



EDITORIAL



**Alejandro R. Rodríguez,
MD**
Secretario General CAU
Rochester, New York

Debido a la pandemia global COVID-19, las últimas semanas han traído muchos retos y oportunidades sin precedentes a todo nivel educativo, y en especial a la comunidad médica académica. Es necesario tomar medidas proactivas y no reactivas para disminuir el contagio. LA CAU a través de las redes sociales y la comunicación en línea, lanzó oportunamente, recomendaciones para el manejo quirúrgico de casos urológicos, e información actualizada para la prevención del COVID-19. También, se ha comunicado en línea recomendaciones para cirugía urológica robótica y laparoscópica, durante la pandemia global COVID-19 (www.caunet.org; @CAU_URO). Es muy

importante hacer hincapié en las recomendaciones de primera línea como son el aislamiento social, el lavado de manos y la protección de pacientes frágiles. Si seguimos estas recomendaciones y nos cuidamos, vamos a poder vencer esta pandemia, y estoy seguro que nos volveremos a ver muy pronto y continuar con nuestras actividades de formación médica continua en forma presencial, que tanto disfrutamos.

Les informo que el XXXIX Congreso de la Confederación Americana de Urología (CAU), XXXVII Congreso de la Sociedad Ecuatoriana de Urología (SEU) y XXV Congreso de la Sociedad Iberoamericana de Urología Pediátrica (SIUP), que se realizará del 21 al 24 de Octubre del 2020, en el Hotel Hilton Colón, en Guayaquil, Ecuador, está confirmado. Habrán cursos pre-congreso el día 20 de Octubre, y por primera vez, la Asamblea General Ordinaria de la

CAU se realizará durante nuestro propio congreso. La apertura para el envío de trabajos para ser presentados durante el Congreso CAU Guayaquil 2020, será en Abril. Esperamos poder verlos, para disfrutar después de mucho tiempo del intercambio de conocimientos en urología, y compartir momentos de gran amistad. Quiero hacerles recordar que las inscripciones anticipadas para nuestro congreso CAU están abiertas! Visiten: www.cau2020guayaquil.com

Uno de los objetivos principales de la CAU, es promover la formación continua en línea del más alto nivel. Es por esto que se han lanzado programas en línea como los "MOOC" (Massive Online Open Courses o cursos en línea masivos y abiertos). Así mismo continuamos con el lanzamiento de los "UROTALKS", que son charlas grabadas de 15 minutos, creadas por expertos iberoamericanos acerca de un tema o técnica quirúrgica paso a paso, de cada subespecialidad de la

urología.

En el área de la investigación, se ha lanzado una encuesta con respecto al "Estado actual de la cirugía laparoscópica y robótica en el ámbito CAU 2020". Esperamos la participación importante de nuestros miembros en esta encuesta, que servirá para desarrollar proyectos de formación médica online y adiestramiento, en la región CAU.

Les hago recordar que tenemos la Guías Clínicas del AUA y la información para pacientes del Urology Care Foundation traducidas en español, en nuestra pagina web. Ambos materiales pueden ser impresos libremente por nuestros miembros, para el uso en sus prácticas clínicas.

Quiero finalizar, enviándoles mis mejores deseos en estos tiempos duros. Disfruten de la familia y del calor del hogar. Estoy seguro que vamos a salir adelante muy pronto. Abrazos a la distancia! ♦



VOLUME 13 | ISSUE 4
SPANISH EDITION

Editor, Spanish Edition
Alejandro R. Rodríguez, M.D.
Secretario General CAU
Rochester, New York

Associate Editors, Spanish Edition
Johan Cabrera Fernandez, MD
Lima, Peru

Elizabeth Corrales-Acosta, MD
Lima, Peru

CONFEDERACIÓN AMERICANA DE UROLOGÍA (CAU) *Lecture*

¿Es el Mini-Perc el Nuevo tratamiento Estándar para la Nefrolitotomía Percutánea?



Jorge Gutierrez-Aceves, MD



Ilan Klein MD

Winston Salem, North Carolina

La nefrolitotomía percutánea (PCNL) es el método actual de elección para la litiasis renal mayor de 2 cm y el

tratamiento alternativo más efectivo para litiasis mayores de 1 cm en el polo inferior. Aunque la PCNL resulta en una mayor tasa libre de litiasis, es una cirugía invasiva con potencial de aumento de pérdida sanguínea, dolor postoperatorio, infecciones y mayor estancia hospitalaria en relación con la ureteroscopia y la litotricia extra corpórea por ondas de choque (SWL). Además, la tasa de complicación de la PCNL varía ampliamente desde 15% a 83%.

Las técnicas creadas en los últimos años para crear un tracto percutáneo miniaturizado han ganado interés. El

concepto de la mini nefrolitotomía percutánea (mPCNL) ha surgido en un intento de disminuir la pérdida sanguínea y el dolor post operatorio, mientras que alienta la cirugía del mismo día.

Minimizar el tamaño del tracto de acceso renal percutáneo parece ser un enfoque lógico para la realización de una cirugía menos invasiva.

El calibre del tracto debe ser adaptado a la anatomía intrarrenal del paciente. Tenemos que considerar una mejor compatibilidad entre la anatomía caliceal y el calibre del tracto. Un sistema intrarrenal distendido puede acomodar un amplio tracto percutáneo, mientras que un tracto grande en un sistema colector estrecho podría resultar en desgarro o rotura. Por lo tanto, un pequeño tracto debe ser considerado en un sistema colector estrecho

confederación americana de urología (CAU) Lecture

▼ Continuación de la página 1

cuando la carga litiasica lo permite.

El sangrado intraoperatorio y postoperatorio es la complicación más común de la PCNL convencional, con tasas de transfusión que oscilan entre el 2% y el 23%, y tasas de transfusión sanguínea entre el 4,9% y el 7%. Hay pruebas suficientes para apoyar el papel relevante del calibre del tracto como un factor predisponente para el riesgo de hemorragia y, por lo tanto, el realizar un acceso miniaturizado al riñón es un enfoque razonable para disminuir este riesgo. El beneficio más significativo de un tracto miniaturizado sobre el tracto convencional para la PCNL es la disminución de la pérdida sanguínea y menos o ninguna transfusión de sangre. Este hallazgo ha sido consistente en toda la serie contemporánea de la mPCNL.¹⁻³

La progresión en la minimización del tamaño del tracto percutáneo ha llevado al desarrollo de técnicas aún menos invasivas. El calibre del tamaño del tracto va desde 14Fr a 20Fr para la mPCNL, 11Fr a 13Fr para la ultra-mPCNL y 4.8Fr para la micro-PCNL.⁴ En nuestra opinión el factor más importante a la hora de seleccionar el tamaño del tracto es crear un sistema de baja presión utilizando al menos un calibre de tamaño de 3Fr a 4Fr entre la vaina de acceso y el nefrograma para facilitar el flujo continuo y reducir el riesgo de alta presión intrarenal.

Las indicaciones potenciales actuales para la mPCNL incluyen litiasis única en 1 cáliz (particularmente en el polo inferior donde la deflexión flexible del ureteroscopia puede limitar el éxito), litiasis en divertículos caliciales, tractos percutáneos complementarios para la PCNL con múltiples accesos, cálculos en pacientes pediátricos no susceptibles a SWL o cirugía intrarenal retrógrada e inspección inicial en pacientes con anatomía intrarenal compleja antes de la dilatación completa del tracto. Sin embargo, hay una falta de consenso en cuanto al tamaño de la litiasis para

el mejor resultado de la mPCNL. Para cálculos renales menores de 2 cm, la tasa libre de litiasis de la mPCNL es comparable a la de la PCNL convencional. En su serie Kokov y cols observaron que la PCNL convencional y la mPCNL eran eficaces para eliminar cálculos renales de hasta 3,5 cm de mayor dimensión, sin diferencias en el volumen de litiasis residual, el uso analgésico postoperatorio o el tiempo de operación, aunque la pérdida sanguínea fue significativamente menor en los pacientes tratados con la mPCNL.⁵

Mientras que la principal ventaja de la mPCNL es la disminución del sangrado y necesidad de transfusión de sangre, una desventaja de este abordaje es el tiempo quirúrgico más largo.³ Ahora hay pruebas convincentes de que el tiempo quirúrgico prolongado es probablemente el principal factor de riesgo para las complicaciones postoperatorias infecciosas y la sepsis. En un estudio prospectivo reciente, el tiempo quirúrgico superior a 100 minutos aumentó significativamente el riesgo de sepsis post-PCNL. El tiempo quirúrgico prolongado también puede aumentar el

riesgo de fragmentos residuales no detectados. En varios informes se ha hecho hincapié en la importancia y las consecuencias clínicas de los fragmentos residuales después de diferentes procedimientos de litiasis con un aclaramiento limitado de los fragmentos y mayores tasas de reintervención. Por lo tanto, el tratamiento de cálculos grandes y complejos con la mPCNL puede aumentar potencialmente el riesgo de infección postoperatoria y sepsis, así como el número de reintervenciones para la litiasis residual.

