomas urinarios o cuando el diagnóstico de incontinencia urinaria de esfuerzo está en duda, pueden beneficiarse de una evaluación urodinámica.²

Así como para IUE recurrente en cualquier mujer, el tratamiento óptimo para las mujeres con obesidad es un tema de debate. Ciertamente, la modificación de los factores de riesgo del paciente es un comienzo razonable. Amplia evidencia muestra que la pérdida de peso, por medio

de dieta y ejercicio o por medio de intervención quirúrgica, conduce a una mejora en la IUE.⁵ Si la incontinencia, mediante la pérdida de peso solamente, no mejora de forma significativa, el haber perdido peso teóricamente le da mayor posibilidad de éxito después de una cirugía secundaria. Asimismo, la modificación de la diabetes y las condiciones que incrementan la presión intra-abdominal deberían ser de utilidad.

La intervención quirúrgica es otra opción. Sin embargo, la evidencia con respecto a cual es el procedimiento óptimo para la IUE recurrente en la población con obesidad es escasa. Varios estudios han incluido mujeres con obesidad con IUE recurrente, pero ninguno a estratificado sus resultados por cirugía inicial o secundaria.⁵ Ya que SIMS en los obesos es asociado con malos resultados en el IUE primaria, tiene sentido que su uso para la IUE recurrente no producirá mejores resultados.

Desafortunadamente los datos para IUE recurrente en la población sin obesidad proveen solamente una pizca de orientación. Una revisión Cochrane no encontró datos entre 12 casos al azar controlados para recomendar o refutar cualquier manejo de estrategia para IUE, recurrente o persistente posteriormente al fallo de la CMU,⁶ mientras otro examen sistemático encontró que los resultados con abordaje transobturatriz parece más deficiente que aquellos después de CMU retropública.⁷ Finalmente, una reparación secundaria con una cinta retropública ha demostrado ser duradera y efectiva sin diferencia en los resultados notados entre CMU retropública y cabestrillos recto faciales-autólogos en el cuello vesical.⁸

Ciertamente existen pros y contras para cada opción. La CMU retropública es menos invasiva, pero podría resultar en un soporte subóptimo encontrando la movilidad uretral mínima o múltiples procedimientos CMU previos. Los BNS, aunque más mórbido, es colocado en una locación lejos de la CMU previa y ha demostrado ser efectivo en casos de fracaso en un CMU primario.

La decisión es guiada en última instancia, por la experiencia del cirujano. En mi práctica, la CMU retropública es de manera típica el procedimiento de elección para la recurrencia después de cualquier CMU inicial, previsto que no existe evidencia de una uretra reparada, extrusión vaginal o erosión. Cabestrillos recto faciales autólogos en el cuello vesical merecen una fuerte consideración si existe una movilidad de uretra deficiente o si existe la necesidad de una previa revisión de cabestrillo o desbridamiento.²

Como un pensamiento final, la IUE persistente o con recurrencia temprana después de una CMU puede ser desmoralizante para el paciente. Por tanto, no puede ser exagerado que una discusión de un consentimiento detallado en información debe tomar lugar antes de repetir un procedimiento quirúrgico. Los deseos y expectativas de la mujer deben de tomarse en cuenta y los riesgos de un uso de malla en un procedimiento secundario (si se usa) deben ser claramente retransmitidos.

