



## EDITORIAL



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

En este número me gustaría informarte de los avances del Congreso CAU/Buenos Aires 2019 que se llevara a cabo del 2 al 5 de octubre próximo. Este congreso es sin duda el máximo evento científico urológico en Latinoamérica este año. El programa científico del congreso esta prácticamente terminado, tu lo puedes consultar ya en las paginas [www.caunet.org](http://www.caunet.org) o [www.cau2019.com](http://www.cau2019.com). Es un programa de un magnifico nivel académico, con una intensa carga de 4 días completos de actividades. El programa inicia, como ha sido ya una tradición en los últimos congresos CAU, con el curso de inmersión CAUREP (para

residentes y Urólogos en general) organizado en colaboración con la Escuela Europea de Urología (ESU) y la Asociación Europea de Urología (EAU). En este curso se presenta una revisión muy actualizada de las diferentes especialidades de la urología a través de pláticas “estado del arte” impartidas por urólogos de magnifico nivel internacional pertenecientes a la EAU y por un grupo de excelentes urólogos latinoamericanos pertenecientes a la CAU.

El congreso continua con 3 días de actividades que tiene una duración de hasta 11 horas cada día, el programa cubre todas las especialidades de la urología y cuenta con la participación de un muy reconocido grupo de profesores internacionales de Europa, de Norte América y, sin duda, lo mejor de Latinoamérica. El programa esta dividido en diferentes secciones. Las actividades matutinas inician con

4 cursos intruccionales simultáneos, cada uno acerca de una especialidad diferente. Estos cursos son seguidos por las sesiones plenarias únicas que incluyen conferencias “estado del arte”, debates, los simposios de la EAU y de la Asociación Americana de Urología (AUA) y la sección de “complicaciones en cirugía” que ha tenido un tremendo éxito en los congresos pasados. Tres simposios con almuerzo de trabajo en temas de endourologia y litiasis y cáncer de próstata avanzado forman las actividades del medio día. La tarde la ocupan la presentación de trabajos libres en formato de podio, posters o videos y cierra el día otra sección de extraordinario impacto que ha sido las sesiones especiales con simposios presentados por las diferentes Sociedades Nacionales y algunos grupos de trabajo de la CAU.

La Sociedad Iberoamericana de Urología Pediátrica (SIUP) ha

preparado también un excelente programa científico para su congreso que se lleva a cabo en forma paralela al congreso CAU. Este programa también lo podrás consultar en la pagina CAU y la pagina del congreso.

En los siguientes números de AUA News en español me estaré refiriendo a las distintas partes del programa. Así mismo, te estaremos informando por los distintos medios informativos de la CAU de los avances del programa científico y del congreso en general.

Si aun no lo haz hecho, prepara tu agenda e itinerario, reserva ya tu viaje a Buenos Aires, Argentina del 2 al 5 de octubre próximo y participa en esta extraordinaria experiencia educativa y de convivencia social con todos los colegas de Latinoamérica en el próximo congreso CAU/Buenos Aires 2019. ♦

## ¿Hay un papel para la radiación de los tumores renales primarios?



**Nirmish Singla, MD**



**Vitaly Margulis, MD**

Dallas, Texas

La extirpación quirúrgica mediante nefrectomía parcial o radical tradicionalmente se ha considerado el estándar de atención para el tratamiento curativo del carcinoma de células renales localizados (CCR). (1) Sin embargo, dada la apreciable morbilidad asociada y las limitaciones de la cirugía, se han


explorado métodos alternativos y menos invasivos para el manejo de los tumores renales primarios en un esfuerzo por aumentar la tolerancia al procedimiento y retener la función renal manteniendo la eficacia oncológica.

Entre estos enfoques, las técnicas ablativas térmicas que utilizan ablación por radiofrecuencia o crioablación tienen la evidencia más robusta para el tratamiento de pequeñas masas renales y se recomiendan como una alternativa razonable en pacientes seleccionados apropiadamente por las guías del AUA. (1) Sin embargo, estas técnicas están limitadas por las características del tumor, como el tamaño y la ubicación, y no son puramente no invasivas.

Otras tecnologías no-extirpativas emergentes para tratar los tumores renales primarios incluyen ultrasonidos focalizados de alta intensidad, ablación por microondas, terapia térmica intersticial con láser y electroporación irreversible. Sin embargo, en la actualidad carecen de pruebas suficientes para respaldar su uso rutinario y permanecen de investigación. 2

La radioterapia ablativa estereotáctica (RAET) está evolucionando rápidamente como una opción de tratamiento prometedor y no invasivo para CCR. Mientras que el CCR se ha visto tradicionalmente como un tumor inherentemente radio-resistente, el trabajo reciente ha sugerido una mayor radiosensibilidad del CCR a los regímenes de radioterapia hipofraccionada, como lo es utilizado por RAET.

▼ Continúa en la página 2

 **AUA NEWS**  
THE OFFICIAL NEWSMAGAZINE OF THE AMERICAN UROLOGICAL ASSOCIATION | SPANISH EDITION  
AND CONFEDERACIÓN AMERICANA DE UROLOGÍA

**VOLUME 12 | ISSUE 6**  
**SPANISH EDITION**

**Editor, Spanish Edition**  
**Jorge Gutierrez-Aceves, MD**  
Winston-Salem, North Carolina, USA

**Associate Editors, Spanish Edition**  
**Oscar Negrete-Pulido, MD**  
Leon, Mexico

**Miguel Villalobos-Gollas, MD**  
Merida, Mexico

## La Radiación De Los Tumores Renales Primarios

▼ Continuación de la página 1

El tratamiento de las lesiones de CCR metastásicos con RAET ha demostrado una toxicidad mínima, excelente control local, beneficios de calidad de vida y retraso en el inicio de la terapia sistémica en series retrospectivas de pacientes oligometastáticos de nuestra y otras instituciones. (3) Basado en estos datos hemos abierto recientemente 2 ensayos de fase II utilizando RAET para tratar CCR oligometastático (NCT02956798) y oligoprogresivo (NCT03696277) para proporcionar una mayor validación prospectiva.

La utilidad de la RAET en el tratamiento de los tumores renales primarios también se ha implementado cada vez más con la intención curativa de CCR

localizada. En tal vez el mayor estudio prospectivo de RAET para el CCR localizado, Staehler et al reportaron control local en 98% a 28 meses de seguimiento mediano en 45 tumores renales (30 CCR) tratados con una sola fracción de 25 GY. (4) Sin embargo, sólo el 20% de los tumores exhibió una respuesta completa, con una respuesta parcial en el 17%.

A pesar de los resultados alentadores de este y estudios relacionados, las recomendaciones para la implementación rutinaria de la RAET en el tratamiento del CCR localizado siguen limitadas por números de pacientes pequeños, poco seguimiento e informes inconsistentes de resultados. (1) Hay múltiples ensayos clínicos en curso para investigar más esta cuestión (NCT02138578, NCT02853162, NCT01890590), incluido un ensayo de fase II recientemente inaugurado en nuestra institución

(NCT02141919).

En particular, también hemos explorado el papel ampliado de la RAET en el tratamiento de CCR localmente avanzado. En particular, recientemente presentamos los resultados de seguridad de nuestro ensayo de fase II utilizando RAET neoadyuvante para trombos tumorales de vena cava inferior en CCR recién diagnosticado antes de la nefrectomía y la trombectomía (NCT02473536). (5) Encontramos este enfoque multimodal seguro y técnicamente factible, y los resultados oncológicos del ensayo están pendientes.

De hecho, hay un papel creciente para la radiación en el tratamiento de los tumores renales primarios y su utilidad continúa siendo investigada en el escenario clínicamente localizado, localmente avanzado y metastásico. Aunque la RAET sigue siendo investigacional, es probable que siga ganando protagonismo en el

tratamiento del CCR al madurar los datos, en virtud de su naturaleza no invasiva, su capacidad de realizarse sin anestesia general, el perfil de seguridad favorable y la eficacia oncológica alentadora observados en estudios preliminares. Se esperan ansiosamente los resultados de múltiples ensayos clínicos prospectivos en curso y futuros. ♦

1. Campbell S, Uzzo RG, Allaf ME et al: Renal mass and localized renal cancer: AUA guideline. *J Urol* 2017; **198**: 520.
2. Singla N and Gahan J: New technologies in tumor ablation. *Curr Opin Urol* 2016; **26**: 248.
3. Zhang Y, Schoenhals J, Christie A et al: Outcomes of stereotactic ablative radiotherapy for extra-cranial oligo-metastatic renal cell cancer. *J Clin Oncol* 2019; **37**: 599.
4. Staehler M, Bader M, Schlenker B et al: Single fraction radiosurgery for the treatment of renal tumors. *J Urol* 2015; **193**: 771.
5. Freifeld Y, Hannan R, Woldu S et al: Safety lead-in of a phase II trial of neo-adjuvant SABR for IVC tumor thrombus in RCC (abstract LBA28). *J Urol, suppl.*, 2018; **199**: e1168.

## Puede la Resección Transuretral Tratar Algún Cáncer de Próstata?



Nicole L. Miller, MD  
Nashville, Tennessee

El paradigma que existe en el manejo actual del cáncer de próstata puede percibirse como el abordaje del “todo o nada”. Ahora tenemos mejor capacidad de identificar pacientes con enfermedad de bajo riesgo y más apropiados para la vigilancia activa (VA). El cáncer de próstata afecta a los individuos en un rango muy amplio de edad con diferencias considerables en cuanto a riesgo y extensión de la enfermedad.

Además, el cáncer de próstata puede poner en riesgo la calidad de vida, particularmente en lo que respecta a la continencia urinaria y función sexual. Por lo tanto, un abordaje “todo o nada” parece ser muy abreviado y quizás tiene sentido al considerar la preservación del órgano o el tratamiento focal para el cáncer de próstata.

La principal crítica que recibe la terapia focal es que el cáncer de próstata es una enfermedad multifocal. Sin embargo, evidencia reciente sugiere que es la lesión más grande y de mayor grado, denominada “lesión índice” la que puede presentar progresión como invasión local y

metástasis. Argumentos similares en contra de un bordaje preservador de órgano fueron hechos en el caso del cáncer de mama. Sin embargo, ahora una escisión local amplia ha reemplazado a la mastectomía radical como tratamiento preferido en casi 2 de cada 3 mujeres con cáncer ductal de mama.

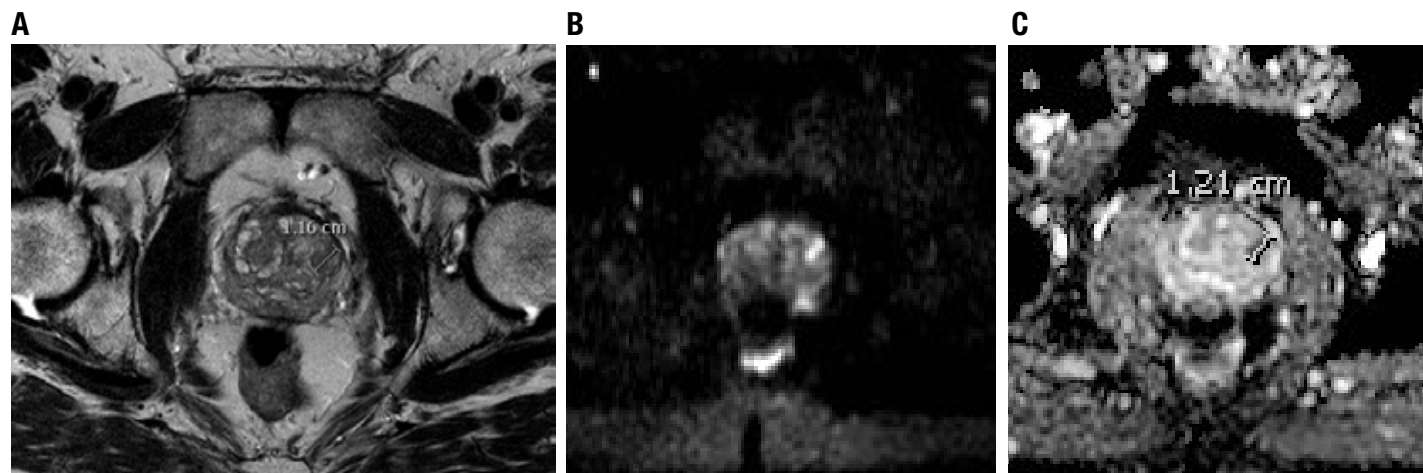
La pieza fundamental para la terapia focal es la imagen por resonancia magnética multiparamétrica (IRMmp). No solo mejora la habilidad para localizar y dirigir la terapia a la lesión índice, el estudio PROMIS demostró una sensibilidad del 93% de la IRMmp para detectar cáncer de próstata clínicamente significativo.<sup>1</sup> Mientras que el paciente ideal para la terapia focal no ha sido definido claramente, los expertos han sugerido que los candidatos para terapia focal deben

contar con un antígeno prostático menor a 15 ng/ml, estadio clínico T1c-T2a, lesión índice única y detectable en la IRMmp, biopsia con cáncer de próstata de riesgo intermedio y expectativa de vida mayor a 10 años.<sup>2</sup>

De forma tradicional, la terapia focal para el cáncer de próstata está representada por el Ultrasonido Focalizado de Alta Intensidad y la Crioblación. Sin embargo, se encuentran bajo investigación nuevas terapias como la terapia vascular fotodinámica, electroporación irreversible, ablación focal con láser y ablación con radiofrecuencia. Estas terapias tratan el cáncer de próstata in situ guiadas mediante estudios de imagen.