Entonces, ¿quién es el paciente adecuado para la mPCNL? Realizamos un estudio retrospectivo de 133 sujetos para identificar al candidato ideal para la mPCNL. El tamaño medio de la litiasis fue de 20+10.62 (rango 6.9 a 39.4). De los pacientes, 68 (51%) tenían un solo cálculo y 65 (49%) tenían cálculos en 2 o más lugares en el riñón y en el uréter superior. Dentro de las 24 horas de la cirugía basada en la tomografía computarizada de dosis baja y fragmentos residuales de 0 mm como el corte, 57 pacientes (42,9%) estaban libres de cálculos. En una curva ROC, la carga de litiasis preoperatoria que produjo la

mayor sensibilidad y especificidad combinadas para predecir el estado libre de litiasis fue de 20,25 mm (sensibilidad 0,62, especificidad 0,75, ver figura). De nuevo, utilizando fragmentos de litiasis residuales de 0 mm como corte, el 61,3% de los pacientes con cálculos menores de 20,25 mm estaban libres de cálculos en comparación con el 24,1% de los pacientes con cálculos más grandes. Los pacientes con cálculos múltiples presentaron tasas significativamente más altas de fragmentos residuales postoperatorios ($X^2(2, N = 133) = 15,3, p < 0,01$). No hubo diferencias significativas en las tasas libres de litiasis basadas en la edad, el índice de masa corporal o la lateralidad.

La Mini-PCNL es un método eficaz para extirpar cálculos renales con menor riesgo de hemorragia y transfusión postoperatoria. La mPCNL prolonga el tiempo quirúrgico y puede aumentar el riesgo de infecciones postoperatorias al tratar litiasis complejas grandes. Los mejores resultados con la mPCNL se obtienen en pacientes con cálculos menores de 20,25 mm y cálculos únicos, ya que tienen la mayor oportunidad de quedar libres de litiasis y las tasas más bajas de reintervención.♦

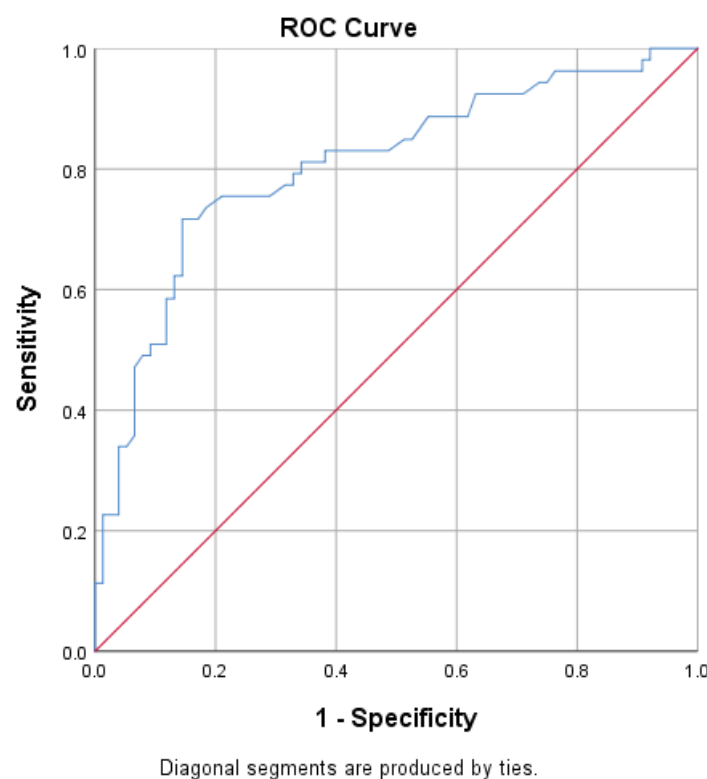


Figura. La curva ROC muestra que la carga de litiasis preoperatoria de 20,25 mm produjo la mayor sensibilidad y especificidad combinadas para predecir el estado sin litiasis.

1. Zhu W, Liu Y, Liu L et al: Minimally invasive versus standard percutaneous nephrolithotomy: a meta-analysis. *Urolithiasis* 2015; **43**: 563.
2. Lange JN and Gutierrez-Aceves J: Comparative outcomes of conventional PCNL and miniaturized PCNL in the treatment of kidney stones—does a miniaturized tract improve quality of care? *Urol Pract*, 2018; **5**: 205.
3. Ruhayel Y, Tepeler A, Dabestani S et al: Tract sizes in miniaturized percutaneous nephrolithotomy: a systematic review from the European Association of Urology Urolithiasis Guidelines Panel. *Eur Urol* 2017; **72**: 220.
4. Ganpule AP, Bhattu AS and Desai M: PCNL in the twenty-first century: role of microperc, miniperc, and ultraminiperc. *World J Urol* 2015; **33**: 235.
5. Kokov D, Manka L, Beck A et al: Only size matters in stone patients: computed tomography controlled stone-free rates after mini-percutaneous nephrolithotomy. *Urol Int* 2019; **7**: 1.
6. Chen D, Jiang Ch, Liang X et al: Early and rapid prediction of postoperative infections following percutaneous nephrolithotomy in patients with complex kidney stones. *BJU Int* 2019; **123**: 1041.

Preguntas clínicamente relevantes en el manejo del cáncer de próstata localmente avanzado y oligometastásico



Alberto Briganti, MD,
PhD
Milan, Italia

Recientemente se ha informado de una migración inversa a etapas con tasas más altas de cáncer de próstata (CPa) localmente avanzado y metastásico recién diagnosticado.^{1,2} Tal tendencia podría ser el resultado de la aparición de modalidades de imágenes más avanzadas, así como de programas de detección de CPa menos intensos. A pesar de varias mejoras en el campo, algunas preguntas clínicas importantes siguen sin respuesta. Entre ellos, el manejo óptimo de la enfermedad con ganglios positivos ciertamente ha ganado una atención creciente.

Los ganglios linfáticos representan uno de los sitios más relevantes de diseminación de CPa. La tasa de enfermedad con diagnóstico clínico reciente, de ganglios positivos (cN1) de hecho ha excedido el 10% en algunas series.¹ Sin embargo, hay una escasez de datos con respecto al mejor enfoque terapéutico para estos hombres.

Aunque los resultados del ensayo STAMPEDE, mostrando una supervivencia más larga en hombres con una carga metastásica baja tratados con radioterapia prostática (RT) podrían considerarse evidencia indirecta del beneficio de la terapia local en hombres con enfermedad cN1,³ decepcionantemente no se ha realizado ningún ensayo prospectivo aleatorizado en este grupo de pacientes. El objetivo no solo sería establecer el papel del tratamiento del tumor primario sino también evaluar la estrategia multimodal óptima en estos pacientes.

Las guías disponibles actualmente sugieren el uso de RT o prostatectomía radical (PR) en pacientes seleccionados con enfermedad de cN1.⁴ Dichas recomendaciones se basan principalmente en series

retrospectivas con todos los posibles sesgos relacionados conocidos. Sin embargo, tomando en conjunto estos estudios muestran invariablemente que el tratamiento local (con cirugía o radioterapia) se asocia de manera consistente con un beneficio en la supervivencia.⁵

Sin embargo, es posible dada la heterogeneidad de este grupo de pacientes que no todos los hombres con CPa estadio cN1 de novo, se beneficiarían por igual del tratamiento primario. Los hombres con puntajes de Gleason más bajos y con 2 o menos ganglios linfáticos sospechosos en pelvis, en las imágenes convencionales tuvieron mejores resultados después de la cirugía.⁶ Aún no se ha demostrado si los enfoques multimodales que comienzan con cirugía o radioterapia tienen la misma eficacia. Además, un análisis exploratorio reciente del ensayo STAMPEDE incluso probó el papel de la RT primaria en hombres con ganglios linfáticos positivos no regionales (M1a) solo con un beneficio reportado en la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global.⁷

Si bien estos resultados deben interpretarse como exploratorios, representan la primera evidencia prospectiva en apoyo en el tratamiento al primario en hombres con enfermedad M1a solamente. ¿Se pueden extrapolar estos resultados obtenidos con RT a la cirugía? La respuesta es actualmente desconocida. Además de la erradicación del tumor primario, la RT también puede actuar mediante la modulación inmune sistémica, un efecto que no se ve después de la cirugía.