Presentado en la reunión de este año de AUA en San Francisco, California. ♦

1. Wang YC, McPherson K, Marsh T et al: Health and economic burden of the projected obesity trends in the USA and the UK. *Lancet* 2011; **378**: 815.
2. Kobashi KC, Albo ME, Dmochowski RR et al: Surgical treatment of female stress urinary incontinence: AUA/SUFU Guideline. *J Urol* 2017; **198**: 875.
3. Zhang J, Gao L, Liu M et al: Effect of bariatric surgery on urinary incontinence in obese women: a meta-analysis and systematic review. *Female Pelvic Med Reconstr Surg* 2018; doi: 10.1097/SPV.0000000000000631.
4. Albo ME, Litman HJ, Richter HE et al: Treatment success of retropubic and transobturator mid urethral slings at 24 months. *J Urol* 2012; **188**: 2281.
5. Fuselier A, Hanberry J, Lovin JM et al: Obesity and stress urinary incontinence: impact on pathophysiology and treatment. *Curr Urol Rep* 2018; **19**: 10.
6. Bakali E, Buckley BS, Hilton P et al: Treatment of recurrent stress urinary incontinence after failed minimally invasive synthetic suburethral tape surgery in women. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; **2**: CD009407.
7. Nikolopoulos KI, Betschart C and Dourmouchtsis SK: The surgical management of recurrent stress urinary incontinence: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2015; **94**: 568.
8. Aberger M, Gomelsky A and Padmanabhan P: Comparison of retropubic synthetic mid-urethral slings to fascia pubovaginal slings following failed sling surgery. *Neurourol Urodyn* 2016; **35**: 851.

FUEGO CRUZADO *Controversias en Urología*

Una Cinta Medio Uretral Fallida Merece Otro Intento

Pero No con Otra Cinta Medio Uretral



Craig Comiter, MD
Sanford, California

Cada año, en Estados Unidos aproximadamente se colocan 200,000 cintas medio uretrales (CMU) sintéticas para el manejo de incontinencia urinaria de esfuerzo (IUE). El índice de éxito generalmente está reportado entre el 62% y el 98% en el primer año.¹ Si tomamos el punto medio de 20% de índice de falla, significa que hay 40,000 casos de IUE recurrente al año.

Las fallas de las CMU puede que estén relacionadas con las complicaciones postoperatorias como obstrucción uretral, extrusión vaginal o erosión uretral o vesical. Para la obstrucción, las opciones de tratamiento incluyen la incisión de la cinta, aflojar la cinta o retirarla. Para la erosión o extrusión persistente, está indicado retirar la cinta. En ausencia de complicaciones, la IUE comúnmente se denomina como persistente (si no se resuelve con la cirugía) o recurrente (resuelta, y después recurre).

La clave en la evaluación de la IUE recurrente en mujeres es determinar si la fuga es secundaria a una disfunción vesical o a un problema de salida. Se deben tener en consideración los síntomas que reporta la paciente, así como los hallazgos en la exploración

física (si se observa o no la fuga con maniobra de valsalva) y los estudios urodinámicos.

La IUE persistente o recurrente puede presentarse por varias razones, desde una mala colocación o migración de la cinta hasta una localización proximal o distal a la zona de alta presión uretral, si se afloja la cinta debido a una mala fijación, falla de las suturas o de la propia malla, incisión inadecuada; o incluso una deficiencia intrínseca del esfínter no reconocida o con tratamiento insuficiente.

La literatura es muy escasa en cuanto a la eficacia del manejo conservador en la IUE recurrente con restricción de líquidos, restricción de cafeína y ejercicios de piso pélvico. En su lugar, si la paciente esta lo suficientemente molesta, esta indicada la reintervención quirúrgica.

Los agentes de abultamiento periuretral generalmente tienen una eficacia limitada, aproximadamente un tercio de las pacientes logran continencia en el corto plazo con partículas de polidimetilsiloxano o perlas recubiertas de carbón pirolítico.² Los procedimientos para ajustar la cinta como plicatura/acortamiento de 0.5 cm han sido descritos con índices de éxito que comúnmente sobrepasa al 70% en varias series pequeñas. Aunque la colposuspensión de Burch es cada vez menos común desde que la CMU ganó popularidad, la colposuspensión secundaria tiene un índice de éxito del 76% en pacientes con IUE recurrente.

Sin embargo, debido a la familiaridad y confort que tienen

la mayoría de los urólogos con la cinta uretral, las 2 cirugías que se ofrecen más comúnmente a las pacientes con incontinencia urinaria recurrente son, una nueva CMU o la colocación de una cinta pubovaginal con material orgánico (generalmente autólogo). Mientras que la colocación de una nueva CMU es una cirugía relativamente sencilla, los índices de éxito generalmente son más bajos que los reportados para la cirugía inicial de colocación de CMU. Los índices de falla de una segunda CMU son hasta el doble de los reportados para la colocación de la primera CMU. Smith et al demostró una marcada diferencia en la eficacia, con un 81% de éxito en la cirugía primaria pero un 55% con la segunda cinta ($p < 0.0001$).³ El índice de éxito de una cinta pubovaginal tensionada fue del 68% vs solo el 27% de una CMU retropública de repetición y el 5% para una CMU transobturadora de repetición.

