



EDITORIAL



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

Este numero de AUA News será publicado apenas unos dias antes de la celebración del Congreso Anual de la Confederación Americana de Urología CAU/ Republica Dominicana que se llevara a cabo en el paradisiaco destino de Punta Cana del 30 de Octubre al 3 de Noviembre próximos.

Como te lo he estado informando en anteriores comunicaciones, este debe ser considerado el evento académico urológico mas importante del año en Latinoamérica. El programa definitivo lo puedes encontrar en las paginas de CAU www.caunet.org o del congreso www.caupuntacana2018.com. Mas de un año de intenso trabajo en

forma conjunta entre el Comité Organizador de este congreso encabezado por el Dr. Pablo Mateo y la Junta Directa de la Sociedad Dominicana de Urología junto con el Comité Ejecutivo de la CAU, nos permite presentar un congreso con una calidad científica indiscutible en donde se abordaran todos los tópicos de actualidad en las diferentes sub-especialidades de la Urología por un grupo aproximado de 100 Profesores de reconocida calidad internacional que participaran en distintas actividades que incluyen conferencias estado-del arte, debates, discusión sobre como manejar complicaciones en cirugía, 12 cursos instruccionales

cuidadosamente seleccionados, 3 simposios con almuerzo de trabajo, 9 simposios presentados por el mismo numero de Sociedades Nacionales integrantes de CAU, 3 simposios presentados por Oficinas y Grupos de Trabajo de CAU y, por supuesto, un muy interesante numero de trabajos libres en versiones de podio, posters electronicos y videos.

Complementado este programa científico, el comité organizador local del congreso ha preparado un increíble programa social que estará marcado por la alegría incansable de los amigos Dominicanos, en donde el requisito principal es "bailar y pasarla bien". Las playas de Punta

Cana completan el marco ideal para un congreso que no podrás olvidar fácilmente.

El registro anticipado tanto de Urólogos como de Industria participante han rebasado las expectativas iniciales, lo que garantiza desde ya el éxito del congreso.

Aun tienes tiempo, no lo pienses mas, te invito una vez mas a que te inscribas ya y te prepares para viajar a Punta Cana del 30 de Octubre al 3 de Noviembre para asistir a esta extraordinaria experiencia educativa y social en CAU/Republica Dominicana 2018. ♦

Las Computadoras Pueden Detectar el Cáncer de Próstata en Laminillas de Patología Digitalizadas



S. Larry Goldenberg, CM, OBC, MD



Guy Nir, PhD



Septimiu E. Salcudean, PhD

Vancouver, British Columbia, Canada

La inteligencia artificial (IA) es una terminología ampliamente utilizada para la imitación de la cognición humana por las computadoras. Alguna vez considerados fábulas de ciencia ficción, el aprendizaje en máquina y los algoritmos de aprendizaje profundo se han convertido en una realidad de la vida cotidiana, como lo demuestran coches de auto-conducción, buscadores personalizados, comunicación global desde un dispositivo portátil, la medicina de precisión, etc.

La combinación de Big Data y IA, referida por algunos como la cuarta

revolución industrial, está cambiando la radiología y la patología además de otras especialidades médicas.¹ Como urólogos, usuarios importantes de estos modos de imagen, es de vital importancia trabajar con nuestros colegas para desarrollar este campo y determinar su papel en el cuidado de nuestros pacientes.

En los últimos años, los avances tecnológicos en imágenes de laminillas completas y el procesamiento de imágenes, así como los aumentos en el poder computacional, han permitido a los investigadores proponer análisis

automático de imagen histopatológica para sistemas de diagnóstico asistido por computadora (DAC).^{2,3} Para optimizar aún más la precisión, reproducibilidad y rendimiento en el diagnóstico del cáncer en general, y del cáncer de próstata en particular, hipotetizamos que las computadoras podrían ser enseñadas a hacer diagnósticos histológicos correctos y quizás, un día, extraer características pronósticas que quizá no pueden ser vistas por el ojo humano o apreciadas por los lóbulos occipitales humanos en una laminilla digitalizada de patología.