Debe reconocerse que prácticamente todos estos datos se basan en los resultados obtenidos de las modalidades de imagen convencionales con una sensibilidad muy baja para los ganglios linfáticos. Aún debe demostrarse el valor agregado de la tomografía por emisión de positrones (PET / CT)

en el contexto del tratamiento individualizado de la enfermedad con ganglios positivos recientemente diagnosticado.

Actualmente se recomiendan diferentes enfoques, incluida la observación inicial para aquellos pacientes con antígeno prostático específico indetectable e invasión ganglionar limitada, radiación adyuvante con o sin terapia de privación de andrógenos (ADT) o ADT de por vida.⁴ Excepto por el uso de ADT adyuvante de por vida probado en un ensayo controlado aleatorizado pequeño e histórico,⁸ las opciones restantes se basan en series retrospectivas de un solo centro o datos basados en la población.

Desafortunadamente, prácticamente todos los ensayos importantes que prueban el papel de la adyuvancia versus la RT temprana de salvataje excluyeron a los hombres con enfermedad pN1. Por lo tanto, el momento óptimo de RT es actualmente desconocido para la enfermedad de pN1, lo que enfatiza nuevamente una brecha significativa en la investigación clínica en este contexto. En todo caso, es probable que el enfoque multimodal óptimo se adapte según las características individuales, de la clínica y la enfermedad.

Además, una proporción significativa de hombres con CPa localmente avanzada (con o sin ganglios linfáticos positivos) tienen un antígeno prostático específico detectable después de la cirugía. Actualmente, no se ha reportado de ningún ensayo controlado aleatorizado sobre el tratamiento óptimo de estos pacientes. Las guías recomiendan el uso de imágenes tempranas por antígeno de membrana específico de próstata (de estar disponible) o colina PET / CT con el objetivo de seleccionar potencialmente al candidato para tratamiento dirigido a metástasis (TDM).⁴

Mientras que un ensayo de fase 2 mostró un beneficio de la TDM guiada por PET / CT en hombres con CPa oligorrecurrente tratados a una mediana de 5 años después del diagnóstico inicial,⁹ ningún ensayo aleatorizado ha probado el papel de los tratamientos tempranos en hombres con enfermedad persistente después de la cirugía (no detectado en el momento del tratamiento del primario). La RT temprana de rescate, sigue siendo un tratamiento fundamental para algunos de estos

pacientes, especialmente aquellos que tienen más probabilidades de verse afectados por una persistencia de la enfermedad clínicamente significativa pero que no es aún sistémica.¹⁰

En el contexto de la enfermedad metastásica de novo, existe evidencia de que agregar al tratamiento del primario, Radioterapia, en hombres con carga metastásica de bajo volumen prolonga la supervivencia. Mientras todavía se busca la definición óptima de CPa oligometastásico, también es necesario dilucidar varios factores. Dada la escasez actual de ensayos aleatorizados prospectivos de fase 3, incluyendo la cirugía como tratamiento primario, actualmente se desconoce si dichos efectos beneficiosos informados para RT pueden extrapolarse a PR. En una reciente reunión de consenso de expertos, actualmente recomiendan no hacerlo.¹¹

Además, no se sabe si TDM debe usarse en combinación con el tratamiento del primario. El uso combinado de tratamiento local con abordajes ablativos para todas las lesiones visibles a menudo se realiza sin ninguna evidencia subyacente sólida. Sorprendentemente, el efecto beneficioso del tratamiento local informado en el ensayo STAMPEDE se observó solo al aplicar RT a la próstata.³ Actualmente están en marcha ensayos que tratan de abordar este problema.

Finalmente, la combinación óptima de tratamientos sistémicos y locales, así como el mejor candidato para dicho enfoque combinado, aún no están completamente definidos. Es probable que no solo las imágenes sino también la evaluación de la biología tumoral, tengan un papel importante.

En resumen, aunque el campo del CPa localmente avanzada y metastásico ciertamente ha evolucionado, varias preguntas desafiantes y clínicamente significativas siguen sin respuesta. Se necesitan ensayos aleatorizados prospectivos (y muchos están en curso) para arrojar algo de luz sobre estos temas cruciales. ♦

1. Siegel RL, Miller KD and Jemal A: Cancer statistics, 2020. CA Cancer J Clin 2020; **70**: 7.
2. Bandini M, Mazzone E, Preisser F et al: Increase in the annual rate of newly diagnosed metastatic prostate cancer: a contemporary analysis of the Surveillance, Epidemiology and End Results database. Eur Urol Oncol 2018; **1**: 314.

JOHN DUCKETT *Memorial Lectura*

Efectos Tardíos del Tratamiento de Niños con Cáncer



Daniel M. Green, MD
Memphis, Tennessee

Los pacientes pediátricos con cáncer tienen una tasa de supervivencia de 5 años muy mejorada, alrededor del 85% espera alcanzar este punto de referencia.¹ Sin embargo, los sobrevivientes a los 5 años tienen una supervivencia a largo plazo inferior en comparación con sus hermanos o la población de EE.UU.

Los sobrevivientes adultos de cánceres infantiles tienen un mayor riesgo de muerte en comparación con la población general. La razón de mortalidad estandarizada es 13,2 (IC 95% 12,5 a 14,0) para los sobrevivientes mujeres y 6,7 (IC 95% 6,4 a 7,0) para los hombres.² La causa primaria de muerte durante los primeros 30 años después del diagnóstico es el cáncer original, pero más allá de 30 años de causas no externas como la enfermedad cardíaca, la enfermedad pulmonar y los segundos tumores malignos. Éstos superan la recurrencia/ progresión como las causas más significativas de muerte.³

Las neoplasias renales pediátricas y los tumores primarios de testículo se tratan generalmente con protocolos multiinstitucionales. Estos regímenes de tratamiento pueden incluir procedimientos quirúrgicos como orquiectomía, cistectomía, prostatectomía, nefrectomía y

dissección de ganglios linfáticos retroperitoneales que pueden producir efectos tardíos significativos. La radioterapia dirigida a la fosa renal, la pelvis y/o los pulmones puede afectar la fertilidad y la función pulmonar.

Finalmente, los agentes quimioterapéuticos utilizados en los regímenes curativos para estas neoplasias pueden incluir doxorubicina, ciclofosfamida, etopósido, cisplatino y bleomicina que pueden afectar la función cardíaca, gonadal y pulmonar, y afectar la audición y el equilibrio. La radioterapia y la quimioterapia pueden causar neoplasias malignas relacionadas con el tratamiento.

La prevalencia de eventos adversos de grado 3 a 5 es del 33,2% (IC 95% 32,0 a 34,3) a los 20 años luego del diagnóstico en adultos, sobrevivientes a los 5 años de cáncer infantil.⁴ La relación de riesgo (HR) para un resultado adverso grave de grado 3 a 5 es de 4,9 (IC del 95%: 4,3 a 5,5) entre los sobrevivientes del tumor de Wilms a 5 años en comparación con un grupo control de hermanos.⁵

Las HR para hipertensión (8,2, IC 95% 6,4 a 10,5), insuficiencia cardíaca congestiva (23,6, IC 95% 10,8 a 51,5) e insuficiencia renal (50,7, IC 95% 14,5 a 177,4) se incrementan entre los sobrevivientes a los 5 años del tumor de Wilms.⁵ La incidencia acumulada de insuficiencia cardíaca congestiva fue del 4,4% 20 años después del diagnóstico entre los participantes del National Wilms Tumor Study que recibieron doxorubicina como

parte de su tratamiento inicial y del 17,4% entre los que recibieron doxorubicina para un tratamiento inicial o recaída posterior. El sexo femenino, la dosis acumulada de doxorubicina y la radioterapia del flanco izquierdo fueron factores de riesgo significativos de insuficiencia cardíaca congestiva.⁶

Entre los pacientes tratados por rhabdomyosarcoma de vejiga que se sometieron a cistectomía parcial, la mayoría (73%) fueron reportados por sus médicos de tener una función normal de la vejiga.⁷ Sin embargo, no se ha publicado ningún estudio de un grupo de estos pacientes evaluados con imágenes modernas y cistometría.