Estudios recientes han sugerido que la IRMmp podría subestimar la lesión índice y el volumen tumoral.<sup>3</sup> Por lo tanto, se recomienda extender el margen de tratamiento por al menos 10 mm.<sup>4</sup> Actualmente, la terapia focal in situ para el cáncer de próstata ha demostrado un perfil favorable de efectos secundarios pero los resultados oncológicos a corto plazo han sido variados. La información científica a largo plazo aún es escasa.

Si tenemos la voluntad de aceptar que la terapia focal podría tener un papel en algunos pacientes con cáncer de próstata, entonces existe un papel para la prostatectomía parcial, ya sea por abordaje robótico,



**Figura.** IRM multiparamétrica de un hombre de 65 años con una lesión PI-RADS 3 (Prostat Imaging reporting and Data System) de 1.2 cm en la ZT izquierda, la biopsia demostró cáncer de próstata Gleason 3+3. **A**, Imagen ponderada T2 demostrando una señal hipointensa y heterogénea con márgenes oscuros. **B**, imagen ponderada de alto valor b de difusión que demuestra una señal moderadamente hipertintensa. **C**, imagen de coeficiente de difusión aparente con una señal con disminución en la hipointensidad.

## Resección Transuretral del Cáncer de Próstata

▼ Continuación de la página 2

transuretral u otro abordaje? Morita y Matsura reportaron en una serie pequeña de pacientes sometidos a resección transuretral focal del cáncer de próstata en donde resecaron principalmente el lóbulo afectado de la próstata.<sup>5</sup> Sus pacientes no presentaron incontinencia ni disfunción eréctil, aunque si un mayor índice de contractura del cuello vesical.

Villers et al describieron los resultados de un estudio fase 2a, prospectivo, en el que se realizó una prostatectomía parcial robótica de un cáncer de próstata localizado en la zona anterior.<sup>6</sup> Este abordaje demostró índices de continencia y potencia sexual a 3 meses de 100% y 83%, respectivamente, y 86% de sobrevida de recurrencia bioquímica a los 2 años de seguimiento. Hubo 4 hombres (24%) quienes presentaron recurrencia y se sometieron a prostatectomía robótica completa. El tamaño prostático mayor a 42 cm<sup>3</sup> fue un factor importante en el éxito del procedimiento.

Un número cada vez mayor de pacientes están en VA con cáncer de próstata de riesgo bajo o intermedio, también presentan hiperplasia prostática/síntomas del

tracto urinario inferior significativos o incluso retención urinaria aguda. Muchos de estos pacientes son referidos para el tratamiento con enucleación prostática con láser de holmio (HoLEP, *por sus siglas en inglés*). En un análisis de nuestra base de datos prospectiva y continua de pacientes que han sido sometidos a HoLEP, se identificó cáncer en 57 de 588 (9.7%) durante un periodo de 9 años.<sup>7</sup> De los pacientes con cáncer de próstata en VA quienes fueron sometidos a una biopsia prostática después del HoLEP, solamente un tercio de ellos demostraron aún enfermedad maligna, ningún paciente presentó aumento en el grado de la enfermedad en la biopsia.

El porcentaje de disminución en el antígeno prostático específico posterior al HoLEP fue de 55% a 75% incluso en pacientes conocidos con cáncer de próstata. La enucleación endoscópica combinada con la IRMmp nos permite específicamente dirigirnos hacia la lesión de cáncer de próstata. Para las lesiones que se encuentran solamente en la zona de transición (ZT) la enucleación endoscópica de la lesión índice completa es posible (ver la figura). La pregunta es si podríamos enuclea focalmente las lesiones que se encuentren en la zona periférica.

Abdul-Muhsin et al evaluó la factibilidad de la escisión endoscópica focal del cáncer de próstata guiada

con IRM en tiempo real o fusión del ultrasonido magnético en un modelo cadavérico.<sup>8</sup> Simularon el cáncer de próstata multifocal mediante el implante de marcadores compatibles con IRM en la zona periférica media derecha, izquierda de la ZT y en la zona periférica anterior derecha. La enucleación con láser de holmio de la ZT se realizó para obtener acceso a las lesiones de la zona periférica y entonces se utilizó el ultrasonido magnético de fusión para la escisión endoscópica con láser para una mayor precisión en la resección.

La enucleación endoscópica completa de las regiones de interés fue posible y fue confirmada mediante IRM después del procedimiento. Además, el análisis de patología demostró la escisión completa, con una capsula prostática posterior intacta, así como el complejo neurovascular. Entonces, la resección focal con láser del cáncer de próstata es factible.

El beneficio mayor de la terapia focal es la preservación de la continencia y la función eréctil, así como la naturaleza de mínima invasión del tratamiento. Estas son consideraciones importantes para los pacientes. La resección endoscópica otorga todos estos beneficios, así como evitar de forma precisa las estructuras adyacentes como el recto. Se necesitan más trabajos para determinar si esta es una

terapia potencial para las lesiones multifocales y/o lesiones periféricas profundas. ♦

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. Werntz RP and Eggner SE: Novel focal therapy treatment options for prostate cancer. *Curr Opin Urol* 2018; **28**: 178.
3. Priester A, Natarajan S, Khoshnoodi P et al: Magnetic resonance imaging underestimation of prostate cancer geometry: use of patient specific molds to correlate images with whole mount pathology. *J Urol* 2017; **197**: 320.
4. Le Nobin J, Rosenkrantz AR, Villers A et al: Image guided focal therapy for magnetic resonance imaging visible prostate cancer: defining a 3-dimensional treatment margin based on magnetic resonance imaging histology co-registration analysis. *J Urol* 2015; **194**: 364.
5. Morita M and Matsuura T: Management of localized prostate cancer by focal transurethral resection of prostate cancer: an application of radical TUR-PCa to focal therapy. *Adv Urol* 2012; **2012**: 564372.
6. Villers A, Puech P, Flamand V et al: Partial prostatectomy for anterior cancer: short-term oncologic and functional outcomes. *Eur Urol* 2017; **72**: 333.
7. Reisz P, Kuebker J, Chang S et al: Is peripheral zone biopsy necessary after the incidental diagnosis of prostate cancer at the time of holmium laser enucleation of the prostate? Presented at the AUA South Central Section Annual Meeting, Nashville, Tennessee, September 26-29, 2018.
8. Abdul-Muhsin H, Jakob N, Kawashima A et al: Natural orifice transluminal endoscopic partial prostatectomy: a real-time image-guided focal extirpative feasibility study. *Urology* 2017; **107**: 262.

## Ultrasonido Focalizado de Alta Intensidad, Para Que Pacientes con Cáncer de Próstata?



Daniel D. Joyce, MD



Kristen R. Scarpato, MD, MPH

Nashville, Tennessee

ocasiona un rápido incremento en las temperaturas tisulares y necrosis coagulativa subsecuente. Su uso en el tratamiento de cáncer de próstata localizado y recurrente está estimulado por la posibilidad de obtener un control adecuado del cáncer de una forma no invasiva, limitando así los efectos colaterales que se asocian comúnmente con los tratamientos tradicionales.

Aunque el cáncer de próstata es frecuentemente multifocal por naturaleza, existe cada vez más evidencia que sugiere que la "lesión índice" o principal, que es la mayor y más indiferenciada podría ser la responsable del curso de la enfermedad, lo que hace que la terapia focal sea una alternativa atractiva a las terapias actuales. Además, con la mejor

habilidad de identificar regiones específicas de interés utilizando las imágenes por resonancia magnética multiparamétrica, la ablación parcial de la glándula (focal o hemiglandular) ha ganado interés con la esperanza de limitar los efectos colaterales del tratamiento sin sacrificar los resultados oncológicos.

A pesar de su potencial de empleo en un amplio espectro de escenarios clínicos, el identificar al paciente correcto para HIFU aún es elusivo. El entender que datos existente de los resultados funcionales y oncológicos, donde existe una ausencia de información, y los factores de los pacientes que podrían complicar o contraindicar el tratamiento es crucial para determinar que pacientes podrían beneficiarse en realidad de lo que las guías de la AUA apropiadamente describen como una opción de tratamiento no estándar.

El HIFU como tratamiento del cáncer de próstata ha sido estudiado desde el inicio de los años 90s. Desafortunadamente, la información

esta ensombrecida por la ausencia de estudios controlados y aleatorizados de calidad, así como una gran variabilidad en las características de los pacientes, métodos diagnósticos (biopsias por fusión vs biopsia perineal), definiciones de recurrencia, uso de resección transuretral de próstata (RTUP) y/o terapia de privación androgénica, la administración de 1 o múltiples sesiones de HIFU y la extensión de la ablación en cada sesión.

La información científica del tratamiento de la glándula completa es más robusta, el estudio más grande hasta ahora, incluyó a 1,002 hombres con enfermedad localizada cT1-3.<sup>1</sup> Sin embargo, se utilizaron frecuentemente múltiples sesiones de HIFU, en casi todos los pacientes se realizó RTUP antes del tratamiento y aproximadamente el 40% recibió también terapia de privación androgénica. La sobrevida global (SG) a 5 años que fue publicada y la

▼ Continúa en la página 4

En el 2015 la FDA (U.S Food and Drug Administration) aprobó el Ultrasonido Focalizado de Alta Intensidad (HIFU, por sus siglas en inglés) para la ablación de tejido prostático. Mediante la focalización de ondas de ultrasonido por medio de un transductor transrectal, el HIFU

## Ultrasonido Focalizado de Alta Intensidad, para que pacientes?

▼ Continuación de la página 3

sobrevida cáncer específica (SCE) de cáncer de próstata, están en el rango de 80 a 89% y 96% a 99%, respectivamente. En los estudios que utilizaron el criterio de definición de Phoenix, la supervivencia libre de recurrencia varió de 60% a 85% a 5 años y fue más común en la enfermedad de alto riesgo.<sup>1</sup>

Existen estudios multicéntricos prospectivos que incluyeron el tratamiento focal (incluyendo hemiablação). Sin embargo, los estudios son pequeños y de un solo brazo, solo uno incluyó a más de 125 pacientes. De forma interesante, la SG y la SCE a 5 años son comparables con aquellos asociados con el tratamiento de toda la glándula (83% a 100% y 100%, respectivamente). Sin embargo, los tratamientos múltiples son frecuentemente necesarios y pocos pacientes en estas cohortes tienen enfermedad de alto riesgo o antígeno prostático específico pretratamiento mayor a 10 ng/ml.<sup>2,3</sup>

Los estudios que evalúan el HIFU parcial o de toda la glándula en el escenario de salvamento son más escasos. En la serie más grande, 150 hombres fueron sometidos a ablación parcial después de recurrencia local posterior a radioterapia primaria con una supervivencia libre de enfermedad bioquímica subsecuente de 48% a tres años.<sup>4</sup> Varios estudios pequeños que evalúan el tratamiento de salvamento de toda la glándula reportaron una SG a 5 años de 84% a 88% y SCE de 80% a 7 años.<sup>5</sup>

Los efectos secundarios del tratamiento de toda la glándula parecen ser comparables con las opciones actuales de terapias

estándar, con índices de disfunción eréctil (DE) que varían del 58% a 78%, incontinencia urinaria severa en hasta el 5% y obstrucción de la salida vesical en el 4% al 52%. El tratamiento focal parece disminuir estos efectos, con DE reportada en un 5 a 48% de los hombres, incontinencia en un 3% a 10% y retención urinaria de un 0 al 24%.

Quizás la complicación más temida del HIFU es el desarrollo de fístulas rectouretrales, las cuales fueron reportadas en un 2% a 4% de los pacientes sometidos a tratamientos de toda la glándula y en solo 1 caso después de tratamiento focal. En el escenario del salvamento, los efectos secundarios parecen ser más prevalentes, con DE en un 70%, incontinencia urinaria en un 20 a 50%, obstrucción de la salida vesical en un 8 al 54%, fístula rectouretral de un 0 a 6% y osteonecrosis de la sínfisis del pubis en 1 a 6%.<sup>1,2,5</sup>

Las limitaciones específicas del paciente deben ser consideradas antes de discutir al HIFU como opción viable de tratamiento. Calcificaciones prostáticas grandes pueden bloquear las ondas de ultrasonido resultando en un tratamiento incompleto. Los pacientes con glándulas más grandes (típicamente mayores a 40 g) o un diámetro anteroposterior grande pueden ser tratados de forma incompleta debido a la pobre penetración de las ondas de ultrasonido en las zonas anteriores de la próstata. Se debe tener precaución en pacientes con enfermedad rectal activa o con lesiones rectales previas debido al catastrófico potencial desarrollo de una fístula.