Hemos desarrollado, entrenado y evaluado software para la clasificación automática cuantificada y estandarizada de cáncer de próstata en laminillas de histopatología para la detección y clasificación del cáncer. Utilizamos 7 de nuestros bloques de *microarreglos* tisulares (MAT) del centro de próstata de Vancouver, cada uno de los cuales contenía 160 muestras extraídas de 502 especímenes de prostatectomía radical (1,120 muestras en total).

Un subgrupo de 333 muestras digitalizadas fue seleccionado para

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

VOLUME 11 | ISSUE 10
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

Mensajes Para Llevar a Casa

▼ Continuación de la página 1

la anotación independiente (que diferenciaba benigno de maligno y que distinguían grados utilizando una codificación de color) por 6 patólogos mediante un interfaz de usuario que desarrollamos para *tableta* (app "PathMarker"). Los patólogos no tuvieron ninguna reunión de consenso anterior a la anotación para que el clasificador fuera expuesto a diferentes «doctrinas» de calificación, aumentando así su robustez cuando se aplicó a los conjuntos de datos adquiridos de otros centros.

Nuestro flujo de trabajo de procesamiento de tejidos y clasificación se ilustra en la figura 1.⁴ Cada una de las muestras de MAT anotadas se dividió en una cuadrícula de "parches" de tejido rectangular de 128 μm^2 con 64 μm de superposición a lo largo de cada eje. Cada parche fue procesado utilizando técnicas de procesamiento de imagen para extraer y etiquetar tipos de tejido y estructuras histológicas como glándulas y núcleos. Una gama de características histológicas que son deterministas en la identificación del cáncer de varios grados fue extraída y representada como una lista cuantitativa de números, también conocido como vectores de características.

Un clasificador es entrenado usando un algoritmo supervisado de aprendizaje de máquina que computa los límites de decisión (demostrados en curvas azules) que separan de forma óptima a los vectores de característica de las diversas clases (mostrados como círculos azules, verdes, púrpuras y amarillos) dados a él como ejemplos durante el proceso de entrenamiento (Fig. 1, c). Cuando lee un nuevo («no antes visto») bloque (círculos blancos), el clasificador capacitado puede clasificarlo automáticamente basándose en sus características de localización de vector con respecto a los límites de decisión.

Se ejecutó un proceso de validación cruzada de exclusión-de-uno para probar la capacidad del algoritmo para predecir correctamente la clase de muestra de un paciente. La