En contraste, la cinta con fascia autóloga pubovaginal (CFA-PV) es igualmente eficaz ya sea como cirugía primaria o de salvamento después de una CMU fallida. Parker et al reportaron índices de éxito similares en 588 pacientes con un seguimiento de 48 meses en aquellos con CFA-PA primaria vs de salvamento (66.1% vs 69.0%).⁴ Sin embargo, se presentó un índice ligeramente mayor de retención urinaria luego de la cirugía de salvamento (8.5% vs 3.1%).

El índice de éxito en estudios de pacientes que fueron sometidos exclusivamente a una cirugía de cinta pubovaginal por IUE recurrente es el 79.3% (95% CI \pm 6.54).² La cinta espiral de salvamento y el esfínter urinario artificial también son opciones razonables, sin embargo son menos familiares para el urólogo que la CFA-PV.⁵ Además, el requisito de la disección circunferencial puede ser muy difícil comparado con la

disección suburetral necesaria para la cinta pubovaginal que generalmente es más sencilla.

Para las pacientes en quienes la primera CMU falló, el repetir una CMU, especialmente por vía transobturadora, tiene índices de éxito más bajos que lo que típicamente se tiene con la CMU inicial. Por otro lado, la CFA-PV de salvamento tiene índices de éxito que son generalmente mayores que aquellos para una CMU de repetición y son equivalentes a aquellas que son sometidas a una cirugía con CFA-PV de forma inicial.

Además, considerando el riesgo de una erosión del material sintético cuando se coloca la cinta bajo tensión, así como la seguridad de colocar una cinta pubovaginal orgánica bajo tensión para el manejo exitoso del paciente con deficiencia intrínseca del esfínter, la CFA-PV es el tratamiento de elección para la IUE recurrente después de una cirugía de cinta uretral previa.

Presentado este año en la reunión anual de la AUA en San Francisco, California. ♦

1. Ford AA, Rogerson L, Cody JD et al: Mid-urethral sling operations for stress urinary incontinence in women. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; **7**: CD006375.
2. Nikolopoulos KI, Betschart C and Doumouchtsis SK: The surgical management of recurrent stress urinary incontinence: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2015; **94**: 568.
3. Smith AL, Karp DR, Aguilar VC et al: Repeat versus primary slings in patients with intrinsic sphincter deficiency. *Int Urogynecol J* 2013; **24**: 963.
4. Parker WP, Gomelsky A and Padmanabhan P: Autologous fascia pubovaginal slings after prior synthetic anti-incontinence procedures for recurrent incontinence: a multi-institutional prospective comparative analysis to de novo autologous slings assessing objective and subjective cure. *Neurourol Urodyn* 2016; **35**: 604.
5. Ferreira C, Brychaert PE, Menard J et al: Laparoscopic implantation of artificial urinary sphincter in women with intrinsic sphincter deficiency: mid-term outcomes. *Int J Urol* 2017; **24**: 308.

Tendencias en la Función Renal Preoperatoria y Enfermedad Renal Crónica Posterior a una Nefrectomía



Andrew J. Sun, MD



John T. Leppert, MD, MS

Sanford, California

La nefrectomía es aún el estándar de oro para el manejo del cáncer renal con intento curativo. Sin embargo, como resultado de la pérdida de nefronas durante la cirugía renal, 1 de cada 10 pacientes sometidos a nefrectomía y 1 de cada 20 sometidos a nefrectomía parcial desarrollarán una enfermedad renal crónica (ERC) Estadio IV o peor.¹

La predicción precisa a la cual los pacientes están en riesgo de desarrollar ERC significativa post-nefrectomía es de suma importancia. Las mejores estimaciones de riesgo de ERC postoperatoria podrían brindarnos información acerca del manejo de la enfermedad en general, abordajes quirúrgicos (consideración la cirugía preservadora de nefronas) y la necesidad de optimización la función renal por parte de un nefrólogo.