La fertilidad se ve afectada entre los hombres y las mujeres sobrevivientes de cáncer infantil con un mayor riesgo de deterioro con la exposición a dosis acumulativas cada vez más altas de agentes alquilantes.⁸ Los hombres que se han sometido a la disección bilateral de ganglios linfáticos retroperitoneales están en riesgo de eyaculación retrógrada.

Se han evaluado las complicaciones y los resultados del embarazo entre los sobrevivientes del tumor de Wilms. Las tasas de hipertensión que complica el embarazo (CIE 642), parto prematuro o en riesgo (CIE 644) y mala posición del feto (CIE 652) aumentaron con el aumento de la dosis de radiación en pacientes mujeres.¹⁰ Los porcentajes de hijos que pesan menos de 2 500 mg al nacer y de aquellos que tienen menos de 37 semanas de gestación también aumentaron con la dosis de radioterapia. El riesgo de complicaciones del embarazo no aumentó entre las parejas de hombres sobrevivientes del tumor de Wilms.

Estos riesgos de reacciones adversas tardías respaldan las

recomendaciones para la detección selectiva de los supervivientes a largo plazo de cánceres infantiles, en particular la detección de la función cardiovascular, pulmonar y gonadal, y supervisión de embarazos de mujeres irradiadas en clínicas obstétricas de alto riesgo. ♦

- Howlader N, Noone AM, Krapcho M et al: SEER Cancer Statistics Review (CSR) 1975-2016. National Cancer Institute 2019. Available at https://seer.cancer.gov/csr/1975_2016/.
- Armstrong GT, Liu Q, Yasui Y et al: Late mortality among 5-year survivors of childhood cancer: a summary from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 2009; **27**: 2328.
- Armstrong GT, Chen Y, Yasui Y et al: Reduction in late mortality among 5-year survivors of childhood cancer. *N Engl J Med* 2016; **374**: 833.
- Gibson T, Mostoufi-Moab S, Stratton K et al: Temporal patterns in the risk of chronic health conditions in survivors of childhood cancer diagnosed 1970-99: a report from the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *Lancet Oncol* 2018; **19**: 1590.
- Termuhlen AM, Tersak JM, Liu Q et al: Twenty-five year follow-up of childhood Wilms tumor: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Pediatr Blood Cancer* 2011; **57**: 1210.
- Green DM, Grigoriev YA, Nan B et al: Congestive heart failure after treatment for Wilms' tumor: a report from the National Wilms' Tumor Study Group. *J Clin Oncol* 2001; **19**: 1926.
- Raney B, Anderson J, Jenney M et al: Late effects in 164 patients with rhabdomyosarcoma of the bladder/prostate region: a report from the international workshop. *J Urol* 2006; **176**: 2190.
- Green DM, Nolan VG, Goodman PJ et al: The cyclophosphamide equivalent dose as an approach for quantifying alkylating agent exposure. A report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Pediatr Blood Cancer* 2014; **61**: 53.
- Green DM, Kawashima T, Stovall M et al: Fertility of female survivors of childhood cancer. A report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 2009; **27**: 2677.
- Green DM, Lange JM, Peabody EM et al: Pregnancy outcome after treatment for Wilms tumor: a report from the national Wilms tumor long-term follow-up study. *J Clin Oncol* 2010; **28**: 2824.

Asociación Europea de Urología Lectura

▼ Continuación de la página 3

- Parker CC, James ND, Brawley CD et al: Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2018; **392**: 2353.
- Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E et al: Guidelines: Prostate Cancer. European Association of Urology 2019. Available at <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>.

uroweb.org/guideline/prostate-cancer/.

- Ventimiglia E, Seisen T, Abdollah F et al: A systematic review of the role of definitive local treatment in patients with clinically lymph node-positive prostate cancer. *Eur Urol Oncol* 2019; **2**: 294.
- Gandaglia G, Soligo M, Battaglia et al: Which patients with clinically node-positive prostate cancer should be considered for radical prostatectomy as part of multimodal treatment? The impact of nodal burden on long-term outcomes. *Eur Urol* 2019; **75**: 817.
- Ali SA, Hoyle A, James ND et al: Benefit of prostate radiotherapy for patients with lymph

node only or <4 bone metastasis and no visceral metastases; exploratory analyses of metastatic site and number in the STAMPEDE "M1_RT comparison". *Ann Oncol*, suppl., 2019; **30**: v325.

- Messing EM, Manola J, Yao J et al: Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. *Lancet Oncol* 2006; **7**: 472.
- Ost P, Reynders D, Decaestecker K et al: Surveillance or metastasis-directed therapy for oligometastatic prostate cancer recurrence: a

prospective, randomized, multicenter phase II trial. *J Clin Oncol* 2018; **36**: 446.

- Fossati N, Karnes RJ, Colicchia M et al: Impact of early salvage radiation therapy in patients with persistently elevated or rising prostate-specific antigen after radical prostatectomy. *Eur Urol* 2018; **73**: 436.
- Gillesen S, Attard G, Beer TM et al: Management of patients with advanced prostate cancer: report of the Advanced Prostate Cancer Consensus Conference 2019. *Eur Urol* 2020; doi: 10.1016/j.eururo.2020.01.012.

Cómo manejar sin dolor el Dolor Escrotal Crónico



Keith A. Jarvi, MD, FRCS
Toronto, Ontario, Canadá

El dolor escrotal crónico (DEC) es una afección común pero aun poco comprendida. Informamos que hasta el 4.3% de los hombres que acuden a la consulta urológica por otras razones pueden sufrir dolor escrotal crónico (DEC).¹ A pesar de su alta prevalencia, la afección en general sigue siendo poco comprendida, frustrando a pacientes y médicos.¹⁻⁴ Los pacientes a menudo consultan a varios médicos para recibir tratamiento.

Para complicar aún más esta situación, la DEC tiene un impacto negativo significativo en la calidad de vida y el estado de ánimo del paciente. Más del 50% de los pacientes con DEC informan limitaciones en sus actividades diarias, capacidad limitada para trabajar, disminución de la actividad sexual y trastornos del estado de ánimo (depresión).^{1,2,5}

¿Cómo podemos esperar que un urólogo maneje “sin dolor” (para el urólogo) la DEC cuando la afección se comprende poco y muchos de estos temas confusos están fuera de nuestras áreas de capacitación y experiencia? También sufrimos una falta de guías de manejo clínico bien aceptadas para tratar a los hombres con DEC.

Formar parte de un equipo de especialistas en diferentes disciplinas interesadas en DEC es uno de los medios más efectivos para atender a los hombres con DEC y al mismo tiempo reducir el estrés en el urólogo. Un enfoque multidisciplinario permite a los pacientes recibir atención de calidad y permite a los urólogos trabajar dentro de su área de especialización.

Las contribuciones de los urólogos

al manejo del DEC son importantes. Los estudios han demostrado que las causas más comunes identificables de dolor directo a las estructuras escrotales, son principalmente urológicas (tabla 1).

Los urólogos son a menudo los primeros especialistas en evaluar a los hombres con DEC y existe un algoritmo simple para la evaluación diagnóstica de los hombres con DEC (fig. 1).² Tenga en cuenta que la historia y el examen físico son partes críticas de la evaluación diagnóstica, mientras que las pruebas de laboratorio o el diagnóstico por imágenes no son componentes rutinarios de la investigación para DEC y están reservadas para hombres con indicaciones para las pruebas.

La evaluación inicial generalmente identificará las causas conocidas de DEC y la necesidad de una evaluación con profesionales de la salud mental o especialistas médicos en manejo del dolor. El tratamiento para algunas de las afecciones específicas que causan DEC a menudo es exitoso y está relacionado a la capacidad del urólogo.

Muchos hombres tendrán DEC idiopático. Para estos hombres, y como una línea de tratamiento inicial para muchas causas conocidas de DEC, el manejo conservador y / o médico del DEC puede ser efectivo (fig. 2).² Para aquellos con sensibilidad focal del contenido escrotal, antibiótico empírico y / o terapias antiinflamatorias se pueden utilizar. Si estos enfoques fallan, los agentes neuropáticos como los antidepresivos tricíclicos (ATCs) pueden controlar el dolor en cerca de dos tercios de los hombres (tabla 2).² Los bloqueos nerviosos testiculares pueden ser efectivos para proporcionar alivio del dolor a corto plazo.