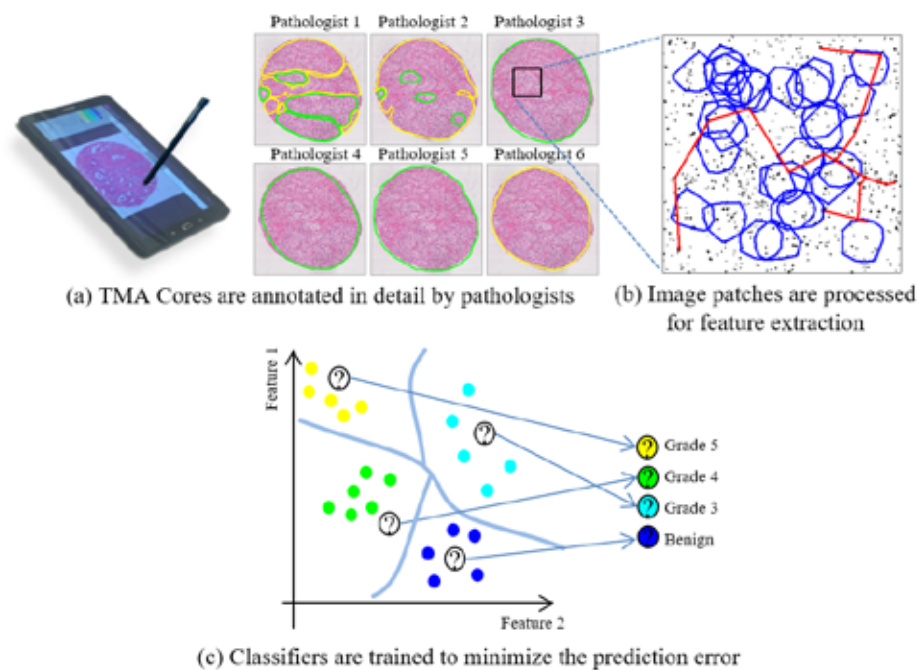


Figura 1. Flujo de trabajo en procesamiento de tejidos y clasificación.

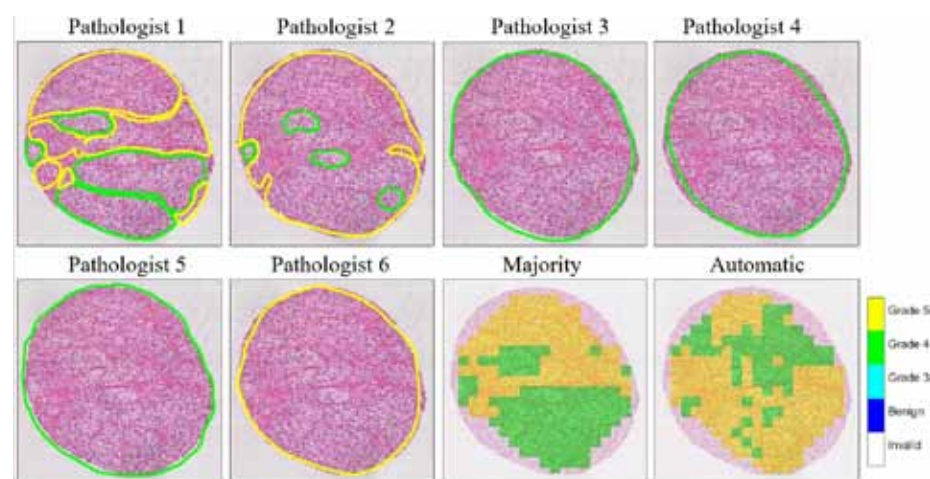


Figura 2. Ejemplo de los resultados de la clasificación MAT. Clasificador automático (abajo a la derecha) es capaz de identificar que el núcleo es casi totalmente maligno, y está en acuerdo moderado con el consenso mayoritario en relación con el mapeo de grado detallado.

figura 2 muestra un ejemplo de una muestra anotado por cada uno de los patólogos junto con una muestra etiquetada con el consenso de la mayoría y, a continuación, el mapa de etiquetado de la clasificación generada por computadora.

La clasificación manual por los patólogos en nuestro estudio tuvo una precisión media inter-observador, sensibilidad y especificidad de 97,2%, 98,4% y 86,2%, respectivamente, para detección de cáncer, y 78,8%, 79,2% y 79,3%, respectivamente, para determinar bajo versus alto grado. En comparación con el voto de la mayoría del etiquetado de los patólogos, la precisión, la sensibilidad y la especificidad de nuestra detección automática de cáncer con aprendizaje de máquina (benigno

versus cáncer) fue de 90,5%, 91,5% y 85,2%, respectivamente, y para la clasificación de cáncer de bajo versus alto grado, los valores fueron 79,2%, 79,2% y 79,1%, respectivamente.

En Resumen, la disponibilidad de *Big Data* y la creciente potencia de la computadora han permitido un cambio desde el pensamiento humano a algoritmos matemáticos capaces de interpretar grandes cantidades de información en milisegundos. Hemos desarrollado un método para procesar laminillas digitalizadas de histopatología, extrayendo características y entrenando a un clasificador para detectar y clasificar cáncer de próstata. El funcionamiento de nuestro clasificador y otros serán mejorados más a fondo teniendo

cada vez más muestras anotadas por más y más patólogos, de tal modo que aumente el número y la diversidad de muestras de entrenamiento y de características extraíbles.