La función renal basal ha

sido tradicionalmente calculada utilizando una determinación aislada de laboratorio sencilla antes de la cirugía. Sin embargo, en la era de los expedientes de salud electrónicos es ahora muy común tener acceso a medidas longitudinales de la función renal, abarcando desde meses a años antes de la nefrectomía.

Investigaciones previas han demostrado que la tendencia de la función renal está asociada con los resultados en la función renal y la supervivencia en pacientes con ERC y en la población en general.^{2,3} Sin embargo, la importancia de las tendencias preoperatorias específicamente en el escenario de la nefrectomía no ha sido investigada.

Entonces, examinamos si las tendencias de la función renal preoperatorias están asociadas de forma independiente con la ERC clínicamente significativa después de una nefrectomía radical o parcial. Utilizamos los datos provenientes de la Administración de Salud de los Veteranos (ASV), el sistema de salud nacional integrado más grande y que adoptó de forma más temprana el registro electrónico de sus expedientes.

Identificamos a 6,907 pacientes sometidos a nefrectomía en la ASV de 2004 a 2014 y que contaban con al menos 5 determinaciones de creatinina en un periodo de tiempo

de 24 meses antes de la nefrectomía. También limitamos nuestra cohorte a pacientes con función renal normal o casi normal. Entonces calculamos la tendencia de la función renal (la pendiente que mejor ajustara con la regresión lineal) Utilizando todos los índices de filtración glomerular estimado (IFGe) preoperatorios. (ver figura).

Los pacientes fueron estratificados en cuartiles en base al índice de cambio en las mediciones de la función renal. Utilizamos modelos de probabilidad proporcional de Cox para evaluar una asociación entre la pendiente del cuartil y la probabilidad de presentar un ERC estadio IV (IGFe <30 ml/min/1.73 m²) luego de ser ajustada con factores clínicos relevantes.

La ERC estadio IV presentó mayor posibilidad de desarrollo en pacientes en el cuartil más bajo de las pendientes de función renal (ej aquellos con la función renal en detrimento durante los últimos dos años antes de la cirugía). Confirmamos reportes previos en donde se observó que la nefrectomía radical (vs Parcial), mayor edad, sexo masculino, raza / etnicidad negra, mayor número de comorbilidades y una mediana más baja en la IFGe preoperatoria, fueron asociadas con un peor resultado en la función renal (ver tabla).

Mientras que las guías clínicas actuales enfatizan la importancia de estimar el riesgo de desarrollar ERC postoperatoria, antes de la nefrectomía de forma rutinaria, la investigación existente se ha confiado en una medición única de la función renal antes de la cirugía para establecer el estado basal del paciente.⁴ Demostramos que las

tendencias en la función renal antes de la cirugía están asociados de forma independiente con la ERC clínicamente significativa después de la nefrectomía radical o parcial. Esta información podrá ser de utilidad para mejorar la estimación de la función renal postoperatoria y guiar la toma de decisiones médicas y quirúrgicas.

La mayoría de los urólogos consideran las tendencias y cinéticas del antígeno prostático específico por encima de un valor único cuando se trata de cáncer de próstata, los urólogos deberían estar consientes de la utilidad de las tendencias preoperatorias en la función renal cuando se evalúa este aspecto en el paciente. Específicamente, los pacientes con la tendencia hacia disminuir la función renal podrían estar en mayor riesgo de presentar una ERC clínicamente significativa después de la nefrectomía y se podría entonces beneficiar de una cirugía preservadora de nefronas, así como también de la consideración más fuerte de una vigilancia activa u optimización preoperatoria por un nefrólogo con el objetivo de preservar la función renal mientras sea posible.

Premiado como mejor poster en la reunión del la AUA de este año en San Francisco. ♦

1. Leppert JT, Lamberts RW, Thomas IC et al: Incident CKD after radical or partial nephrectomy. *J Am Soc Nephrol* 2018; **29**: 207.
2. Al-Aly Z, Zeringue A, Fu J et al: Rate of kidney function decline associates with mortality. *J Am Soc Nephrol* 2010; **21**: 1961.
3. Matsushita K, Selvin E, Bash LD et al: Change in estimated GFR associates with coronary heart disease and mortality. *J Am Soc Nephrol* 2009; **20**: 2617.
4. Campbell S, Uzzo RC, Allaf ME et al: Renal mass and localized renal cancer: AUA guideline. *J Urol* 2017; **198**: 520.