Finalmente, las terapias más invasivas para el manejo del DEC pueden ser efectivas, pero se debe

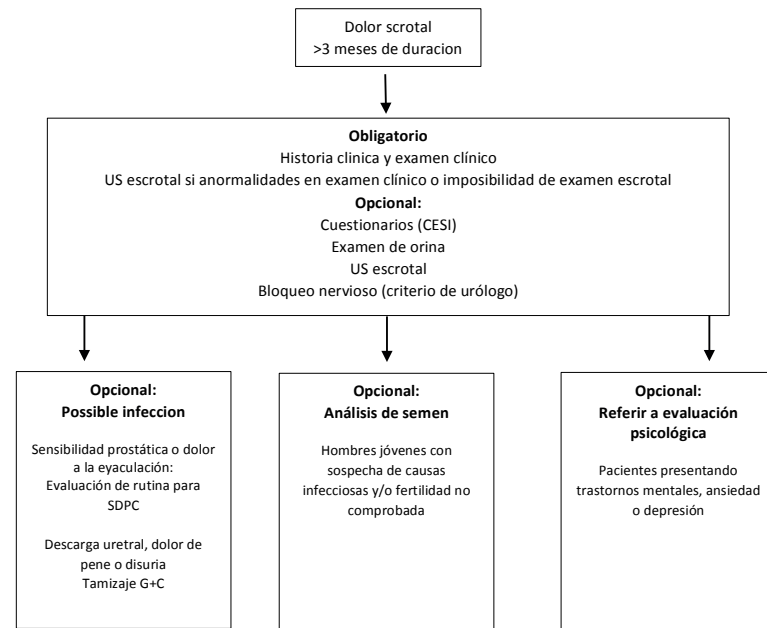


Figure 1. Evaluación diagnóstica.² US, ultrasonido. CESI, Índice de síntomas de epididimitis crónica. SDPC, síndrome de dolor pélvico crónico. G + C, gonorrea y clamidia.

orientar a los pacientes sobre los resultados esperados (tabla 3).² Para situaciones específicas bien caracterizadas como un varicocele doloroso o quistes epididimarios dolorosos, la cirugía es bastante

exitosa. El síndrome de dolor post vasectomía (SDPV) puede tratarse con reversión de la vasectomía con tasas de éxito altas.

▼ Continúa en la página 6

Tabla 2. Resultados del tratamiento médico para DEC 2

Medicación	Clase	Dosis	Eficacia reportada (%)	Efectos secundarios comunes (%)
Fármacos anti-inflamatorios no esteroideos		400-600 mg de ibuprofeno por vía oral cada 6 horas, 500 mg de naproxeno por vía oral dos veces al día	desconocida	Dispepsia, Úlceras gastroduodenales, insuficiencia renal aguda + crónica (1-5)
Antibióticos		500 mg de levofloxacina por vía oral al día x 10 días Si existe riesgo de infecciones de transmisión sexual, 250 mg de ceftriaxona intramuscular + 100 mg de doxiciclina por vía oral dos veces al día x 10 días	26-100	Levofloxacina: náuseas (4-8), diarrea (2), dolor de cabeza (1-2), mareos, transaminasas elevadas (2-3) Ceftriaxona: gastrointestinal (3.5), hipersensibilidad (3) Doxiciclina: diarrea, dolor abdominal, fatiga.
Gabapentinoides		300 mg de gabapentina por vía oral al día, aumento de la dosis de 300 mg / día hasta un máximo de 1.800 mg / día	61.5-75: pacientes con 50% o más de mejoría en los síntomas	Sedación, mareos, náuseas, malestar gastrointestinal.
ATCs		10 mg de Nortriptilina por vía oral 3 veces / día, aumento de la dosis de 10 mg al día hasta un máximo de 150 mg / día	67: pacientes con un 50% o más de mejoría en los síntomas	Sedación, boca seca, mareos, insomnio

Tabla 1. Etiologías de DEC 4

	%
Vasectomía	20.61
Trauma	12.21
Infección	11.45
Reparación de hernia	4.58
Quiste epididimario	1.52
Otras causas identificadas (hidrocelectomía, resección transuretral de próstata, orquiectomía, nefrectomía del donante)	6.10
Desconocido	43.51

Cómo manejar sin dolor el Dolor Escrotal Crónico

▼ Continuación de la página 5

Otras cirugías, como la extirpación del epidídimo o la orquiectomía, también se han utilizado para el manejo del DEC. Los procedimientos para denervar los testículos seccionando los nervios ilioinguinal

y genitofemoral pueden ser de corta duración (bloques nerviosos con onabotulinumtoxin A, ablación por radiofrecuencia o anestésicos inyectables) o más permanentes (denervación microquirúrgica del cordón espermático).

Por lo tanto, existen algoritmos simples de diagnóstico y tratamiento para ayudar a los urólogos al manejo

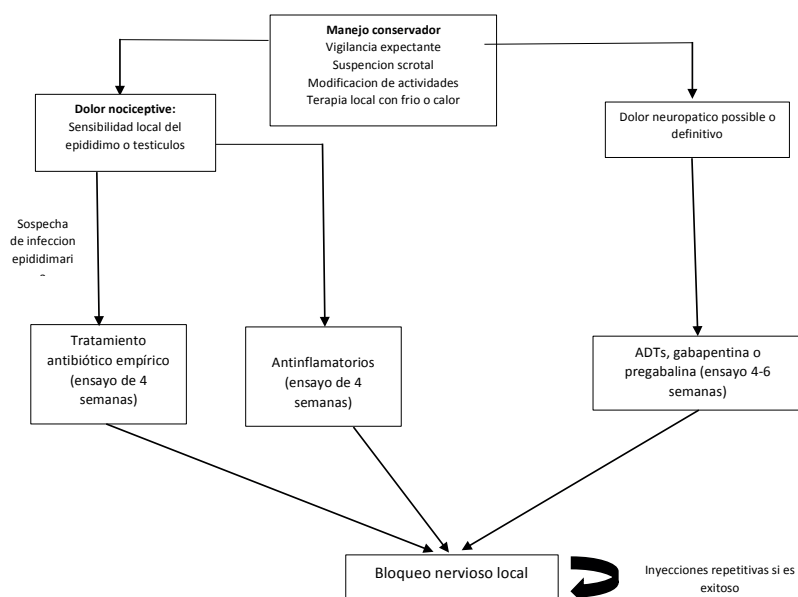


Figura 2. Manejo conservador y médico del DEC.2

Combinación de la terapia de privación androgénica más radioterapia en el escenario de rescate: ¿es mejor la terapia de combinación?



Adam S. Kibel, MD



Paul L. Nguyen, MD

Boston, Massachusetts

¿Debería usarse la combinación de terapia de privación androgénica (TPA) y radioterapia (RT) en hombres con falla bioquímica después de una prostatectomía radical? Tal vez no.

Para el tratamiento de hombres con cáncer de próstata agresivo es fundamental la integración del tratamiento multimodal. El mejor ejemplo es la integración de RT con TPA para el tratamiento primario

de la enfermedad localizada de alto riesgo. En el primer estudio para examinar este paradigma, Bolla y col. asignaron al azar a 415 hombres con enfermedad mayoritariamente cT3 y T4 a radioterapia de 70 Gy con o sin 3 años de Goserelina concomitante.¹ A los 10 años de seguimiento, los hombres en el brazo combinado tuvieron mejores resultados, incluida la supervivencia específica a la enfermedad (69,6% frente a 89,7%) y supervivencia general (39,8% frente a 58,1%).

El beneficio de supervivencia no se debe solo a TPA. Warde y col. demostraron que la adición de radiación (65 a 69 Gy a la próstata, 45 Gy a los ganglios pélvicos) a TPA resultó en una mejor supervivencia general (74% vs 66%, $p = 0.033$) y supervivencia específica de la enfermedad (90% vs 79%, $p = 0,0001$) en hombres de alto riesgo.²

Tabla 3. Procedimientos invasivos para DEC2

Intervención	% Éxito
Onabotulinumtoxin A bloqueo del cordón	50 o más: resolución parcial o completa del dolor en el seguimiento de 3 meses 56-100: resolución parcial o completa del dolor a los 3-6 meses de seguimiento
Denervación con radiofrecuencia pulsada	50-100: resolución completa del dolor 10-90: resolución parcial o completa del dolor
Vasovasostomía microquirúrgica para SDPV	80-100: resolución parcial o completa del dolor
Epididimectomía para SDPV + quistes epididimarios sintomáticos	71-96: resolución parcial o completa del dolor
Varicocelectomía para varicoceles sintomáticos	20-75: resolución parcial o completa del dolor
Denervación microquirúrgica del cordón espermático.	
Orquiectomía inguinal	

en el tratamiento de hombres con DEC. Esperemos que esto ayude a aliviar el dolor Enel manejo del DEC. ♦

1. Wu C and Jarvi K: Chronic scrotal pain. *Curr Urol Rep* 2018; **19**: 59.
2. Jarvi KA, Wu C, Nickel JC et al: Canadian Urological Association best practice report on chronic scrotal pain. *Can Urol Assoc J* 2018; **12**: 161.