Los siguientes pasos incluyen la aplicación de redes neuronales artificiales en un algoritmo sin supervisión que permitiría al ordenador ver cosas o patrones que no podemos ver y consolidar características histológicas clasificadas automáticamente con datos genómicos y desenlaces clínicos conocidos.

En última instancia, el objetivo de este trabajo no es reemplazar a los clínicos, sino aumentar y optimizar su flujo de trabajo. Una computadora puede escanear rápidamente a través de muchas Gigapíxeles de laminillas digitalizadas para pre-filtrar imágenes y marcar áreas potencialmente cancerosas, en efecto encontrando la aguja en el pajar.

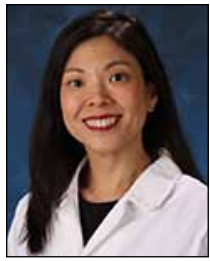
Sin embargo, en el futuro previsible, los humanos serán necesarios para interpretar los hallazgos del DAC, aconsejar sobre la necesidad de más pruebas diagnósticas e integrar toda esta información para guiar a sus colegas clínicos. Los seres humanos seguirán siendo una parte integral de la prestación del cuidado de la salud, mientras que la IA aumentará la eficiencia a través de una economía de escala, reducirá la carga de trabajo de los médicos y potencialmente servirá a partes del mundo en las que estos especialistas son escasos.

El Dr. Ladan Fazli preparó el MATs y *Prostate Cancer Canada* proporcionó financiamiento para el revisado por pares.

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

1. Litjens G, Kooi T, Bejnordi BE et al: A survey on deep learning in medical image analysis. *Med Image Anal* 2017; **42**: 60.
2. Madabhushi A and Lee G: Image analysis and machine learning in digital pathology: challenges and opportunities. *Med Image Anal* 2016; **33**: 170.
3. Jothi JA and Rajam VM: A survey on automated cancer diagnosis from histopathology images. *Artif Intell Rev* 2017; **48**: 31.
4. Nir G, Hor S, Fazli L et al: Automatic grading of prostate cancer in digitized histopathology images: learning from multiple experts. Unpublished data.

El Impacto de la Obesidad Durante la Vida en la Incontinencia Urinaria



Judy Choi, MD
Orange, California

Múltiples estudios han descrito el mayor riesgo de incontinencia urinaria (IU)

que ocurre con la obesidad, pero pocos han evaluado el impacto acumulativo de la obesidad a lo largo de la vida de la mujer en el riesgo de presentar IU. En una colaboración con el Departamento de Urología y Epidemiología de la Universidad de California, Irvine, incluyendo a Hoda Anton-Culver, Jenny Chang y Argrios Ziogas, evaluamos el papel del índice de masa corporal (IMC) crónico, en el desarrollo de IU.

Se reunieron los datos del Estudio Observacional de la Iniciativa para la Salud de las Mujeres (*Women's Health Initiative*, (WHI)), un estudio nacional a largo plazo e integral de salud. De 93,676 mujeres postmenopáusicas participantes entre los 50 y 79 años de edad, se incluyeron a 15,240 mujeres sin incontinencia al inicio del estudio en la población final. Fueron excluidas del estudio a aquellas con historia previa de incontinencia, apoplejías/ ataques isquémicos transitorios, diálisis, esclerosis múltiple o enfermedad de Parkinson.