Es muy importante asesorar al paciente de forma adecuada. Así como todas las discusiones alrededor del tratamiento del cáncer de próstata, la comunicación de

los resultados es importante en el proceso de una toma de decisión compartida. Los pacientes deben entender que la terapia focal podría dejar áreas de cáncer sin tratamiento y que es posible que se requieran múltiples sesiones de HIFU para el control adecuado del cáncer.

Mientras que el HIFU se promueve frecuentemente como una alternativa a la vigilancia activa, los pacientes deben entender claramente de la necesidad de un monitoreo cercano después del tratamiento, incluyendo la posibilidad de repetir las biopsias para confirmar la ausencia de recurrencia. Adicionalmente, mientras que el HIFU por sí solo es no invasivo, frecuentemente se combina con procedimientos invasivos como la RTUP o la colocación de una sonda suprapúbica, la cual puede ser inaceptable por algunos pacientes.

El HIFU continuará siendo utilizado y estudiado en una gran variedad de escenarios clínicos. Sin embargo, con base en la información acerca de los resultados funcionales y oncológicos actuales, la aplicación más prometedora podría ser en aquellos pacientes que se encuentran dudando entre la vigilancia activa y el tratamiento definitivo o para aquellos quienes son malos candidatos a cirugía y radiación. Dada la falta de información de alta calidad, el HIFU permanece como una opción de manejo no estándar. Aún así, los estudios de series grandes y prospectivos que lo analizan como tratamiento primario para la enfermedad localizada, demuestran resultados aceptables en cuanto a control de cáncer con menos resultados funcionales adversos (especialmente en el tratamiento focal de la enfermedad de riesgo bajo o intermedio).

Mientras que solo un pequeño

porcentaje de pacientes en nuestra práctica cumplirán con los criterios de inclusión mencionados previamente (glándulas pequeñas, calcificaciones prostáticas mínimas o ausentes, lesiones identificables en la imagen de resonancia magnética que correlacionan con la información de la biopsia), creemos que la hemiablação o ablación focal podría ofrecer una oportunidad para aliviar el estrés de un cáncer no tratado mientras que limita la repercusión negativa del tratamiento.

El paciente ideal para la terapia focal parece ser aquel con un foco unilateral de cáncer de próstata de riesgo intermedio favorable localizado en las zonas posteriores y laterales, de esta forma el tratamiento sería más factible. Los pacientes con enfermedad de bajo riesgo deben aún ser alentados a adoptar la vigilancia activa, se requiere mayor investigación con cohortes más grandes antes de utilizar HIFU en el escenario de enfermedad de alto riesgo con cáncer de próstata recurrente. ♦

1. Veereman G, Jonckheer P, Desomer A et al: Systematic review of the efficacy and safety of high-intensity focussed ultrasound for localised prostate cancer. *Eur Urol Focus* 2015; **1**: 158.
2. Golan R, Bernstein AN, McClure TD et al: Partial gland treatment of prostate cancer using high-intensity focused ultrasound in the primary and salvage settings: a systematic review. *J Urol* 2017; **198**: 1000.
3. Stabile A, Orczyk C, Hosking-Jervis F et al: Medium-term oncological outcomes in a large cohort of men treated with either focal or hemi-ablation using high-intensity focused ultrasonography for primary localized prostate cancer. *BJU Int* 2019; doi: 10.1111/bju.14710.
4. Kanthabalan A, Peters M, Van Vulpen M et al: Focal salvage high-intensity focused ultrasound in radiorecurrent prostate cancer. *BJU Int* 2017; **120**: 246.
5. Babalola O, Lee TJ and Viviano CJ: Prostate ablation using high intensity focused ultrasound: a literature review of the potential role for patient preference information. *J Urol* 2018; **200**: 512.

## Radioterapia Adyuvante Después de Prostatectomía—Cuándo Debemos Utilizarla?



**Christopher L. Amling, MD, FACS**  
Portland, Oregon

Con el mayor empleo de la vigilancia activa, cada

vez más pacientes sometidos a prostatectomía radical, presentan cáncer de alto riesgo, de estos, casi el 50% experimentarán recurrencia bioquímica dentro de los primeros 10 años. Entonces, un número cada vez mayor de hombres serán considerados para recibir radioterapia (RT) adyuvante o de rescate.

La RT adyuvante es utilizada comúnmente y con beneficio como parte de un abordaje multimodal para otros tumores sólidos como cáncer de colon, mama y pulmón. También existe fuerte evidencia de su efecto positivo oncológico en el cáncer de próstata. Tres estudios aleatorizados de América y Europa han demostrado una mejoría en los resultados oncológicos con la RT adyuvante cuando se obtienen resultados patológicos adversos, específicamente extensión extracapsular, invasión a las vesículas seminales y/o márgenes quirúrgicos

(MQs) positivos (Tabla 1).<sup>1-3</sup> Con las mejoras en la administración de RT con técnicas más modernas como la radioterapia de intensidad modulada, existe mínima toxicidad vesical e intestinal asociada con esta terapia.

A pesar de la evidencia proveniente de los estudios aleatorizados que le dan soporte a esta eficacia y a su toxicidad mínima, el uso de la RT adyuvante en los pacientes contemporáneos permanece bajo, quizás un 10% a 15% como máximo. Esto puede ser debido la insatisfacción acerca de

▼ Continúa en la página 5

## Radioterapia Adyuvante Después de Prostatectomía

▼ Continuación de la página 4

la posibilidad de comprometer los resultados funcionales cuando solo uno de estos estudios (SWOG 8794), demostró una mejoría con relevancia clínica en los puntos de supervivencia libre de metástasis y supervivencia general (SG), esta última no es aparente cuando se consideraron las comorbilidades y la edad.

Sin embargo, existe la posibilidad de sobretratamiento ya que muchos pacientes con hallazgos patológicos adversos podrían no experimentar recurrencia. De forma interesante, cerca de la mitad de estos pacientes (46% a 54%) provenientes de los brazos control de los 3 estudios aleatorizados positivos, no tuvieron evidencia de recurrencia bioquímica a los 5 años. Para estos pacientes, el abordaje de RT temprana de salvamento podría ser la opción preferida ya que podría evitar el sobretratamiento en aquellos no destinados a recurrir.

La principal diferencia entre la radiación adyuvante y de salvamento es saber cual de las dos se administra en presencia de una enfermedad medible. En principio, la terapia adyuvante se da cuando no existe una enfermedad medible, un antígeno prostático específico (APE) indetectable. Por lo tanto, la definición de "indetectable" se vuelve importante, especialmente en la era moderna cuando las pruebas de APE ultrasensible pueden detectar APE en un punto límite de 0.01 ng/ml o menor.

Muchos hombres en los 3 estudios aleatorizados presentaron niveles de APE detectable por lo que se consideró que recibieron terapia de salvamento de acuerdo a los estándares actuales.<sup>1-3</sup> Utilizando el criterio de APE de menos de 0.2 ng/ml para definir niveles indetectables, el 9% de los pacientes en el estudio Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC, por sus siglas en inglés) y 35% de los pacientes en el estudio SWOG no cumplieron con esta definición. Incluso en el estudio ARO en el cual el APE indetectable era necesario para entrar al estudio, el 20% de los pacientes tuvieron APE entre 0.05 y 0.1 ng/ml y 59% tuvieron APE entre 0.03 y 0.1 ng/ml. Por lo tanto, aunque existe una gran calidad de evidencia para soportar el uso de la RT adyuvante, esta evidencia podría

**Tabla 1.** Tres estudios aleatorizados de RT adyuvante posterior a prostatectomía vs observación inicial para hombres con resultados patológicos adversos<sup>6</sup>

	EORTC 22911	SWOG 8794	ARO 96-02
Elegibilidad	pT2-3N0, extensión extraprostática, invasión a vesículas seminales o MQs positivos	pT2-3N0, extensión extraprostática, invasión a vesículas seminales o MQs positivos	pT3-4N0, extensión extraprostática, invasión a vesículas seminales, MQs positivos o negativos
No. Pacientes	1,005	425	307
Periodo de estudio	1992-2001	1988-1997	1997-2004
Mediana PreOp APE (ng/ml)	12	-10	9-10
APE postOp (ng/ml)	0.2 o menos en 70%	Menos de 0.2 en 66%	0.2 o menos en el 100%
Radiación (Gy)	60 convencional en 4 meses	60-64 convencional en 4 meses	60 3D- conformacional en 3 meses
Mediana de seguimiento	10.6	12.6	9.3
Puntos finales (adyuvante vs esperar y ver)	Sobrevivencia libre de recaída bioquímica: 61.8% vs 39.4% (HR 0.49), Número Necesitado de tratar (NNT) 5, no diferencia en SG	Sobrevivencia libre de metástasis: 43% vs 54% (HR 0.71), NNT 10; OS: 52% vs 41% (HR 0.72), NNT 10	Sobrevivencia libre e recaída bioquímica (10 años): 56% vs 35% (HR 0.51), NNT 5, sin poder para detectar diferencia en la SG

**Tabla 2.** Estudios en curso comparando la terapia adyuvante con la RT de salvamento temprana después de prostatectomía<sup>6</sup>

	RADICALS	RAVES	GETUG
Fecha de Inicio	Octubre 2007	Marzo 2009	Diciembre 2007
Inclusión estimada	4,236 (Canadá, RU, Dinamarca, Irlanda)	333 (Australia, Nueva Zelanda)	718 (Francia, multicéntrico)
Aleatorización	RT Inmediata vs de salvamento temprana, y no, terapia de privación androgénica a corto y largo plazo	RT inmediata vs de salvamento temprana (dentro de los 4 meses posterior al primer APE de 0.2 ng/ml o mayor)	RT inmediata vs de salvamento temprana/terapia de privación androgénica
Resultados primarios	Sobrevivencia específica de enfermedad	Recurrencia Bioquímica	Recurrencia bioquímica a 5 años

no aplicar a los pacientes tratados en la actualidad.

Por lo tanto, cual es la razón para emplear la RT adyuvante y cuando debemos utilizarla? O, dicho de otra manera, en que situaciones el retrasar el tratamiento en el escenario de salvamento podría resultar en un peor resultado? Para lograr contestar esos cuestionamientos debemos considerar cual es la radioterapia que funciona mejor cuando se trata de una enfermedad de bajo volumen o enfermedad residual (ej. cuando el APE es indetectable)

En el escenario de la RT de salvamento este tema ha sido demostrado de manera convincente ya que múltiples estudios muestran un mejor resultado cuando se administra en el nivel más bajo posible de APE. Un estudio mostró un promedio de 2.6% de pérdida en la supervivencia libre de recurrencia con cada incremento de 0.1 ng/ml de APE.<sup>4</sup> En pacientes con 2 o más características de alto riesgo, otro estudio demostró un 10% de disminución en los índices de recurrencia bioquímica a los 5 años con cada incremento de 0.1 ng/ml de APE.<sup>5</sup>

Ya que el APE postoperatorio es directamente proporcional con el volumen de enfermedad residual, la información es consistente con una

mayor efectividad biológica de la RT cuando existe una menor carga microscópica tumoral. Puede ser esta la misma razón para ser extrapolada al escenario de la RT adyuvante cuando la enfermedad residual esta presente, pero con niveles de APE indetectable?

Es posible que un abordaje de salvamento temprano podría perder la ventana de curación que la terapia adyuvante podría tener, particularmente en pacientes con enfermedad de alto riesgo. Existen en curso tres estudios aleatorizados que están tratando de descubrir esto, pero los resultados no estarán disponibles a corto plazo (tabla 2).<sup>6</sup> Hasta entonces, quizás el abordaje adaptado al riesgo es lo mejor, de esta forma la RT adyuvante es considerada principalmente para aquellos con una muy alta probabilidad de recurrencia. Ciertamente, la RT adyuvante no esta indicada en todos los hombres con cualquier característica patológica adversa.

Los nomogramas pronósticos como el sistema de puntaje CAPRA-S (por sus siglas en inglés, Evaluación del Riesgo del Cáncer de Próstata) y el nomograma de Stephenson pueden utilizarse para predecir de forma precisa la probabilidad de recurrencia bioquímica. El nadir

postoperatorio de APE también ha demostrado ser un indicador de recurrencia. En un estudio, aunque la recurrencia bioquímica fue poco probable en aquellos con un nadir postoperatorio de APE de 0.02 ng/ml o menor, casi todos los pacientes con un nadir de APE por encima de este nivel eventualmente presentaron recurrencia, especialmente con aquellos con APE 0.5 ng/ml o mayor.<sup>7</sup>

Estos nomogramas y el nadir postoperatorio de APE podrían potencialmente ser utilizados de manera conjunta para seleccionar a los hombres para la RT adyuvante. Por ejemplo, quizás la RT adyuvante debería ser considerada por un paciente con un nadir de APE de 0.05 ng/ml y una posibilidad mayor al 50% de recurrencia de acuerdo con los nomogramas disponibles.