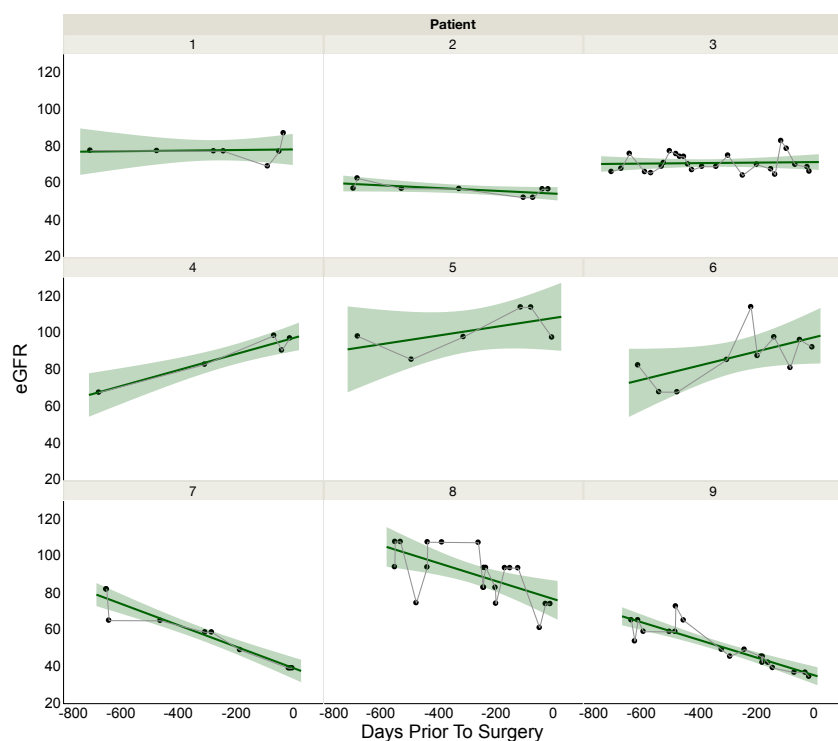


Figura. Ejemplos de pacientes con tendencias estables (1-3) hacia arriba (4-5) y hacia abajo (7-9) en la función renal

Tabla: Modelos de probabilidad proporcional multivariable estimando la probabilidad de alcanzar el IFGe menor a 30 ml/minuto/1.73 m²

Characteristic	HR (95% CI)
Surgery:	
Radical vs partial	2.26 (1.96, 2.61)
Age (per yr increase)	1.02 (1.01, 1.02)
Sex:	
M vs F	1.58 (1.05, 2.40)
Race/ethnicity:	
Black vs white	1.45 (1.24, 1.70)
Other/unknown vs white	1.17 (0.96, 1.42)
Charlson score (per unit increase)	1.17 (1.14, 1.20)
Median ml/minute/1.73 m² eGFR (per unit increase)	0.96 (0.96, 0.97)
Slope:	
Quartile 1 (worst) vs 4 (best)	1.31 (1.10, 1.55)
Quartile 2 vs 4 (best)	1.35 (1.14, 1.60)
Quartile 3 vs 4 (best)	1.04 (0.87, 1.24)

Bold type indicates a statistical significance threshold of p <0.05.

Validación del Nomograma Preoperatorio para Cáncer Renal



Maz Ghanaat, MD
Englewood, New Jersey



A. Ari Hakimi, MD
New York, New York

Los nomogramas de uso en cáncer y los modelos de predicción son herramientas poderosas que ayudan a definir la toma de decisiones para cada paciente y adaptar el diseño de ensayos clínicos. Un nomograma preoperatorio de gran calidad puede predecir resultados a largo plazo basados en métodos estadísticos validados y aplicados meticulosamente.