Los métodos para evaluar el estatus de sobrepeso y obesidad han sido previamente descritos. El IMC obtenido de auto-reportes retrospectivos para las edades de 18, 35 y 50, junto con medidas de peso y altura tomadas durante el estudio, fue utilizado para crear una trayectoria del IMC para cada sujeto empleando modelos de crecimiento individuales. Los valores del IMC fueron pronosticados por consiguiente para cada participante por cada edad de los 18 años hasta el año tres de seguimiento. La duración del sobrepeso acumulado (índice de masa corporal 25 kg/m² o mayor) y la obesidad (índice de masa corporal 30kg/m² o mayor) fue calculada por sujeto.

Al final del periodo de los 3 años de estudio, se les preguntó a los participantes acerca de sus síntomas urinarios. Se utilizaron modelos

de regresión logística para evaluar la relación entre la duración de sobrepeso/ obesidad y el desarrollo de incontinencia urinaria durante el estudio. Los modelos finales de logística multivariada fueron ajustados para IU, IU de esfuerzo (IUE), IU de urgencia (IUU) e IU mixta (IUM), y ajustados para los factores de riesgo establecidos para IU y las covariables se asociaron significativamente con IU en el análisis univariado.

De las 15,240 mujeres, 4,568 (30.0%) desarrollaron IU durante el periodo de estudio. En general 1,917 (12.4%) de los sujetos reportaron IUE de nuevo inicio, 2,247 (14.7%) reportaron la aparición de IUU y 285 (1.9%) reportaron IUM (Tanto IUE como IUU). De acuerdo con estudios previos, la edad, raza, paridad, historia de histerectomía y ooforectomía, así como terapia hormonal, fueron variables asociadas significativamente con todos los tipos de IU en base al análisis univariado.

De las 15,240 participantes, 6,784 (44.5%) no tenían historia de sobrepeso/ obesidad y sirvieron como grupo control. En el análisis multivariado, la duración del sobrepeso y la obesidad se asoció significativamente con el desarrollo global de IU, IUE e IUU, con un incremento en la probabilidad a mayor duración de sobrepeso/ obesidad (OR 1.2-2.7, $p < 0.001$, ver figura).

Además, entre aquellos sujetos que reportaron la aparición de IU, aquellos con mayor duración de sobrepeso u obesidad reportaron tener significativamente episodios más frecuentes de IU, aquellos en categoría de obesidad reportaron frecuencia aún mayor en los episodios de IU comparados con aquellos en la categoría de sobrepeso ($p < 0.0001$). El grado de fugas urinarias empeoró significativamente en relación al mayor número de años de sobrepeso y el grado de limitación de actividades y molestias asociadas con la IU significativamente empeoraron en relación con el mayor número de años de sobrepeso/obesidad ($p < 0.0001$).

Para aquellos con un IMC en la categoría de obesidad (30.0 kg/m² o mayor) a la edad de 18 años, se presentó un aumento significativo