3. Aljumaily A, Forbes E, Al-Khazraji HAJ et al: Frequency and severity of chronic scrotal pain in Canadian men presenting to urologists for infertility investigations. *Transl Androl Urol* 2017; **6**: 1150.
4. Aljumaily A, Al-Khazraji H, Gordon A et al: Characteristics and etiologies of chronic scrotal pain: common but poorly understood condition. *Pain Res Manag* 2017; **2017**: 3829168.
5. Aljumaily A, Wu C, Al-Khazraji H et al: Quality of life in men with chronic scrotal pain. *Can J Pain* 2017; **1**: 106.

Post cirugía Falla PSA	Metástasis a distancia			Muertes por CPa	
	8 años			13 años	
Hora 0	Seg. 5 años GETUG	Seg. 7 años RTOG	Seg. 9 años GETUG	Seg. 13 años RTOG	Seg. 13 años GETUG
Falla PSA	✓	✓	✓	✓	?
Supervivencia libre de metástasis	✗	✓	✓	✓	?
Supervivencia global	✗	✗	✗	✓	?

Figure.

Dados los datos sólidos de la terapia de combinación, no es sorprendente que los ensayos aleatorizados hayan explorado la integración de TPA y RT para el tratamiento de rescate por falla del antígeno prostático específico (PSA) después de la prostatectomía radical.

En el RTOG 9601, Shipley y col. examinaron el impacto de agregar 2 años de 150 mg diarios de bicalutamida al rescate de RT para hombres con márgenes positivos o enfermedad de pT3 en la prostatectomía.³ Encontraron una disminución de la mortalidad por cáncer de próstata (5.8% vs 13.4%, $p < 0.001$) y una mejora en la supervivencia global (76.3% vs

71.3%, $p < 0.001$) a los 12 años a pesar de usar lo que muchos consideran una TPA subóptima.

En el ensayo GETUG-AFU 16, Carrie y col. asignaron al azar a 743 hombres a RT versus RT más 6 meses de TPA convencional con un agonista de la hormona liberadora de gonadotropina.⁴ Con un seguimiento más corto que el ensayo RTOG, encontraron una mejora en la supervivencia libre de progresión del 64% vs 49% a favor de la combinación de RT más TPA. La falta de ventaja de supervivencia hasta la fecha se atribuyó al seguimiento más corto. En una actualización de la reunión

▼ Continúa en la página 7

De Privación androgénica con radioterapia en el escenario de rescate

▼ Continuación de la página 6

anual de la Sociedad Americana de Oncología Clínica del 2019, con 9 años de seguimiento mostró una mejora en la supervivencia libre de metástasis, pero aún no en la supervivencia global.

Sin embargo, los recientes datos presentados por Spratt y col. en una reunión de la Sociedad Estadounidense de Radioterapia Oncológica han generado preocupación sobre la terapia combinada.⁵ En RTOG 9601 hubo un rango de PSA pre-RT de 0.2 a 4.0 ng / ml con más del 60% un PSA mayor a 0.5 ng / ml, un nivel que excede la recomendación para el rescate de RT. Esto planteó la pregunta de si el beneficio estaba en los hombres que recibían RT de rescate con un PSA apropiadamente bajo.

El análisis del subconjunto con PSA de 0.2 a 1.5 ng / ml no demostró ningún beneficio en la supervivencia global a los 12 años, con un 76% en los hombres que recibieron RT solo y del

77% en los hombres que recibieron ADT más RT. En contraste, para el subconjunto con PSA 1.6 a 4.0 ng / ml hubo un claro beneficio en la terapia de combinación, con una supervivencia global a los 12 años de 49% en los hombres que recibieron RT solo y 74% en los hombres que recibieron TPA más RT.

Dado que el tratamiento temprano es fundamental para el uso de RT de rescate, preferentemente con PSA en el rango de 0.1 a 0.2 ng / ml, la terapia de combinación parece tener el mayor beneficio en una población de pacientes que no tienen de manera rutinaria un buen seguimiento y son referidos por una pronta elevación del PSA. Es importante destacar, que una dosis de 150 mg de bicalutamida no estuvo exenta de riesgos. Los pacientes con un PSA de 0.2 a 0.6 ng / ml tuvieron una mortalidad más alta por otra causa, que se cree que se debe a un riesgo de 3 a 4.5 veces mayor de eventos cardíacos graves.

¿A dónde vamos a partir de aquí? El primer paso es esperar la maduración del ensayo GETUG-AFU 16. Claramente, el uso de dosis altas de bicalutamida en RTOG 9601

no es la forma estándar de TPA que se usa en los Estados Unidos y no debe usarse en este escenario. Los resultados de RTOG 9601 no deben extrapolarse a otras formas de TPA hasta que madure el GETUG-AFU 16. Es completamente posible que el TPA estándar con RT demuestre ser superior con un seguimiento más largo (ver figura).

Los agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina estándar tienen menos efectos secundarios cardíacos y suprimen más eficazmente la testosterona. Además, dado que el punto desencadenante para la RT de rescate fue menor en el ensayo GETUG con una mediana de PSA de 0.3 ng / ml, los resultados pueden reflejar mejor el estándar de atención en 2020.

El segundo paso es adoptar un enfoque de riesgo estratificado, para la integración de RT y TPA en el escenario de rescate. La TPA combinada con RT debe considerarse para aquellos con un cáncer de alto grado y, por lo tanto, están en riesgo de enfermedad micrometastásica. La evaluación de riesgos Decipher® puede identificar a los hombres

con mayor riesgo de fracaso de la monoterapia con RT de rescate y, por lo tanto, podría beneficiarse de la adición de TPA. Estas estrategias de estratificación de riesgo se evaluarán en la próxima generación de ensayos aleatorizados. ♦

1. Bolla M, Van Tienhoven G, Warde P et al: External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomised study. *Lancet Oncol* 2010; **11**: 1066.
2. Warde P, Mason M, Ding K et al: Combined androgen deprivation therapy and radiation therapy for locally advanced prostate cancer: a randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2011; **378**: 2104.
3. Shipley WU, Seiferheld W, Lukka HR et al: Radiation with or without antiandrogen therapy in recurrent prostate cancer. *N Engl J Med* 2017; **376**: 417.
4. Carrie C, Magne N, Burban-Provost P et al: Short-term androgen deprivation therapy combined with radiotherapy as salvage treatment after radical prostatectomy for prostate cancer (GETUG-AFU 16): a 112-month follow-up of a phase 3, randomised trial. *Lancet Oncol* 2019; **20**: 1740.
5. Spratt DE, Dess RT, Efstathiou JA et al: Two years of anti-androgen treatment increases other-cause mortality in men receiving early salvage radiotherapy: a secondary analysis of the NRG Oncology/RTOG 9601 randomized phase III trial. *Int J Radiat Oncol* 2019; **105**: 680.

Carcinomas Uroteliales del Tracto Urinario Superior e Inferior: ¿Familiares o Amigos?

Panagiotis J. Vlachostergios, MD, PhD
Brian D. Robinson, MD
Bishoy M. Faltas, MD
New York, New York

Los cánceres uroteliales del tracto superior (UTUC) constituyen el 10% de los carcinomas uroteliales (UC). Usualmente ellos se presentan en etapas más avanzadas y están asociados con peores resultados clínicos que el carcinoma urotelial de vejiga (UCB) (ver Apéndice).¹⁻⁴

El estudio del Atlas del Genoma del Cáncer (TCGA) clasificó al UCB en 5 subtipos moleculares (papilar luminal, infiltrado luminal, luminal, basal/escamoso, neuronal).⁵

De todos modos, eso no incluyó a los UTUC. Adicionalmente, nuestra comprensión del entorno inmune de los UTUC está incompleto. Una pregunta crítica es si la localización anatómica del carcinoma urotelial puede resultar en 2 diferentes enfermedades a nivel molecular (fig. 1). En otras palabras, ¿se pueden colocar a los UTUC dentro de los

UC, o es una enfermedad propia?