Hay múltiples nomogramas posoperatorios para cáncer renal, tal como los nomogramas de la MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) y de la Mayo Clinic, que ayudan a predecir recurrencia.^{1,2} Aunque estos dos nomogramas preoperatorios tienen como objetivo distinguir entre masas renales benignas y malignas, para nosotros el nomograma de Raj et al es el único nomograma preoperatorio para cáncer renal que predice la supervivencia libre de metástasis (SLM).⁵

Raj et al analizaron datos del MSKCC y la Mayo Clinic de 2,517 pacientes de 1970 a 2004, y desarrollaron un nomograma el cual usaba género, modo de presentación y tres hallazgos por imagen (tamaño, linfadenopatía y necrosis) para estimar la SLM a 12 años en pacientes con cáncer renal localizado previo a la cirugía. Los objetivos de nuestro estudio fueron validar el nomograma inicial usando una cohorte más reciente de pacientes e interrogar el valor aditivo de mutaciones somáticas en una subcohorte con datos genómicos disponibles.

Presentamos nuestros datos preliminares en la reunión de la AUA

2018. Nuestra cohorte inicial consistió en 1,015 pacientes con nomograma completo y 123 con datos genómicos. Las mutaciones se registraron en VHL, PBRM1, SETD2, BAP1 y KDM5C en aquellos pacientes que se sometieron a análisis de secuenciación de próxima generación MSK-IMPACT™ descrito previamente.⁶ Las imágenes fueron examinadas por un radiólogo genitourinario. Como este es un nomograma preoperatorio, no se incluyeron datos patológicos. Los métodos estadísticos descritos anteriormente fueron utilizados para evaluar el nomograma, así como para evaluar la relación entre SLM, el riesgo predictivo del nomograma y los marcadores genéticos. La predicción del nomograma para la SLM fue estratificada en grupos de riesgo por terciles (I: 0% a 33%, II: 33 a 67%, III: 67 a 100%)

La edad media de los pacientes fue de 62 años. En total, 75 pacientes experimentaron metástasis y la SLM a 12 años fue de 92% (95% IC 90-93) (fig. 1). La mediana de seguimiento para los sobrevivientes fue de 7.1 años (rango de .3 a 12.5). La SLM a 12 años no se alcanzó en el tercil I, pero fue del 75% en el tercil II y 94% en el tercil III (fig. 2). Al final, el nomograma se asoció con SLM ($p < 0.001$), lo que valida el estudio inicial. Cuando se incorporan los marcadores genómicos luego de integrarlos al nomograma, la mutación KDM5C fue asociada con SLM.

Concluimos que el nomograma basado en un predictor lineal fue asociado con SLM ($p < 0.001$). El análisis estadístico adicional de la cohorte completa y la integración de los datos genómicos están en curso. Esperamos que nuestros hallazgos y la incorporación de datos genómicos alienten a los médicos a continuar utilizando el nomograma preoperatorio y guíen el camino a futuros ensayos en vigilancia activa y terapia neoadyuvante.

Premio como mejor poster en la reunión de AUA de este año en san Francisco, California. ♦