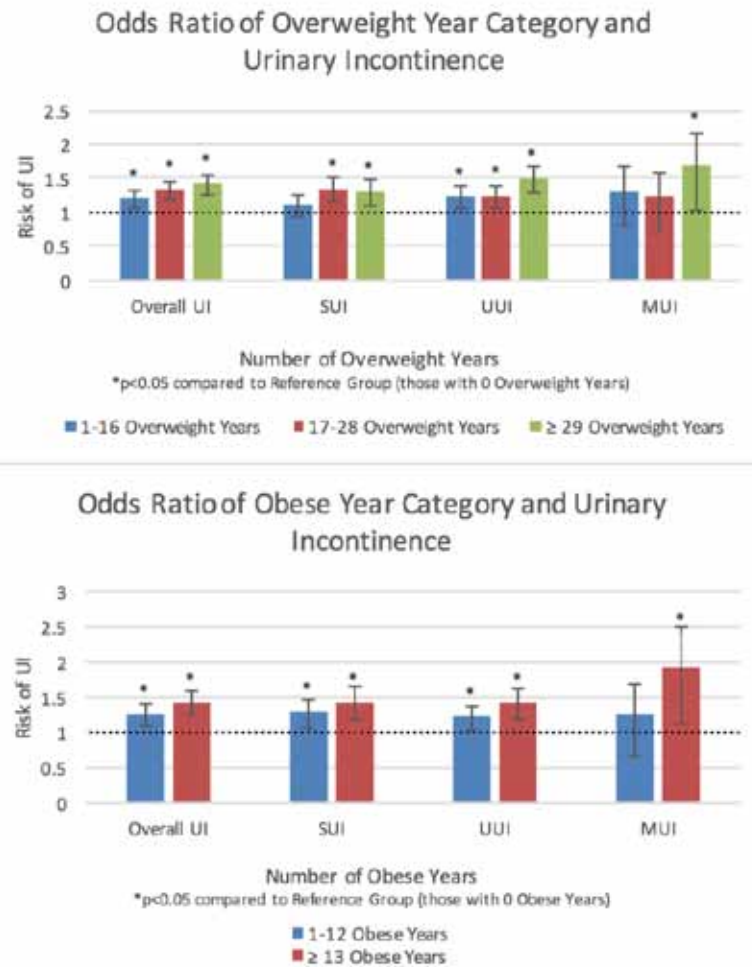


Figura.

el riesgo de inicio tardío de IU de todo tipo (OR 1.0-5.95, $p < 0.0001$), aunque el sobrepeso a la edad de 18 años no tuvo efecto estadístico de IU en años posteriores. Presentar sobrepeso u obesidad a la edad de 35 y 50 también confieren mayor riesgo de presentar IU e IUU más tarde en la vida, con un riesgo mayor en el grupo de obesidad ($p < 0.0001$).

Los cambios en el IMC a la edad de 18 a 50 años, también fueron evaluados y comparados con los índices de IU. Aquellas que ganaron peso de los 18 a los 50 años fueron estadísticamente más propensas a reportar mayor IU, IUE e IUU durante el periodo del estudio, así como los que permanecieron con sobrepeso ($p < 0.05$). Aquellos que perdieron peso de los 18 a los 50 años no tuvieron diferencia significativa en el desarrollo de IU.

El estatus de contar con el IMC incrementado de forma crónica, parece estar asociado con un riesgo elevado de incontinencia urinaria mas tarde en la vida, incluso luego de considerar otros factores de riesgo conocidos. Además, la severidad en los síntomas y molestias también parecen empeorar con una duración mayor en el estatus de mayor IMC.

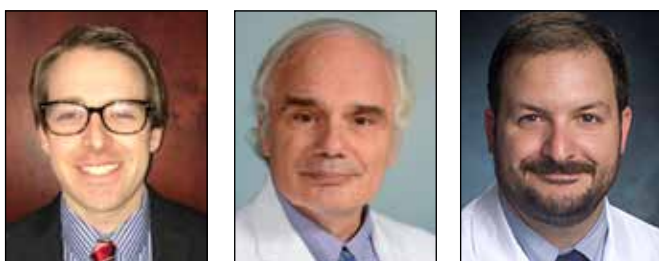
Los hallazgos de este estudio apoyan la necesidad de monitorear el estatus del IMC a edades tempranas para prevenir la IU y síntomas asociados mas tarde en la vida.

Premiado como mejor poster en la reunión AUA del presente año en San Francisco, California. ♦

El programa de Iniciativa de la Salud de las Mujeres (WHI por sus iniciales en inglés) es apoyado por el Instituto Nacional de Corazón, Pulmón y Sangre, Institutos Nacionales de Salud, el Departamento Estadounidense de Salud y Servicios Humanos por medio de los contratos HHSN268201600018C, HHSN268201600001C, HHSN268201600002C, HHSN268201600003C y HHSN268201600004C.