Para responder a esta pregunta, analizamos la secuenciación completa del exoma y datos de secuenciación de ARN (RNAseq) de los tumores UTUC de alto grado de pacientes en Weill Cornell Medicine (WCM), Baylor College of Medicine (BCM) y MD Anderson Cancer Center (MDA).^{6,7} Utilizamos toda la secuenciación del exoma y datos del RNAseq de tumores UCB de la cohorte del TCGA como comparación,⁵ los cuales nos permitieron definir las diferencias biológicas entre los UC derivadas de los tractos urinarios superior e inferior.

Encontramos que los UTUC tienen un perfil mutacional distinto en comparación con el cáncer de vejiga urotelial, más notablemente una mayor prevalencia de fibroblastos y alteraciones del factor de crecimiento del receptor 3 (FGFR3).⁶ Además, el proceso mutacional dominante en los UTUC es la mutagénesis inducida por

APOBEC. Esto es interesante dada la reciente asociación identificada entre la mutagénesis inducida por APOBEC3 y las mutaciones FGFR3 S249C en cáncer de vejiga.⁸

Además, encontramos que la expresión de varios genes de reparación de ADN, incluidos los genes de reparación de desajuste de ADN canónico (MMR) MLH1, PMS2, MSH2 y MSH6, se redujo significativamente en los UTUC en comparación con los UCB.⁶ Sin embargo, los bajos niveles de la proteína MMR no se pudieron traducir a inestabilidad de

microsatélites.

De hecho, los UTUC tienen una baja carga mutacional de tumor (TMB) en comparación al UCB. Vale la pena destacar este punto, al contrario de la noción prevalente de que los UTUC son un Síndrome de Lynch asociado a tumor, los UTUC esporádicos (que constituyen la mayoría de los UTUC) no son microsatélites inestables y pueden tener un TMB más bajo que el carcinoma urotelial de vejiga.⁹

A continuación, se evaluó si la

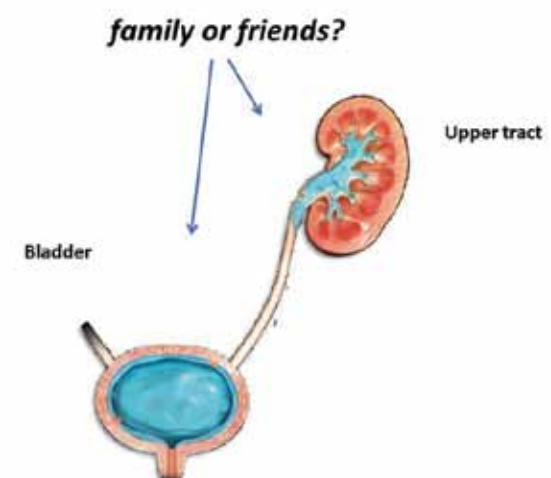


Figura 1. Localizaciones anatómicas del carcinoma del tracto urinario superior e inferior.

Carcinomas Uroteliales del Tracto Urinario Superior e Inferior

▼ Continuación de la página 7

conexión de los UTUC desde su transcriptoma sigue el mismo marco que los UCB. Trabajos anteriores de Dramrauer,¹⁰ Choi¹¹ y Sjö Dahl¹² et al demostraron que el UCB puede agruparse en subtipos moleculares intrínsecos basales y luminales. Preguntamos si los UTUC recapitulan los mismos subtipos moleculares que el UCB.

Al analizar nuestros datos descubrimos que la mayoría de los UTUC se agrupan consistentemente dentro del subtipo luminal (clasificador UNC) y el subtipo papilar luminal usando los clasificadores de la TCGA. Este hallazgo se confirmó en tumores UTUC a partir de 2 conjuntos de datos diferentes de 3 instituciones.⁶

Debido a que la mayor parte del Rnaseq es un agregado de componentes tumorales y de células inmunes, utilizamos estos datos para definir el contexto inmune de los UTUC. El microambiente inmune de los UTUC podría influir en la respuesta a la inhibición del control inmune, que es una opción de tratamiento cada vez más importante para los cánceres uroteliales (incluyendo a los UTUC).¹³

Seleccionamos los 5 000 genes con mayor variabilidad de expresión en las muestras de UCB, UTUC y TCGA para generar un clasificador de 170 genes que comprendía los genes inmunes clave. Este clasificador segregaba a los UC en grupos de células T inflamadas y de células T agotadas, independientemente de su origen anatómico (UTUC vs UCB). Curiosamente, la mayoría de los

UTUC agrupados en el subgrupo de células T agotadas, muestran la disminución de la regulación de los genes relacionados con células T como CD8. Este hallazgo refleja potencialmente un tumor CD8+ inferior infiltrando linfocitos en los UTUC (fig. 2).

Para identificar las vías de señalización que podrían estar involucradas en la conformación del contexto inmune de los UTUC, comparamos la expresión de los valores atípicos entre los subtipos de células T agotadas y de células T inflamadas. Observamos que los niveles de FGFR3 mRNA eran altos en estos UTUC agotados de células T. Por lo tanto, investigamos si la señalización FGFR3 es un supuesto impulsor de la contextura inmune empobrecida de los UTUC.

Usando líneas celulares de los UC con activación constitutiva de la señalización FGFR3 confirmamos que la inhibición de FGFR3 por shRNA llevó a la regulación ascendente de genes asociados con la respuesta a interferón gamma. Replicamos este efecto usando la inhibición farmacológica con el inhibidor FGFR3 Erdafitinib en líneas celulares de los UC adictas a la señalización FGFR3. Encontramos una regulación ascendente consistente de genes diana de interferón gamma como BST2 e IRF9.

En conclusión, nuestro reciente trabajo muestra que los UTUC tienen una alta señalización FGFR3, un microentorno agotado de células T y un bajo TMB, todo lo cual puede contribuir a una respuesta inmune antitumoral menos robusta. Si el FGFR3 coordina potencialmente el agotamiento de los fenotipos

del papilar luminal y los inmunes en los UTUC, su inhibición puede potencialmente revertir los mecanismos subyacentes a la depleción inmune que observamos.

Nuestros resultados proporcionan una justificación de por qué la inhibición de FGFR3 puede ser particularmente adecuada para el tratamiento de los UTUC. Este razonamiento es muy relevante en el contexto de la reciente aprobación por la Food and Drug Administration de Erdafitinib para el tratamiento del cáncer de vejiga avanzado después de la progresión de la quimioterapia y/o inmunoterapia.¹⁴ Los ensayos que combinan FGFR3 e inhibidores PD-L1 están en curso (NCT03123055, NCT03473743).

Por lo tanto, podemos ver esta situación desde 2 perspectivas para responder a la pregunta inicial, “¿UTUC y UCB: familiares o amigos?” Puesto que los UTUC tienen un contexto predominantemente papilar luminal de células T agotadas dentro de la biología de los UC, uno podría argumentar que los UC del tracto superior e inferior pueden ser vistos como familia. Sin embargo, como los amigos que pueden tener mucho en común pero que todavía tienen diferencias clave individuales, hay algunas distinciones claras en su biología. Un conocimiento más profundo de la biología de los UTUC será fundamental para desarrollar estrategias terapéuticas efectivas dirigidas a los mismos. ♦

Apéndice. Diferencias en las características clínicas entre los UTUC y el UCB	
Diferencias	UTUC (vs UCB)
Embriología/ Histología	• Contenido de Uroplaquina, expresión de queratina, matriz extracelular
Factores de Riesgo	+ Ácido aristolóquico + Defectos de línea celular MMR (Lynch) pero la mayoría de los casos son esporádicos.
Estadaje	• Comúnmente más invasivo al diagnóstico (60% vs 15%-25%) • Más variable (no muscularis en algunas áreas de la pelvis renal) • Correlación más fuerte con el grado • No subclasificación pT3
Manejo quirúrgico	• Disección de linfonodos con nefroureterectomía controversial
Tratamiento médico	• Terapias de instilación consideradas como un reto • Quimioterapia neoadyuvante/adyuvante/inmunoterapia menos estudiada