Las mejoras en la tomografía computada con emisión de positrones, la tomografía computada y otras modalidades de imagen, así como los nuevos marcadores basados en tejidos, sin duda se desarrollarán para ayudar a identificar a los mejores candidatos para la RT adyuvante. Actualmente existe cierta evidencia de estudios retrospectivos en los que un puntaje de clasificación genómica

▼ Continúa en la página 6

## Radioterapia Adyuvante Después de Prostatectomía

▼ Continuación de la página 5

basada en tejidos con base a la expresión de 22 genes podrían ayudar a predecir quien podría ser el mejor candidato para la RT adyuvante o de salvamento.<sup>8</sup> Entre los hombres con un puntaje de clasificación genómico alto, el índice de metástasis a los 5 años fue de 6% para aquellos que fueron tratados con RT adyuvante (definida como APE 0.2 ng/ml o menos) vs 23% para aquellos que recibieron RT

de salvamento (definida como APE 0.2 ng/ml o menos).

Con las nuevas modalidades de imagen, eventualmente se podría mejorar la detección de enfermedad residual confinada a la pelvis de forma más temprana posterior a la prostatectomía radical, los estudios de imagen actuales no proveen sensibilidad adecuada en niveles muy bajos de APE en los que la RT adyuvante podría considerarse. Entonces, hasta que exista más evidencia derivada de estudios aleatorizados, el papel de la RT adyuvante continuará siendo un tema

de debate. ♦

1. Bolla M, van Poppel H, Tombal B et al: Post-operative radiotherapy after radical prostatectomy for high-risk prostate cancer: long-term results of a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet* 2012; **380**: 2018.
2. Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J et al: Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival: long-term followup of a randomized clinical trial. *J Urol* 2009; **181**: 956.
3. Wiegel T, Bartkowiak D, Bottke D et al: Adjuvant radiotherapy versus wait-and-see after radical prostatectomy: 10-year follow-up of the ARO 96-02/AUO AP 09/95 trial. *Eur Urol* 2014; **66**: 243.
4. King CR: The timing of salvage radiotherapy after radical prostatectomy: a systematic review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; **84**: 104.
5. Fossati N, Karnes RJ, Cozzarini C et al: Assessing the optimal timing for early salvage radiation therapy in patients with PSA rise after radical prostatectomy. *Eur Urol* 2016; **69**: 728.
6. Rodriguez JF, Liauw SL, Eggener SE et al: Managing cancer relapse after radical prostatectomy: adjuvant versus salvage radiation therapy. *Urol Clin North Am* 2017; **44**: 597.
7. Hong SK, Park HZ, Lee WK et al: Prognostic significance of undetectable ultrasensitive prostate-specific antigen nadir after radical prostatectomy. *Urology* 2010; **76**: 723.
8. Den RB, Yousefi K, Trabulsi EJ et al: Genomic classifier identifies men with adverse pathology after radical prostatectomy who benefit from adjuvant radiation therapy. *J Clin Oncol* 2015; **33**: 944.

## Quimioterapia intravesical después de Nefroureterectomía para Carcinoma urotelial: ventajas, desventajas y como administrarla



Sanjay Patel, MD



Mohammad Ramadan, MD

Oklahoma City, Oklahoma

Se han propuesto dos teorías para la patogénesis de la recurrencia de la CU en la vejiga. 1) en la hipótesis de defecto de campo, la exposición carcinógena de todo el urotelio lo pone en riesgo para la CU de la vejiga. 2) en la hipótesis clonal la implantación (“siembra”) de la CU se produce a partir de células que viajan desde el tracto superior hasta la vejiga. Los datos de los estudios moleculares apoyan la monoclonalidad de los tumores del tracto superior y las subsiguientes recurrencias de la vejiga. (1) Sin embargo, es probable que las sucesivas recurrencias de la vejiga se deban a una combinación de las 2 teorías.

Se ha demostrado que la quimioterapia intravesical adyuvante después de la resección transuretral de tumor vesical (RTUV) reduce la recurrencia en pacientes con CU de bajo riesgo por la supuesta prevención de la reimplantación tumoral en RTUV. (2) Utilizando un razonamiento similar la quimioterapia intravesical después de la NU se ha demostrado que reduce la recurrencia de CU en la vejiga después de NU para la enfermedad del tracto superior. Ofrecemos puntos de vista a favor/en contra sobre la administración de terapia adyuvante intravesical después de la NU radical y recomendaciones para la administración basada en la evidencia disponible.

El carcinoma urotelial del tracto superior (CUTS) comprende aproximadamente del 5% al 10% de todos los carcinomas uroteliales (CU). La administración estándar para mayor volumen y/o CUTS de alto grado es la nefro-ureterectomía (NU) usando un abordaje abierto o mínimamente invasivo. A pesar del tratamiento con NU, la tasa de recurrencia de los tumores vesicales después de la NU es alta, hasta el 40% de los pacientes experimentan recurrencia en la vejiga.

Los factores de riesgo para recurrencia en vejiga varían según el género, la historia del cáncer de vejiga, la ubicación del tumor, la multi-focalidad, la clasificación T, la necrosis, el abordaje laparoscópico, el método de extirpación del manguito extra-vesical y los márgenes quirúrgicos. Debido a la falta de datos de alta calidad, ninguno de estos factores es lo suficientemente robusto para definitivamente estratificar a los pacientes para la recurrencia después de NU.

### Ventajas: terapia intravesical después de NU

En muchos escenarios clínicos en Urología, las estrategias de tratamiento se basan en estudios retrospectivos de cohortes, evidencias con niveles de calidad más bajos. Sin embargo, 2 ensayos aleatorizados prospectivos de mayor calidad han demostrado eficacia de la terapia intravesical después de NU para reducir la recurrencia de la vejiga.

El ensayo ODMIT-C (una dosis de mitomicina C) aleatorizó de forma prospectiva a 284 pacientes después de NU a una dosis única de mitomicina C (MMC) tras la extracción del catéter vs la atención estándar. (3) En el análisis de la intención de tratar hubo una reducción del riesgo relativo del 40% ( $p = 0.055$ ) con una diferencia que se aproxima a la significancia estadística con recurrencia en el 17% de los pacientes en el brazo MMC vs 27% en el brazo de cuidado estándar. Sin embargo, el análisis por protocolo demostró una diferencia estadísticamente significativa de 16% de recurrencia en el brazo de MMC frente al 27% en el brazo de tratamiento estándar ( $p = 0.03$ ).

En otro ensayo prospectivo de fase II 77 pacientes fueron aleatorizados a pirarubicina intravesical (derivado de antraciclina) dentro de 48 horas de NU vs no instilación. (4) Los pacientes que recibieron pirarubicina demostraron menos recurrencias en vejiga a 1 año (17% vs 32%) y a los 2 años (17% vs 42%) ( $p = 0.025$ ). Mientras que el momento de la terapia intravesical varió (7 a 14 días en el ensayo de ODMIT-C y dentro de 48 horas en el ensayo de pirarubicina), ambos estudios demostraron mejoría en la supervivencia libre de recurrencia y representan la evidencia de mayor

calidad disponible en este escenario clínico.

La relativa facilidad de administración de la quimioterapia intravesical hace que sea una terapia adjunta particularmente atractiva en el momento de la NU. Todos los pacientes sometidos a NU requieren drenaje de la vejiga preoperatoria y después postoperatoria con una sonda uretral y, por lo tanto, se puede realizar fácilmente la instilación de quimioterapia intravesical.

Además, si se administra en el entorno de hospitalización, la infraestructura hospitalaria y el personal auxiliar pueden agilizar la preparación, manipulación y eliminación de la quimioterapia intravesical, que a menudo son difíciles en el entorno de la oficina. La administración se puede realizar en la sala de operaciones después de NU sin interrumpir el flujo de la sala de operaciones, o en el postoperatorio mientras el paciente se recupera en el hospital. Por último, es bien sabido que la carga al sistema sanitario para el manejo de CU es bastante elevada. La reducción de la recurrencia vesical con terapia intravesical después de la NU se traduce en menores costos, morbilidad y problemas relacionados con la calidad de vida asociados con el manejo de las recurrencias. Mientras que el costo de varios agentes intravesicales varía, gemcitabina tiene eficacia en la reducción de la recurrencia en el cáncer de vejiga y con un costo generalmente significativamente menor en comparación con MMC. (5)

▼ Continúa en la página 7

## Nefroureterectomía para Carcinoma urotelial

▼ Continuación de la página 6

### Desventajas: terapia intravesical después de NU

Es importante evaluar críticamente las limitaciones en los datos que apoyan la quimioterapia intravesical perioperatoria/postoperatoria después de NU para la CUTS. Mientras que los datos de la más alta calidad provienen de 2 ensayos aleatorios, ambos ensayos sufren de tamaños de muestra pequeños. Además, el ensayo ODMIT-C no alcanzaba significancia estadística ( $p = 0.055$ ) en el análisis de intención de tratar, lo que puede cuestionar la validez de su estudio. Además, no hay consenso sobre el momento de la administración, con una amplia variabilidad en la instilación perioperatoria (dentro de las 48 horas para el ensayo de pirarubicina) frente a la instilación postoperatoria (en o después del día 7 postoperatorio en el ensayo ODMIT-C).

También hay heterogeneidad en la técnica quirúrgica para el manejo del manguito de la vejiga durante el NU en ambos estudios aleatorios, así como en otros estudios retrospectivos. Abierto, laparoscópico, asistida por robot laparoscópica o abierta con resección transuretral y técnicas de “Pluck” se utilizaron para NU, que puede influir en los patrones de recurrencia.

Los ensayos de ODMIT-C y pirarubicina informaron pocos efectos adversos, y aunque fueron

pocos, tales efectos adversos no son completamente benignos. Mientras que los síntomas del tracto urinario inferior son comunes con la quimioterapia intravesical, la absorción sistémica puede ocurrir en el sitio del rodete vesical o debido a la extravasación y puede conducir a efectos secundarios devastadores. Las descripciones de las principales complicaciones de la serie publicada anteriormente incluyen cistitis eosinofílica, perforación vesical, abscesos perirectales y cistitis crónica y estenosis ureteral.

La quimioterapia intravesical después de RTUTV no es una estrategia universal de tratamiento para todos y es recomendado por las pautas AUA para tumores de riesgo bajo/intermedio dentro de 24 horas después de RTUTV. Del mismo modo, la quimioterapia intravesical después de NU puede no beneficiar a los pacientes, particularmente aquellos con tumores de mayor riesgo. Se necesitan estudios más exhaustivos con la consideración de la estratificación del riesgo para la recurrencia.

### ¿Cómo hacerlo?

El protocolo para la administración de la quimioterapia intravesical puede variar dependiendo de los protocolos descritos en estudios previos. Hemos resumido varios escenarios para la administración de terapia intravesical adyuvante después NU basado en la evidencia disponible.

1. Elija el agente:
  - Mitomicina C: 40 mg en 40 ml salina<sup>3</sup>

- Gemcitabina: 2 g en 100 cc salina<sup>5</sup>
2. Administrar quimioterapia intravesical con un tiempo de permanencia de 30 a 60 minutos en uno de los siguientes puntos:
    - Intraoperatoriamente antes de la extirpación del manguito vesical
      - Consideraciones: vaciar la vejiga con 200 cc de agua estéril tras el drenaje de la quimioterapia para reducir el riesgo de extravasación
    - Después del cierre del manguito de la vejiga
      - Consideraciones: realizar la prueba de llenado de la vejiga intraoperatoria para asegurar ninguna fuga después del cierre
    - Día postoperatorio 1 (dentro de las 24 horas de NU)
      - Consideraciones: realizar la prueba de llenado de la vejiga intraoperatoria para asegurar ninguna fuga después del cierre
    - Antes de la extracción del catéter 7 a 14 días después de NU
      - Consideraciones: considere sólo si el paciente tuvo una fuga durante la prueba de llenado de la vejiga intraoperatoria. El beneficio descrito de la quimioterapia intravesical se produce durante el período perioperatorio dentro de las 24 horas.

Las estrategias para reducir la

recurrencia en vejiga después de NU ciertamente justifican una mayor evaluación prospectiva, particularmente estandarizando el momento de la terapia intravesical y el agente quimioterapéutico utilizado. Es esencial la identificación de marcadores biológicos de pacientes, patológicos y novedosos que arriesgan la estratificación del tratamiento. Sin embargo, la evidencia actual sugiere reducción en la recurrencia de la vejiga después de NU con quimioterapia perioperatoria, y la toma de decisiones compartidas entre el cirujano y el paciente es esencial.