1. The Women's Health Initiative Study Group: Design of the Women's Health Initiative clinical trial and observational study. *Control Clin Trials* 1998; **19**: 61.
2. Abdullah A, Wolfe R, Mannan H et al: Epidemiologic merit of obese-years, the combination of degree and duration of obesity. *Am J Epidemiol* 2012; **176**: 99.
3. Arnold M, Jiang L, Stefanick ML et al: Duration of adulthood overweight, obesity, and cancer risk in the Women's Health Initiative: a longitudinal study from the United States. *PLoS Med* 2016; **13**: e1002081.

Obesidad y Síntesis de Oxalato Endógeno



Carter Boyd

Dean G. Assimos, MD

Kyle Wood, MD

Birmingham, Alabama

El oxalato es un componente importante del tipo más común de lito renal, oxalato del calcio. El oxalato es un producto final del metabolismo, así como un elemento ubicuo en la dieta humana. Las pequeñas elevaciones en niveles urinarios del oxalato pueden aumentar la formación de cristales de oxalato del calcio, de tal modo predisponen a un riesgo más alto urolitiasis.

Los niveles urinarios del oxalato son afectados por los componentes dietéticos y endógenos. Los alimentos comúnmente asociados con alto contenido de oxalato incluyen espinaca, chocolate, rábano, carambola y algunas variedades de nueces. La síntesis endógena del oxalato se cree ocurre sobre todo en el hígado, aunque las vías bioquímicas exactas sean mal comprendidas.¹

Los estudios epidemiológicos han demostrado un vínculo entre el aumento del peso y la urolitiasis.² Asimismo, hay asociaciones entre el aumento de peso y el aumento de la excreción urinaria de oxalato.³⁻⁸ La obesidad visceral y el hígado graso también han sido asociadas a un menor pH urinario.⁹

Durante las últimas décadas ha habido un aumento significativo en obesidad y enfermedad renal litiasica, afectando a más de 30% y 8,8% de la población, respectivamente.¹⁰⁻¹² El mecanismo a través del cual la obesidad aumenta el riesgo de la enfermedad renal litiasica por oxalato del calcio sigue siendo incierto. Por ejemplo, no se sabe si el elevado oxalato urinario observado con el aumento de peso es secundario a las condiciones dietéticas o a la síntesis endógena elevada.

Cuando la relación entre la excreción del oxalato y el índice

de masa corporal (IMC) fue examinada en 665 pacientes que asistían a nuestra clínica de litiasis y consumía dietas seleccionadas por si mismos, se observó una relación estadística significativa, ya que el IMC y el oxalato urinario fueron correlacionados positivamente (Fig. 1). De los 665 pacientes, 553 contaba con tomografía computarizada o ultrasonido abdominal. Una diagnóstico de hígado graso fue hecha en dichos estudios de imagenología en 119 de estos individuos. De interés, los formadores de piedra con hígado graso tenían excreción urinaria significativamente más alta de oxalato comparado con pacientes sin el hígado graso (42,55 contra 37,73 mg/día, $p < 0,009$).

Para discriminar entre las fuentes dietéticas y endógenas de oxalato utilizamos dietas controladas bajas en oxalato (30 mg) y examinamos la diferencia en la producción del oxalato en pacientes no formadores de litos con IMC que varían entre 20 y 40 kg/m². La dieta baja en oxalato anula el impacto de la dieta en el contenido urinario del oxalato y, así, proporciona una estimación de la síntesis endógena de oxalato. Los sujetos fueron sometidos a una dieta controlada de 3 días y las muestras de orina de 24 horas fueron recolectadas

en los 2 últimos días del período controlado de la dieta. Se observaron correlaciones significativas entre la excreción de oxalato urinario y el IMC, la circunferencia de la cintura y la relación cintura-cadera (Fig. 2).