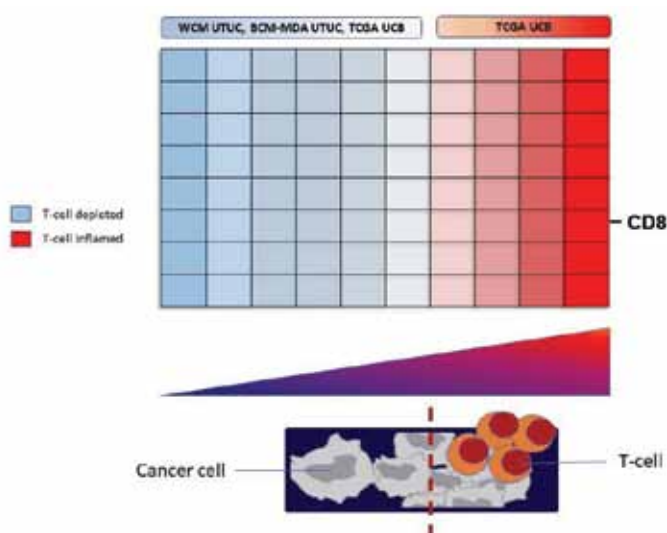
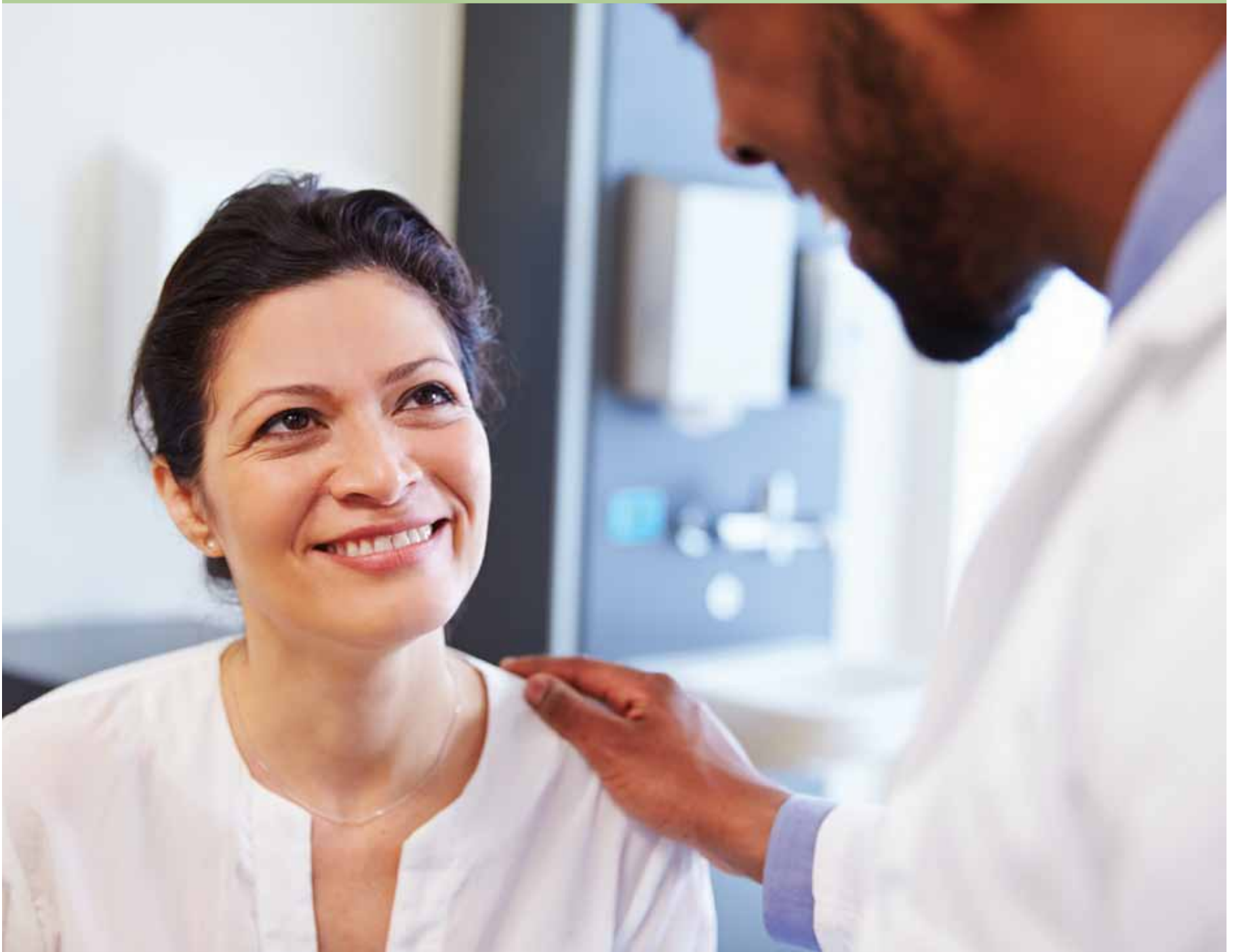


Figure 2. El contexto inmune del UTUC está agotado de células T. La representación de dibujos animados de la agrupación de consenso supervisada de los tumores WCM UTUC, BCM-MDA UTUC y TCGA UCB según 170 genes inmunes clasifica a los tumores en grupos que tengan a la célula T agotada (con menor expresión de genes clasificadores) o a la célula T inflamada (con mayor expresión de genes clasificadores).⁶

- Green DA, Rink M, Xylinas E et al: Urothelial carcinoma of the bladder and the upper tract: disparate twins. *J Urol* 2013; **189**: 1214.
- Leow JJ, Chong KT, Chang SL et al: Upper tract urothelial carcinoma: a different disease entity in terms of management. *ESMO Open* 2017; **1**: e000126.
- Szarvas T, Módos O, Horváth A et al: Why are upper tract urothelial carcinoma two different diseases? *Transl Androl Urol* 2016; **5**: 636.
- Rouprêt M, Babjuk M, Compérat E et al: European Association of Urology Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma: 2017 Update. *Eur Urol* 2018; **73**: 111.
- Robertson AG, Kim J, Al-Ahmadie H et al: Comprehensive molecular characterization of muscle-invasive bladder cancer. *Cell* 2017; **171**: 540.
- Robinson BD, Vlachostergios PJ, Binder B et al: Upper tract urothelial carcinoma has a luminal-papillary T-cell depleted contexture and activated FGFR3 signaling. *Nat Commun* 2019; **10**: 2977.
- Moss TJ, Qi Y, Xi L et al: Comprehensive genomic characterization of upper tract urothelial carcinoma. *Eur Urol* 2017; **72**: 641.
- Shi MJ, Meng XY, Lamy P et al: APOBEC-mediated mutagenesis as a likely cause of FGFR3 S249C mutation over-representation in bladder cancer. *Eur Urol* 2019; **76**: 9.
- Pal SK, Ali SM, Elvin JA et al: Comparison of upper tract urothelial carcinoma and urothelial carcinoma of the bladder to reveal key differences in mutational profile and load. *J Clin Oncol*, suppl., 2016; **34**: 4522.
- Damrauer JS, Hoadley KA, Chism DD et al: Intrinsic subtypes of high-grade bladder cancer reflect the hallmarks of breast cancer biology. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014; **111**: 3110.
- Choi W, Porten S, Kim S et al: Identification of distinct basal and luminal subtypes of muscle-invasive bladder cancer with different sensitivities to frontline chemotherapy. *Cancer Cell* 2014; **25**: 152.
- Sjö Dahl G, Lauss M, Lövgren K et al: A molecular taxonomy for urothelial carcinoma. *Clin Cancer Res* 2012; **18**: 3377.
- Siefker-Radtke A and Curti B: Immunotherapy in metastatic urothelial carcinoma: focus on immune checkpoint inhibition. *Nat Rev Urol* 2018; **15**: 112.
- Loriot Y, Necchi A, Park SH et al: Erdafitinib in locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. *N Engl J Med* 2019; **381**: 338.

Acceda a los materiales para pacientes en español de la Urology Care Foundation.



Urology Care
FOUNDATION™
*The Official Foundation of the
American Urological Association*

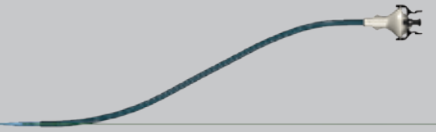
UrologyHealth.org/Espanol



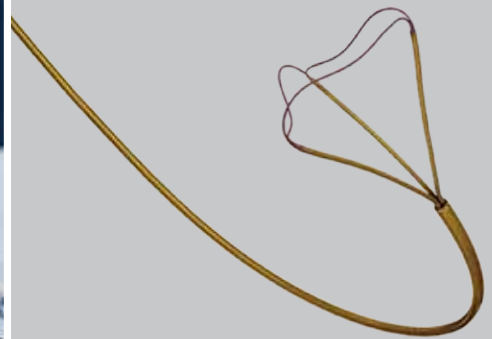
EXPANDAN VUESTROS HORIZONTES



Flexor® Parallel™
Rapid Release™ Ureteral
Access Sheath



NGage®
Nitinol Stone Extractor



Resonance®
Metallic Ureteral Stent