1. Habuchi T, Takahashi R, Yamada H et al: Metachronous multifocal development of urothelial cancers by intraluminal seeding. *Lancet* 1993; **342**: 1087.
2. Sylvester RJ, Oosterlinck W and van der Meijden AP: A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage Ta/T1 bladder cancer: a meta-analysis of published results of randomized clinical trials. *J Urol* 2004; **171**: 2186.
3. O'Brien T, Ray E, Singh R et al: Prevention of bladder tumours after nephroureterectomy for primary upper urinary tract urothelial carcinoma: a prospective, multicentre, randomised clinical trial of a single postoperative intravesical dose of mitomycin C (the ODMIT-C Trial). *Eur Urol* 2011; **60**: 703.
4. Ito A, Shintaku I, Satoh M et al: Prospective randomized phase II trial of a single early intravesical instillation of pirarubicin (THP) in the prevention of bladder recurrence after nephroureterectomy for upper urinary tract urothelial carcinoma: the THP Monotherapy Study Group Trial. *J Clin Oncol* 2013; **31**: 1422.
5. Messing EM, Tangen CM, Lerner SP et al: Effect of intravesical instillation of gemcitabine vs saline immediately following resection of suspected low-grade non-muscle-invasive bladder cancer on tumor recurrence: SWOG S0337 randomized clinical trial. *JAMA* 2018; **319**: 1880.

## La Re-Resección Transuretral para el Cáncer de Vejiga no Invasor a Músculo cT1—Siempre es Obligatoria?



Francesca Pisano, MD  
Turin, Italy



J. Palou, MD  
Barcelona, Spain

enfermedad agresiva con un riesgo alto de recurrencia y progresión. En un estudio multicéntrico la prevalencia de enfermedad residual después de la primera resección transuretral (RTU) fue de 26.5% a 74%.<sup>1</sup> Mientras tanto, el riesgo de subestadaje ha sido reportado ser de hasta el 32% en casos de enfermedad T1 en la primera RTU.<sup>2</sup>

Debido a que la persistencia y subestadaje del carcinoma vesical están estrictamente relacionados con un peor pronóstico, se recomienda

fuertemente realizar una RTU de “segunda vista” (re-RTU) dentro de las siguientes 2 a 6 semanas después de la primer RTU. Los objetivos de esta re-RTU son minimizar el riesgo de subestadaje y mejorar la supervivencia libre de recurrencia (SLR), libre de progresión (SLP) y cáncer específica.

Cumberbatch et al encontraron que la mortalidad cáncer específica fue mayor en el grupo de pacientes que no se realizó re-RTU (17% vs 31%).<sup>2</sup> De forma similar, esta revisión mostró un mayor índice de progresión en los grupos de no re-RTU. De acuerdo con esta información no sorprende que la re-RTU otorgue un beneficio en términos de SLR.

La verdadera utilidad de este procedimiento no está aceptada de manera uniforme y los beneficios a largo plazo en cuanto a SLR y SLP

aún no están claros. Algunos autores enfatizan que la re-RTU representa un procedimiento quirúrgico adicional con costos considerables y posibles complicaciones que pudieran incluso retrasar el inicio del tratamiento definitivo.

Actualmente, una cantidad de información científica cada vez más grande corrobora la hipótesis de que la re-RTU podría evitarse en algunos casos de cáncer de vejiga no invasor de alto riesgo debido a la falta de efecto en el pronóstico final.<sup>2</sup> Estudios recientes que incluyen pacientes con cáncer de vejiga T1 tratados o no tratados con bacillus Calmette-Guérin no demostraron mejoría alguna en la SLP y en la supervivencia cáncer específica en aquellos

Entre los cánceres de vejiga no invasor a músculo T1, el de alto grado es considerado como una

## Resección Transuretral Repetida para Cáncer de Vejiga cT1

▼ Continuación de la página 7

pacientes en los que se realizó re-RTU cuando se incluyó el músculo detrusor en la resección transuretral de tumor vesical primaria.

Gontero et al confirmaron esta hipótesis.<sup>3</sup> En el análisis de su estudio retrospectivo el índice de enfermedad residual el momento de la re-RTU en una población de 935 pacientes fue de 71%, con rango de 65% a 86% de acuerdo a la presencia o ausencia de músculo en la primera resección. Incidentalmente, el análisis multivariado no encontró un impacto pronóstico significativo de la re-RTU si el músculo estaba presente en la primer RTU. De acuerdo con esta tendencia, las guías actuales de la Asociación Europea de Urología sugiere que la re-RTU es obligatoria en casos de una RTU inicial incompleta, cuando no exista músculo presente en la resección inicial (excepto en los casos TaG1 y carcinoma primario in situ (CIS) y en todos los tumores T1 y AG/G3 (excepto para CIS).

Actualmente el verdadero papel

de la re-RTU en pacientes con enfermedad de alto grado permanece abierto a debate y es incuestionable que una segunda revisión representa un sobretratamiento para algunos de estos pacientes. Para seleccionar mejor a los pacientes que pueden beneficiarse de una resección repetida, algunos investigadores han intentado identificar factores predictivos para enfermedad residual al momento de la re-RTU.

Ferro et al recientemente presentaron los resultados de un estudio prospectivo en el que incluyeron a 1,115 pacientes con cáncer de vejiga primario T1 AG/G3 y que fueron sometidos a re-RTU en las siguientes 6 semanas de la primera RTU.<sup>4</sup> Se encontró enfermedad residual de alto grado al momento de la re-RTU en el 24.9% de los pacientes. Los pacientes que presentaron enfermedad residual de alto grado en la re-RTU tenían más probabilidad de tener CIS, tumores múltiples y tumores mayores a 3 cm al momento de la primera resección.

Como ha sido confirmado por muchos, la presencia de enfermedad residual de alto grado en la re-RTU es peligrosa.<sup>1</sup> La terapia con bacillus Calmette Guérin seguramente fallará

en este subgrupo de pacientes e incluso se han demostrado a través de los años un amplio rango de índices de progresión desde un 25% a 76%.<sup>1</sup>

Es importante destacar que la gran diferencia entre enfermedad residual (de 15% a 75%) y subestadiaje (de un 4% a 30%) por centro, refleja la habilidad del cirujano. Por lo tanto, es obligatorio realizar una buena primera resección con el objetivo de disminuir la enfermedad residual y el subestadiaje. Principalmente aquellos pacientes con enfermedad multifocal o aquellos con tumores grandes están en mayor riesgo de presentar enfermedad residual.<sup>6</sup>

El objetivo de la segunda resección es realizar un mejor estadiaje de la enfermedad y tratar a aquellos pacientes con un alto riesgo de presentar enfermedad residual de alto grado. Consecuentemente, al menos todos los pacientes con factores pronósticos desfavorables como la asociación con CIS, tumores grandes y múltiples deben ser considerados para realizar una re-RTU. Obviamente la ausencia de músculo en la primera RTU representa un factor de muy alto riesgo para subestadiaje y, subsecuentemente, debe ser considerada una indicación

obligatoria para re-RTU.

Debido a que la literatura disponible aún no puede proveer evidencia fuerte acerca de este tema, esta claro que es necesario realizar una muy buena primera resección y evaluar en cada centro el porcentaje de enfermedad residual y de subestadiaje en la re-RTU. ♦

1. Palou J, Pisano F, Sylvester R et al: Recurrence, progression and cancer-specific mortality according to stage at re-TUR in T1G3 bladder cancer patients treated with BCG: not as bad as previously thought. *World J Urol* 2018; **36**: 1621.
2. Cumberbatch MGK, Foerster B, Catto JWF et al: Repeat transurethral resection in non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review. *Eur Urol* 2018; **73**: 925.
3. Gontero P, Sylvester R, Pisano F et al: The impact of re-TUR on clinical outcomes in a large multi-centre cohort of T1-HG/G3 patients treated with BCG. *BJU Int* 2016; **118**: 44.
4. Ferro M, Vartolomei MD, Cantiello F et al: High-grade T1 on re-transurethral resection after initial high-grade T1 confers worse oncological outcomes: results of a multi-institutional study. *Urol Int* 2018; **101**: 7.
5. Naselli A, Hurler R, Paparella S et al: Role of restaging transurethral resection for T1 non-muscle invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol Focus* 2016; **4**: 558.
6. Palou J, Sylvester R, Pisano F et al: Risk factors for residual disease at re-TUR in T1G3 bladder cancer (abstract PD48-03). *J Urol, suppl.*, 2017; **197**: e901.

## Comorbilidades y Determinación de Riesgos Asociados al Manejo del Cáncer de Vejiga



Kamal S. Pohar, MD  
Columbus, Ohio



Stephen B. Williams, MD  
Galveston, Texas

esta opción.<sup>1</sup>

La explicación más probable es la morbilidad de alto riesgo derivada de una cirugía compleja en una población de pacientes quienes son de edad avanzada y con comorbilidades significativas. Esto ha sido demostrado en estudios aleatorizados recientes independientemente de si se realizó CR abierta o robótica. El dilema de cual se debe ofrecer y proceder con una cirugía potencialmente curativa puede llevar a la angustia entre los médicos tratantes. Debido a la letalidad de un diagnóstico de CVIM y la necesidad de otorgar una terapia efectiva, es imperativo tener herramientas para la evaluación de las comorbilidades del paciente y que permitan aconsejar objetivamente al paciente acerca de los riesgos quirúrgicos y su mortalidad.<sup>2</sup>

De manera importante, en otros tipos de cáncer, incluyendo el prostático, las comorbilidades son incorporadas en las herramientas

para la evaluación de riesgos y son comúnmente usadas para aconsejar y tomar decisiones de tratamiento. Varios métodos de medición o para postular la severidad de las comorbilidades han sido propuestos en casos de cáncer y no cáncer.

Estos métodos han incluido la clasificación de ASA (*American Society of Anesthesiologists*™), ECOG PS (*Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*), Karnofsky Performance Satus, puntaje de ACE 28 (Adult Comorbidity Evaluation 27) e Índice de Comorbilidad de Charlson (ICC). Estas herramientas son familiares para los médicos y generalmente fáciles de usar. La mayoría de los estudios de cáncer sugieren que, a mayor severidad de las comorbilidades, es mayor la posibilidad de muerte de la enfermedad, independientemente del estadiaje del cáncer o el tipo de tratamiento. Presentamos un análisis de los estudios que evalúan las comorbilidades de pacientes y como es que pueden influir en los resultados después de la CR.

El reporte estandarizado utilizando la modificación de 10 dominios y 5 grados de la clasificación Clavien-Dindo es ampliamente utilizado

cuando se reportan complicaciones de la CR. Sin embargo, el uso de índices de comorbilidades no es consistente cuando se reporta y predice cuales pacientes podrían estar en mayor riesgo de estas complicaciones.

Sin embargo, varios estudios que evalúan un método sencillo para medir comorbilidades, la clasificación ASA (clasificación de estado físico que simplifica la categorización de estado fisiológico), concuerda que un score de 3 o mayor se asocia de forma independiente con un mayor riesgo de complicaciones mayores después de una CR.

De forma similar, un estudio enfocado en una evaluación más completa de las comorbilidades, el ACE-27 (evalúa el número y severidad de las comorbilidades en múltiples órganos y sistemas con un puntaje de 0 a 3), concluyó que las comorbilidades moderadas y severas se asociaron no solo con más complicaciones, sino también con complicaciones en el postoperatorio temprano.<sup>2</sup>

El ACE NSQIP® (*American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program*)

Para muchos pacientes con cáncer de vejiga invasor a músculo (CVIM) la cistectomía radical (CR) es considerada como un componente vital en el plan de tratamiento. La CR también esta recomendada para pacientes con cáncer de vejiga no invasor a músculo de alto riesgo refractario a tratamiento o recurrente. Sin embargo, estudios actuales sugieren que solo una minoría de pacientes con CVIM son tratados con CR o posiblemente algunos no son siquiera aconsejados acerca de



## Índice de Comorbilidad en el Manejo del Cáncer de Vejiga

▼ Continuación de la página 8

recientemente desarrolló lo que es considerado como una herramienta generalizable de estimación de riesgo quirúrgico para complicaciones y mortalidad luego de cualquier cirugía (<http://riskcalculator.facs.org>). Esta herramienta incluye el puntaje de ASA y comorbilidades individuales, así como edad, sexo y estado funcional.

La herramienta demostró excelente desempeño en cuanto a la predicción de complicaciones después de ciertas operaciones oncológicas.<sup>3</sup> Sin embargo, cuando se aplicó a los casos de CR, desafortunadamente el calculador pobremente predijo la mayoría de las complicaciones postoperatorias, incluso tomando en cuenta el tipo de derivación urinaria. Este estudio y otros sugieren que las herramientas específicas al cáncer de vejiga y CR son muy necesarias para aconsejar e informar a los pacientes.