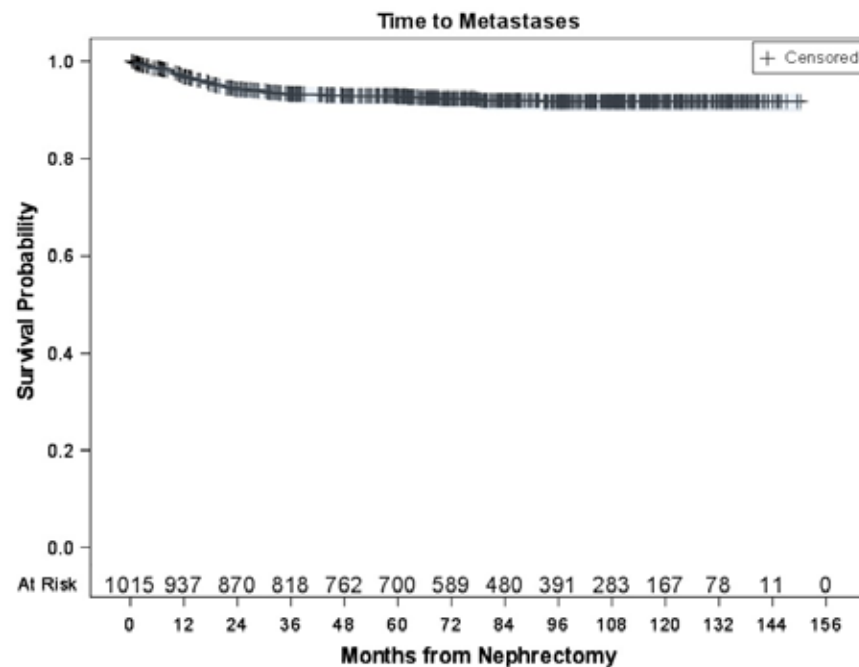
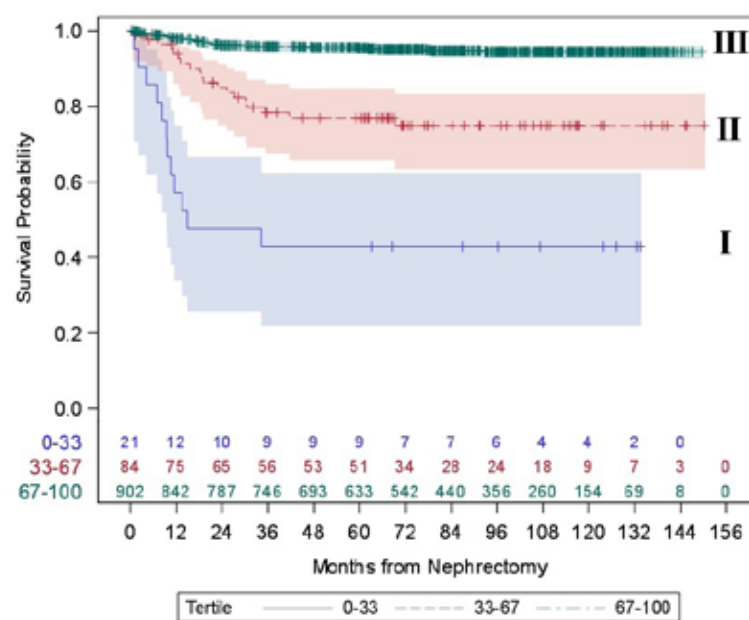


Figura 1. Supervivencia global libre de metástasis.



	N (#D)	KM Est	[95% CI]
Probability	67-100	902 (44)	0.94 [0.93 - 0.96]
Terciles	33-67	84 (19)	0.75 [0.63 - 0.83]

Figura 2. SLM estratificada por terciles de predicción de probabilidad libre de metástasis a 12-años. KM, Kaplan-Meier.

- Sorbellini M, Kattan MW, Snyder ME et al: A postoperative prognostic nomogram predicting recurrence for patients with conventional clear cell renal cell carcinoma. *J Urol* 2005; **173**: 48.
- Thompson RH, Leibovich BC, Lohse CM et al: Dynamic outcome prediction in patients with clear cell renal cell carcinoma treated with radical nephrectomy: the D-SSIGN score. *J Urol* 2007; **177**: 477.
- Lane BR, Babineau D, Kattan MW et al: A preoperative prognostic nomogram for solid enhancing renal tumors 7 cm or less amenable to partial nephrectomy. *J Urol* 2007; **178**: 429.

- Kutikov A, Smaldone MC, Egleston BL et al: Anatomic features of enhancing renal masses predict malignant and high-grade pathology: a preoperative nomogram using the RENAL Nephrometry score. *Eur Urol* 2011; **60**: 241.
- Raj GV, Thompson RH, Leibovich BC et al: Preoperative nomogram predicting 12-year probability of metastatic renal cancer. *J Urol* 2008; **179**: 2146.
- Cheng DT, Mitchell TN, Zehir A et al: Memorial Sloan Kettering-Integrated Mutation Profiling of Actionable Cancer Targets (MSK-IMPACT): a hybridization capture-based next-generation sequencing clinical assay for solid tumor molecular oncology. *J Mol Diagn* 2015; **17**: 251.