No solo la CR está asociada con un alto índice de complicaciones, series contemporáneas reportan una mortalidad a los 90 días después de la cirugía entre un 3 y un 10%. Generalmente se acepta que la

mortalidad perioperatoria está influenciada por la experiencia del cirujano y las comorbilidades del paciente.

Estudios han comparado varios índices de comorbilidad incluyendo ASA, ACE-27, Índice de comorbilidad de Charlson y ECOG PS, y cada uno de los índices se asoció significativamente con y mayor riesgo de mortalidad perioperatoria, con ASA y ACE-27 teniendo la correlación más fuerte en un estudio.<sup>2</sup> Es interesante que los estudios también confirmaron la asociación independiente entre el estatus de comorbilidades y el estatus de cáncer específico y la supervivencia general después del tratamiento del cáncer de vejiga. Esta asociación también se extiende al pronóstico después de la CR cuando se ajusta por características patológicas adversas.

La literatura sin duda provee evidencia de que existe una asociación entre la comorbilidad del paciente y el riesgo de complicaciones quirúrgicas y muerte después de la CR. Sin embargo, existen otros factores como la fragilidad del paciente y su estado nutricional que no son tomados en cuenta por los índices de comorbilidades que parece podrían también influir en la elección de proceder a la CR.

La fragilidad incorpora al estado funcional y comorbilidades, y en un estudio reciente se encontró que la fragilidad mayor fue un predictor independiente de complicaciones Clavien grado 4 o 5 después de una CR.<sup>4</sup> Ha sido ampliamente reconocido que la albúmina sérica baja en el preoperatorio, un indicador del estado nutricional, está asociada con peores resultados oncológicos. Existe un área de investigación con mayor interés en los suplementos e inmunonutrición, incluyendo arginina, la posibilidad de disminuir el riesgo de complicaciones postoperatorias y mejorar otros resultados. Un estudio piloto reciente aleatorizado y controlado demostró que pacientes que recibieron inmunonutrición tuvieron 33% menor índice de complicaciones, incluyendo un 39% en la reducción de complicaciones infecciosas después de la CR.<sup>5</sup>

En conclusión, la CR es una consideración importante en el manejo de muchos de los pacientes con CVIM y en pacientes con cáncer de vejiga no invasor a músculo refractario. Sin embargo, la CR es una operación compleja con una morbilidad y mortalidad no despreciable. Existe una necesidad no cubierta de identificar mejor

a los pacientes en riesgo mayor de complicaciones y mortalidad perioperatoria.

Las herramientas para la evaluación del riesgo de comorbilidades deben ser utilizadas en la evaluación preoperatoria y la clasificación de ASA expresa igual de bien que cualquier otra herramienta actual. Sin embargo, necesitamos más herramientas informativas, así como estudios comparativos y prospectivos de estas herramientas para mejorar la información otorgada a los pacientes acerca de el riesgo quirúrgico y sus resultados. ♦

1. Williams SB, Huo J, Chamie K et al: Underutilization of radical cystectomy among patients diagnosed with clinical stage T2 muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol Focus* 2017; **3**: 258.
2. Williams SB, Kamat AM, Chamie K et al: Systematic review of comorbidity and competing-risks assessments for bladder cancer patients. *Eur Urol Oncol* 2018; **1**: 91.
3. Golan S, Adamsky MA, Johnson SC et al: National Surgical Quality Improvement Program surgical risk calculator poorly predicts complications in patients undergoing radical cystectomy with urinary diversion. *Urol Oncol* 2018; **36**: 77.
4. Chappidi MR, Kates M, Patel HD et al: Frailty as a marker of adverse outcomes in patients with bladder cancer undergoing radical cystectomy. *Urol Oncol* 2016; **34**: 256.
5. Hamilton-Reeves JM, Bechtel MD, Hand LK et al: Effects of immuno-nutrition for cystectomy on immune response and infection rates: a pilot randomized controlled clinical trial. *Eur Urol* 2016; **69**: 389.

## Medicina de precisión en Uro-Oncología Pediátrica



Candace Granberg, MD Patricio Gargollo, MD

Rochester, Minnesota

El rhabdomyosarcoma (RMS) representa 3% de todas las enfermedades malignas de la infancia, o aproximadamente 350 nuevos casos por año en Estados Unidos. RMS genitourinario representa 22% de los casos, con tumores primarios no vesicoprostáticos considerados un sitio favorable con un mejor pronóstico, mientras que el origen vesicoprostático es un sitio desfavorable, con un peor pronóstico. (1)

En las últimas décadas hemos sido testigos de varios cambios en el manejo del RMS con el inicio

del grupo de Estudio Inter-grupo de Rhabdomyosarcoma (EIR), desde las modificaciones de los sistemas de etapificación hasta los cambios en la composición/duración de la quimioterapia. La estratificación de riesgos se complementa con el creciente conocimiento de la clasificación molecular del RMS.

La ausencia de translocaciones cromosómicas equilibradas que resulten en genes de fusión PAX3/FOXO1 (llamado “ fusión negativo”) en RMS alveolar produce resultados clínicos similares al RMS embrionario, y distintivamente diferente del RMS alveolar fusión positivo. (2) Tumores fusión positivo tienen una mayor propensión a hacer metástasis y se asocian con menor supervivencia.

Los agentes de quimioterapia sistémica para RMS se han mantenido en gran medida sin cambios desde la década de 1970, causando efectos secundarios sustanciales y

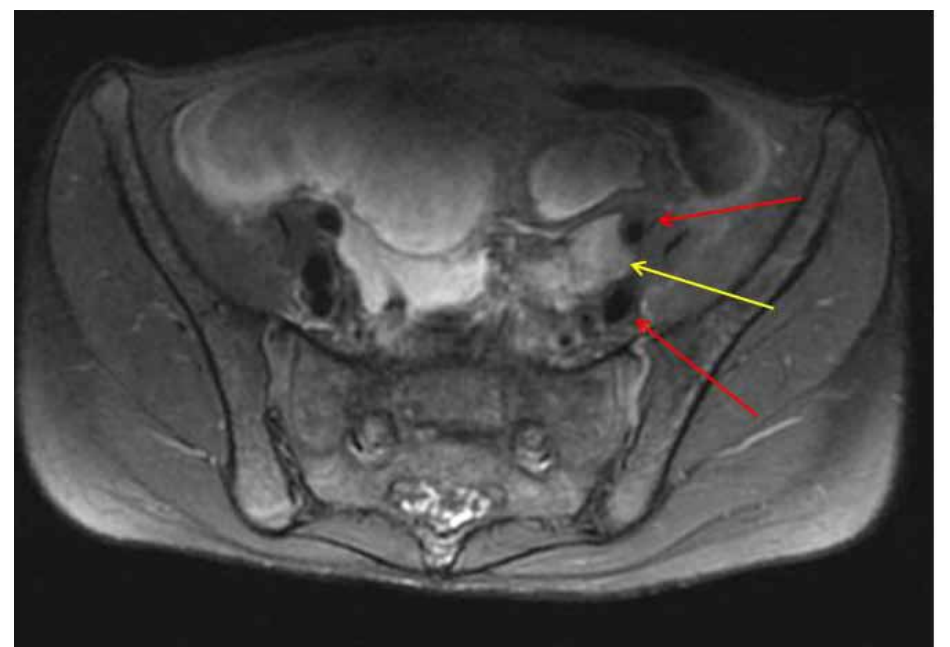


Figura 1. RMS recurrente retroperitoneal (flecha amarilla) que afecta los vasos iliacos izquierdos. (Flechas rojas).

preocupación constante por los efectos a largo plazo en los sobrevivientes. Lo más importante, los regímenes implican una tasa de supervivencia a 3 años libre de fallas en EIR-IV de 68% para la enfermedad de la etapa 3 (afectando vejiga/próstata), peores resultados en lactantes (edad inferior a 1 año) y la menor supervivencia global para aquellos que se presentan

con metástasis (20% a 30%). (3) ¿Cómo podemos mejorar los resultados y disminuir la toxicidad? ¿Por qué algunos tumores responden a la quimioterapia/radiación estándar, mientras que otros crecen durante el tratamiento, recurren o hacen metástasis? La respuesta puede

▼ Continúa en la página 10

## Medicina de precisión en Uro-Oncología Pediátrica

▼ Continuación de la página 9

estar dentro del perfil genómico de un paciente. La medicina de precisión está ganando impulso en la oncología adulta, con perfiles tumorales dictando un tratamiento personalizado usando terapia dirigida para el cáncer de mama, melanoma y otros.

La secuenciación tumoral específica pediátrica está en marcha, con información significativa obtenida de proyectos a gran escala que buscan delinear el paisaje de las mutaciones presentes en las neoplasias malignas infantiles. A partir de entonces, el objetivo es la identificación de las alteraciones genómicas que son accionables, es decir, aquellos que pueden ser blanco de agentes terapéuticos.

Un ejemplo es el descubrimiento de mutaciones en la vía RAS/MEK/ERK en RMS. Nakagawa et al identificaron recientemente un nuevo inhibidor selectivo de la RAF/MEK, CH5126766, demostrando la detención del ciclo celular en G1 en líneas celulares, así como la supresión del crecimiento tumoral in vivo en ratones con RMS RAS-mutado. (4) Por lo tanto, este inhibidor dual selectivo puede representar el desarrollo de un fármaco de ensayo clínico para niños identificados con RMS con mutación del RAS. A pesar de estos avances emocionantes, queda mucho trabajo con el descubrimiento de fármacos y los estudios preclínicos antes de que las terapias estén disponibles para los niños como agentes de investigación o en ensayos clínicos.

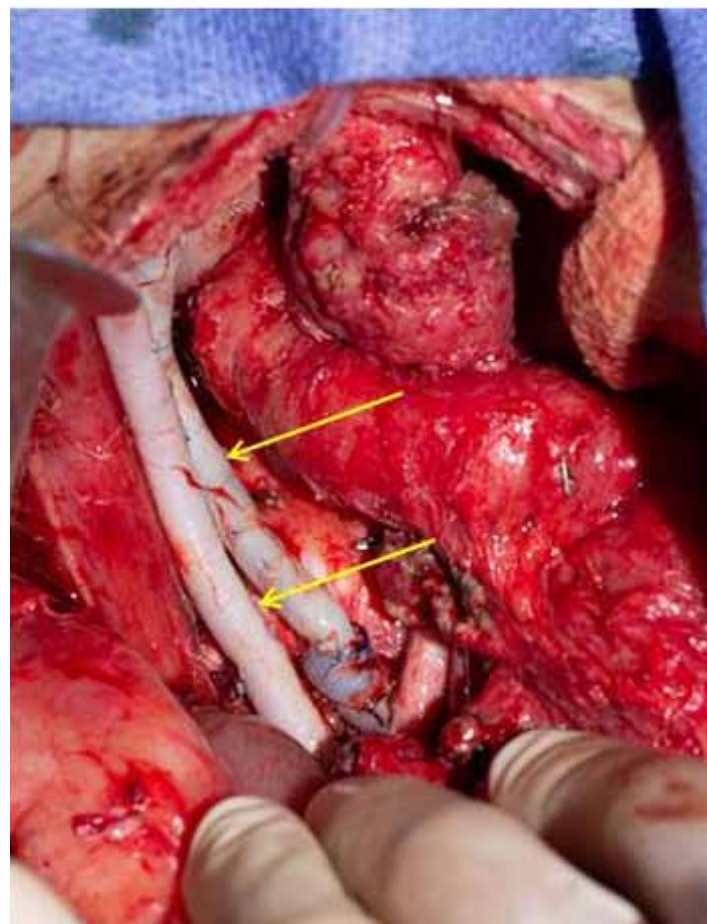
El término “medicina de precisión” se extiende más allá de detallar el paisaje genético de un tumor, seleccionar la terapia dirigida

y esperar una respuesta completa. Como urólogos pediátricos, seguimos viendo niños con RMS-GU en los que los protocolos estándar fallan y que requieren resección quirúrgica. Aunque están apareciendo nuevas opciones de tratamiento como resultado de ensayos de Oncología de precisión, permanecemos preparados para el papel continuo de la cirugía para el control local.

La medicina de precisión debe incluir la cirugía de precisión. La supervivencia está directamente relacionada con la capacidad de eliminar completamente toda la enfermedad. El RMS es implacable. Incluso la enfermedad residual microscópica puede recurrir y/o metastatizar. Es imperativo abordar estos tumores raros de forma multidisciplinaria con un equipo experimentado de sarcoma para lograr una resección del R0.

La evaluación crítica de las placas preoperatorias con un radiólogo con experiencia en imágenes de sarcoma es fundamental para la planificación quirúrgica, ya que la identificación de las estructuras involucradas impulsa el reclutamiento de los subespecialistas quirúrgicos necesarios. Por ejemplo, un niño de 6 años con RMS retroperitoneal recurrente tuvo un tumor íntimamente en contacto con los vasos ilíacos izquierdos en una pelvis radiada (Fig. 1.). Se creó un modelo de 3 dimensiones para la planificación preoperatoria, reiterando la necesidad de especialistas en urología pediátrica, Oncología ortopédica y cirugía pediátrica (Fig. 2).

En este escenario, un cirujano vascular asistió en la resección tumoral, requiriendo resección en bloque de los vasos ilíacos con el tumor, luego colocación de injertos de interposición para la vena y la arteria (Fig. 3). La edad, el tamaño del tumor, la proximidad a las estructuras



**Figura 3.** Colocación de injertos de interposición venoso y arterial de iliaca común a externa iliaca (flechas) usando arteria femoral superficial criopreservada después de la resección.

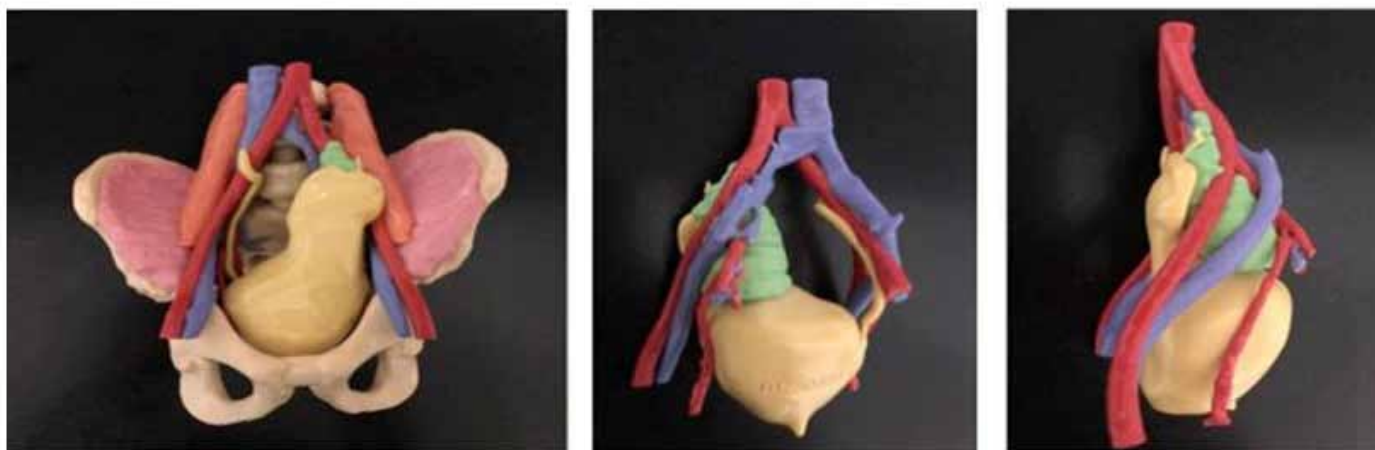
adyacentes y la respuesta radiográfica al tratamiento neoadyuvante deben ser evaluados meticulosamente por un equipo multidisciplinario con un plan quirúrgico individualizado para cada niño.

La medicina de precisión debe incluir la radiación de precisión. La radioterapia sigue siendo un componente integral del control local para la mayoría de los casos de RMS. Con RMS-GU, las opciones para la vía de administración de radiación varían dependiendo de la edad, el sitio primario, el tamaño del tumor y la proximidad a los órganos circundantes, variando desde la radiación de haz externo, la terapia de protones con haz de lápiz o la braquiterapia (particularmente eficaz para el RMS vaginal).

En algunos casos, la radioterapia intraoperatoria puede utilizarse para el tratamiento focal de alta dosis. Como los RMS pediátricos son raros, los casos deben revisarse mediante un comité de tumor multidisciplinario, con radioterapia recomendada de forma individual. Los niños deben ser tratados en centros de gran volumen por radio-oncólogos con experiencia significativa en sarcomas.

La recaída de RMS intra-abdominal plantea un tremendo desafío terapéutico. La resección local no suele proporcionar cura, ya que toda la cavidad abdominal requiere tratamiento. Sin embargo, estos niños a menudo han alcanzado su dosis máxima de radioterapia. ¿Cómo se puede tratar toda la cavidad peritoneal sin radiación?

Subbiah et al reportaron una mejor supervivencia usando la cirugía citoreductiva completa (CCC) más la quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC) para los tumores de células pequeñas redondas desmoplásicas, descritos por primera vez en 2007 y validados en una cohorte más grande de 187 pacientes (Fig. 4). (5) Gesche et al replicó este enfoque de CCC + HIPEC en RMS pediátrico fase III y IV, documentando la seguridad y, lo que es más importante, sin evidencia de enfermedad en una mediana de



**Figure 2.** Modelo 3-dimensional creado para planeación quirúrgica de RMS recurrente retroperitoneal. Tumor (verde) se encuentra entre la vejiga (amarillo, después de un psoas hitch) y vasos ilíacos (rojo, azul). No se identificó ningún plano entre el tumor y los vasos, por lo que se realizó resección en bloque de vasos y tumor, con la pared posterior de la vejiga.

## Medicina de precisión en Uro-Oncología Pediátrica

▼ Continuación de la página 10

12 meses de seguimiento. (6) Bajo estrictos criterios de protocolo (es decir, la fase I de ensayo en Mayo Clinic) CCS + HIPEC puede tener un papel en casos de recurrencia para los cuales las opciones de tratamiento son extremadamente limitadas.

Los avances en el perfil genómico ofrecen la promesa de un enfoque personalizado para el tratamiento oncológico. ¿Cómo vislumbramos el futuro de la medicina de precisión para el RMS pediátrico? Se enviaría una biopsia por aguja para una secuenciación completa (aunque costo-efectiva), con objetivos para los cuales existen terapias aprobadas mínimamente tóxicas. El tejido de la biopsia se cultivaría en microambientes tumorales para la prueba directa de drogas, documentando la respuesta. Los resultados dictarían la creación

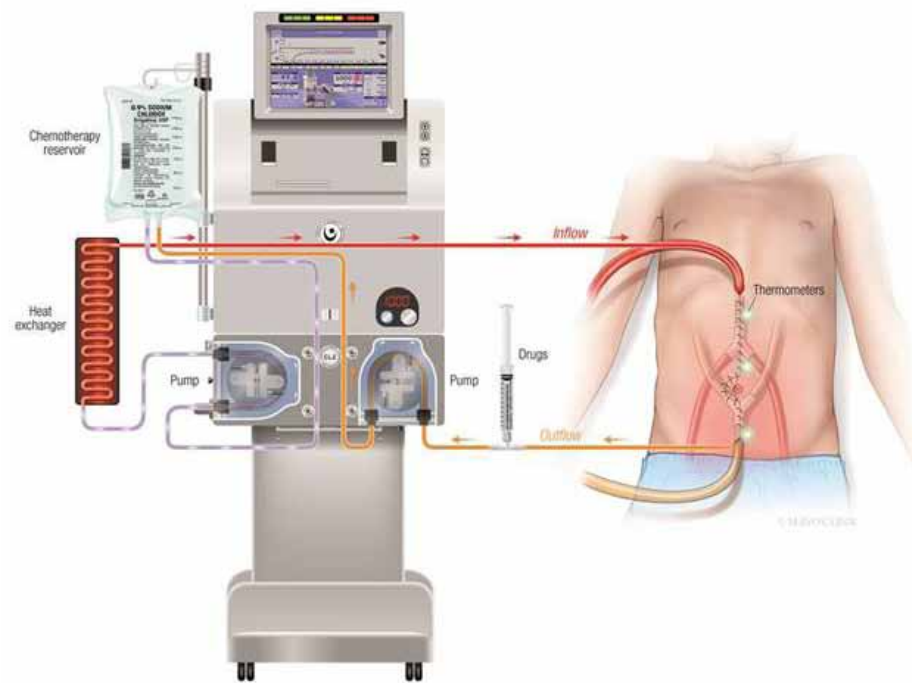


Figura 4. Esquema mostrando la disposición para la administración de HIPEC.

del cóctel perfecto de terapia combinada adaptada al tumor, tal vez utilizando inmunoterapias que trabajan sinérgicamente con quimioterapéuticos.

Finalmente, el plan de tratamiento

personalizado se le daría al niño, evitando la radiación y la cirugía, mientras que este proporciona una respuesta duradera. Con los esfuerzos de investigación colaborativa evolucionará la medicina de

precisión, y finalmente podemos progresar hacia la mejora de lo que todos debemos considerar una tasa de supervivencia inaceptable para una malignidad pediátrica mortal. ♦

1. Perez EA, Kassira N, Cheung MC et al: Rhabdomyosarcoma in children: a SEER population-based study. *J Surg Res* 2011; **170**: 243.
2. Williamson D, Missiaglia E, deReynies A et al: Fusion gene-negative alveolar rhabdomyosarcoma is clinically and molecularly indistinguishable from embryonal rhabdomyosarcoma. *J Clin Oncol* 2010; **28**: 2151.
3. Crist WM, Anderson JR, Meza JL et al: Inter-group Rhabdomyosarcoma Study-IV: results for patients with nonmetastatic disease. *J Clin Oncol* 2001; **19**: 3019.
4. Nakagawa N, Kikuchi K, Yagyu S et al: Mutations in the RAS pathway as potential precision medicine targets in treatment of rhabdomyosarcoma. *Biochem Biophys Res Commun* 2019; **512**: 524.
5. Subbiah V, Lamhamedi-Cherradi SE, Cuglievan B et al: Multimodality treatment of desmoplastic small round cell tumor: chemotherapy and complete cytoreductive surgery improve patient survival. *Clin Cancer Res* 2018; **24**: 4865.
6. Gesche J, Beckert S, Neunhoffer F et al: Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: a safe treatment option for intraperitoneal rhabdomyosarcoma in children below 5 years of age. *Pediatr Blood Cancer* 2019; **66**: e27517.

## Reliquias de la familia: ¿la infertilidad masculina puede afectar la salud familiar?



Darshan P. Patel, MD

James M. Hotaling, MD, MS

Salt Lake City, Utah

La salud reproductiva masculina se ha convertido en un marcador de salud somática en general. (1) La infertilidad masculina se ha asociado a enfermedades cardiovasculares, alteraciones endocrinas, mala salud mental, aumento del riesgo de ciertos cánceres incluyendo testicular y próstata, y un mayor riesgo de mortalidad. (2)

La superposición entre las vías comunes genéticas, epigenéticas y ambientales asociadas a la infertilidad y a la enfermedad incidente ha llevado a preguntas sobre la heredabilidad de estos cambios y el impacto en la salud somática familiar, más allá del impacto en el individuo infértil. Esta cuestión tiene implicaciones de largo

alcance para la salud de la población, así como para los miembros de la familia de hombres infértiles.

Hasta hace poco se conocía muy poco sobre el impacto de la infertilidad masculina en la salud somática familiar de los descendientes y la familia de los machos infértiles, en gran parte debido a la falta de un recurso integral para evaluar estas preguntas. Recientemente varios artículos del estudio SHARE (por sus siglas en inglés para Salud de Subfertilidad y Reproducción Asistida y Medio Ambiente), utilizando la base de datos de población de Utah (BDPU), han sugerido un impacto transgeneracional de la infertilidad masculina en el riesgo de cáncer y mortalidad.

La BDPU es una base de datos de población completa y estatal alojada en la Universidad de Utah (Fig. 1). Incluye registros médicos para aproximadamente el 90% de las personas en el estado, datos de licencia de conducir, datos de certificado de nacimiento, datos de certificado de defunción, datos de registro de cáncer y datos de censo de Estados

Unidos, pero lo más importante, proporciona enlaces extensos a los datos genealógicos de la familia. Si bien estos vínculos genealógicos fueron establecidos y mantenidos por la Iglesia de Jesucristo de los Santos de los últimos días por razones religiosas, han sido una valiosa fuente de investigación médica.

Este recurso permite una extensa evaluación de la salud familiar y la identificación de nuevos genes, notablemente BRCA1 para el cáncer de mama, APC para el cáncer de colon y p16 para el melanoma. Dado su extenso potencial, ha sido descrito como el “telescopio Hubble de la salud humana.” Es una fuente de datos única en la evaluación del impacto transgeneracional de la infertilidad masculina.

Vinculamos esta base de datos a las bases de datos de infertilidad masculina de andrología y los programas de fertilización in vitro en la Universidad de Utah para evaluar el impacto de la infertilidad masculina en la salud familiar y para entender si los alteraciones genéticas, epigenéticas o ambientales que conducen a la infertilidad masculina afectan a los miembros de la familia de hombres infértiles.

Estudiamos el riesgo de tumores malignos comunes en los parientes de primero y segundo grado de los hombres evaluados por infertilidad.

(3) Este estudio incluyó 12.889 hombres que fueron sometidos a análisis de semen (AS) como parte de una investigación de infertilidad y 12.889 hombres de control fértiles adicionales. Hubo un 52% mayor riesgo de cáncer testicular entre los parientes de primer grado de los hombres que fueron sometidos a AS para la infertilidad en comparación con los controles fértiles. Además, los parientes de primero y segundo grado de los hombres Azoospermicos tenían un riesgo significativamente mayor de padecer cáncer de tiroides (HR 2,12, 95% CI 1.26 – 3.57 y HR 1,57, 95% CI 1.03 – 2.39, respectivamente) en comparación con los controles de población fértiles.

Otro estudio que utiliza esta base de datos trató de entender el riesgo de cáncer infantil en hermanos y primos de hombres infértiles. (4) Evaluamos a 10.511 hombres que se sometieron a AS como parte de una evaluación de la infertilidad y un número igual de controles fértiles, con una cohorte total de 63.891 hermanos y 327.753 primos (Fig. 2). La oligozoospermia se asoció con doble aumento del riesgo de padecer cáncer infantil (HR 2,09, 95% CI 1.18 – 3.69) y triple aumento del riesgo de leucemia linfoblástica aguda (HR 3,07, 95% CI 1.11 – 8.46).

También se ha estudiado la

▼ Continúa en la página 12

## Reliquias de la familia

▼ Continuación de la página 11

mortalidad infantil familiar entre los parientes de primer y segundo grado. En un estudio, 12.889 hombres que se sometieron a análisis de semen y un número igual de controles fértiles se vincularon a un total de 79.750 hermanos y 160.016 tías/tíos al evaluar la agregación familiar de la mortalidad infantil (Fig. 2). (5) Parientes de primer grado de los hombres Azoospermicos tenían más de dos veces mayor riesgo de muerte relacionada con malformación congénita (HR 2,69, 95% CI 1.24 – 5.84).

Juntos estos estudios sugieren una asociación entre la salud reproductiva masculina y la salud somática familiar, que tiene implicaciones significativas para los miembros de la familia

de los afectados por la infertilidad masculina, específicamente los hombres Azoospermicos. Estos hallazgos justifican una mayor investigación. Los estudios futuros deben comprender mejor el impacto genético, epigenético y medioambiental en la salud reproductiva masculina y en la salud general individual y familiar.

La BDPU está lista para ser un recurso poderoso para ayudar a responder a algunas de estas preguntas. Sin embargo, los investigadores enfrentan muchos obstáculos y limitaciones utilizando las bases de datos grandes actuales, incluyendo la BDPU, la Encuesta Nacional de Crecimiento Familiar, Sistema de Monitoreo de Evaluación de Riesgo de Embarazo, Red de Medicina Reproductiva y Truven Health MarketScan®.

La investigación previa en

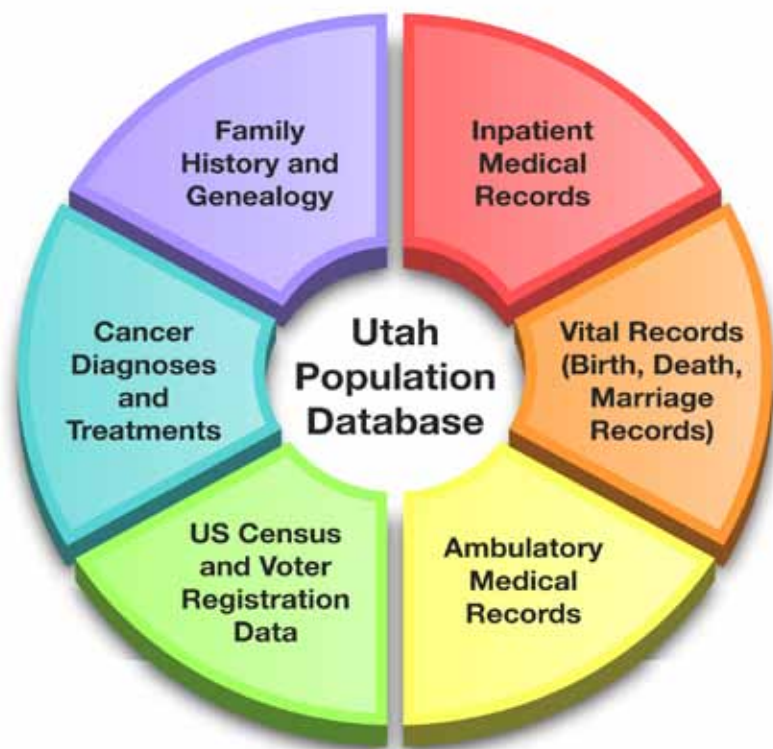


Figura 1.

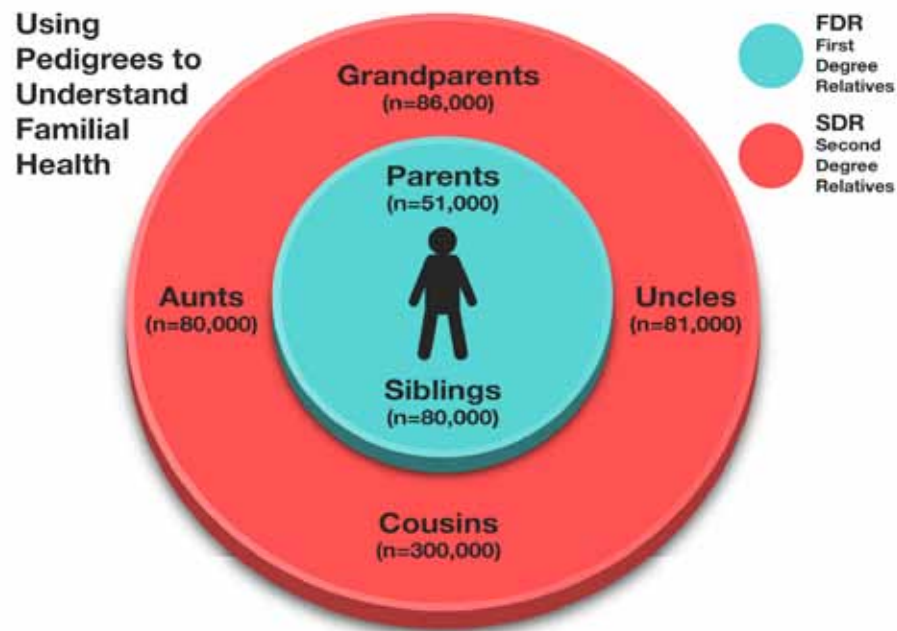


Figura 2.

infertilidad se ha centrado principalmente en la infertilidad por factor femenino y ha habido una relativa falta de estudios a gran escala sobre la fertilidad masculina. La investigación en infertilidad femenina se ha beneficiado del Sistema de Vigilancia de la Tecnología de Reproducción Asistida Nacional a través de la Sociedad de Tecnología Reproductiva Asistida y los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, que incorpora más del 95% de los ciclos de fertilización in vitro en los Estados Unidos. Los resúmenes clínicos y los análisis posteriores de esta base de datos proporcionan información muy relevante para los pacientes y proveedores.

Sin embargo, una base de datos centralizada similar específicamente para los resultados de la infertilidad masculina no existe. El Consorcio de Investigación de Andrología (ARC), defendido por la Sociedad para el Estudio de la Reproducción

Masculina, ha sido el primer paso hacia una base de datos de infertilidad masculina centralizada. El ARC se inició en 2013 y ahora abarca 24 centros en toda América del norte. A medida que se acumulan más pacientes y los datos maduran, esperamos que el ARC tenga un impacto significativo en la trayectoria de los estudios futuros en la infertilidad masculina. ♦

1. Eisenberg ML, Li S, Behr B et al: Semen quality, infertility and mortality in the USA. *Hum Reprod* 2014; **29**: 1567.
2. Eisenberg ML, Li S, Cullen MR et al: Increased risk of incident chronic medical conditions in infertile men: analysis of United States claims data. *Fertil Steril* 2016; **105**: 629.
3. Anderson RE, Hanson HA, Patel DP et al: Cancer risk in first- and second-degree relatives of men with poor semen quality. *Fertil Steril* 2016; **106**: 731.
4. Anderson RE, Hanson HA, Lowrance WT et al: Childhood cancer risk in the siblings and cousins of men with poor semen quality. *J Urol* 2017; **197**: 898.
5. Hanson HA, Mayer EN, Anderson RE et al: Risk of childhood mortality in family members of men with poor semen quality. *Hum Reprod* 2017; **32**: 239.

## ¿HAS Leído?



**Daniel Shoskes, MD**  
Cleveland, Ohio

**Rini BI, Plimack ER, Stus V et al: Pembrolizumab más axitinib contra sunitinib para carcinoma de células renales avanzado. N Engl J Med 2019; 380: 1116-1127.**

Los cánceres genitourinarios avanzados muestran una respuesta impresionante a las clases de fármacos como los inhibidores de la tirosina cinasa y los inhibidores de la PD-1. Ahora están surgiendo datos para la terapia combinada. En esta etiqueta abierta, estudio de fase III los autores aleatorizaron a 861 pacientes con carcinoma avanzado de células renales de células claras no tratados previamente para recibir pembrolizumab (200 mg) por vía intravenosa una vez cada 3 semanas más axitinib (5 mg) por vía oral dos veces al día (432 pacientes) o sunitinib (50 mg) por vía oral una vez al día durante las primeras 4 semanas de cada ciclo de 6 días (429 pacientes). Los puntos finales primarios fueron la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión en la población con intención de tratamiento.

Después de un seguimiento medio de 12,8 meses, el porcentaje

estimado de pacientes que estaban vivos a los 12 meses fue del 89,9% en el grupo de pembrolizumab-axitinib y del 78,3% en el grupo de sunitinib ( $p < 0,0001$ ). La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 15,1 meses en el grupo de pembrolizumab-axitinib y de 11,1 meses en el grupo de sunitinib ( $p < 0,001$ ). La tasa de respuesta objetiva fue del 59,3% (95% CI 54,5 a 63,9) en el grupo pembrolizumab-axitinib y del 35,7% (95% CI 31,1 a 40,4) en el grupo sunitinib ( $p < 0,001$ ).

El beneficio de pembrolizumab más axitinib se observó en el espectro de los grupos de riesgo del Consorcio de Base de Datos de Carcinoma de Células Renales Metastásicas Internacional y sin importar la expresión del ligando de muerte programada 1. Eventos adversos de grado 3 o superior ocurrieron en el 75,8% de los pacientes del grupo pembrolizumab-axitinib y en el 70,6% en el grupo de sunitinib.

Los autores concluyeron que entre los pacientes con carcinoma avanzado de células renales no tratados previamente, el tratamiento con pembrolizumab más axitinib dio lugar a una supervivencia global significativamente mayor y a la supervivencia libre de progresión, así como a una tasa de respuesta objetiva más alta, comparado con el

tratamiento con sunitinib.

**Srinivasa S, Gurney J and Koea J: Consecuencias potenciales de las complicaciones de pacientes en el bien-estar del cirujano, una revisión sistemática. JAMA Surg 2019; doi:10.1001/jamasurg.2018.5640.**

La cirugía es un campo exigente y el agotamiento es común, pero pensar en el impacto negativo en el bienestar como un problema de salud ocupacional es nuevo. Regularmente discutimos las complicaciones en las sesiones de morbilidad y mortalidad y trabajamos para minimizarlos, pero ¿cuál es el impacto de las complicaciones en nuestro propio bienestar?

Los autores realizaron una revisión bibliográfica sistemática de estudios que evalúan cómo las complicaciones del paciente afectan a los cirujanos con el objetivo de determinar los resultados emocionales, estrategias de afrontamiento y mecanismos de apoyo. Se encontraron nueve series de casos o estudios transversales del Reino Unido y Norteamérica (8.518 participantes únicos), con 1 estudio en aprendices quirúrgicos. En todos los estudios, los cirujanos se vieron afectados emocionalmente después de complicaciones, con consecuencias adversas en sus vidas profesionales y personales.

Se identificaron cuatro temas dentro de la literatura, a saber,

la influencia emocional adversa de las complicaciones después de los acontecimientos adversos intraoperatorios (ansiedad, culpabilidad, tristeza, vergüenza, interferencia con las actividades profesionales y de ocio), mecanismos de afrontamiento utilizados por cirujanos y aprendices (discusión limitada con colegas, ejercicio, sitios de escape artísticos o creativos, y abuso de alcohol y drogas), mecanismos de apoyo institucional y barreras para apoyar (conferencias clínicas, discusión con mentores, percepción que angustia emocional se percibiría como una debilidad constitucional) y las consecuencias de las complicaciones en la práctica clínica futura (cambios en la práctica, introducción de protocolos, educación de los miembros del personal y participación en el análisis de la causa basal).

De acuerdo con esta revisión, las complicaciones afectan negativamente a los cirujanos a través de múltiples dominios y se requieren más esfuerzos a nivel personal, departamental, institucional y organizacional para proporcionar un apoyo efectivo. Las consecuencias psicológicas de las complicaciones del paciente parecen ser un importante problema de salud ocupacional para los cirujanos. ♦