La incidencia de obesidad y de enfermedad renal litiasica ha aumentado sustancialmente durante las últimas décadas. Proponemos que un elemento causal asociado al desarrollo de urolitiasis por oxalato del calcio en individuos obesos es una mayor síntesis endógena de oxalato. Esto se puede acentuar en individuos con hígado graso, una condición asociada a obesidad. Las estrategias futuras para reducir la síntesis endógena de oxalato en pacientes obesos pueden incluir una pérdida prudente de peso y quizás terapias novedosas para inhibir directamente las vías involucradas en este proceso.

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

1. Farinelli MP and Richardson KE: Oxalate synthesis from [¹⁴C]glycolate and [¹⁴C]glyoxylate in the hepatectomized rat. *Biochim Biophys Acta* 1983; **757**: 8.
2. Taylor EN, Stampfer MJ and Curhan GC: Obesity, weight gain, and the risk of kidney stones. *JAMA* 2005; **293**: 455.
3. Taylor EN and Curhan GC: Body size and

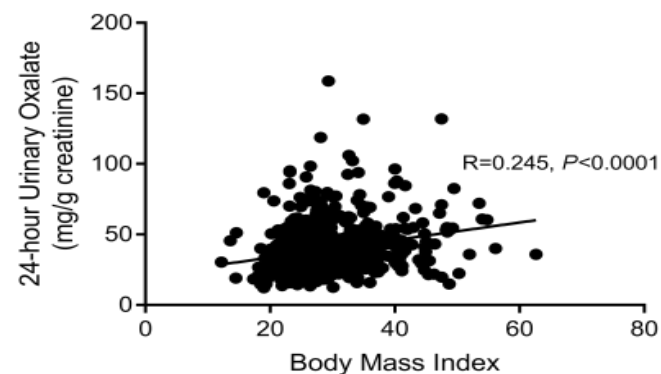


Figura 1. Asociación del IMC y de la excreción urinaria de oxalato de 24 horas entre 665 formadores de litos renales en la Universidad de Alabama en el hospital de Birmingham.

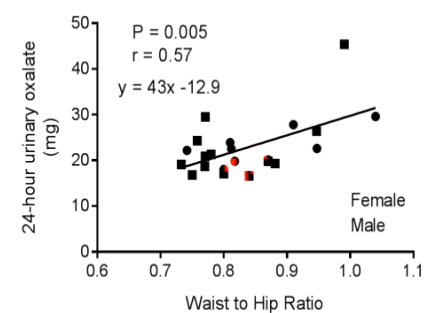
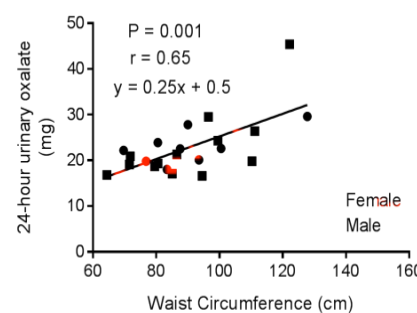
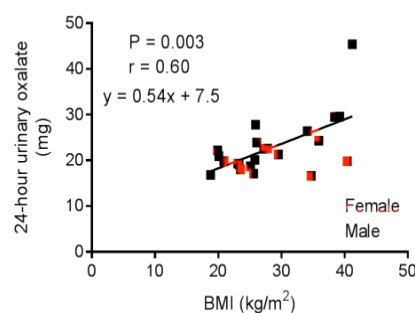


Figura 2. Correlaciones entre la excreción urinaria de oxalato y las mediciones comunes de obesidad.

24-hour urine composition. *Am J Kidney Dis* 2006; **48**: 905.

4. Powell CR, Stoller ML, Schwartz BF et al: Impact of body weight on urinary electrolytes in urinary stone formers. *Urology* 2000; **55**: 825.
5. Kim JH, Doo SW, Yang WJ et al: The relationship between urinary stone components and visceral adipose tissue using computed tomography-based fat delineation. *Urology* 2014; **84**: 27.
6. Eisner BH, Eisenberg ML and Stoller ML: Relationship between body mass index and quantitative 24-hour urine chemistries in patients with nephrolithiasis. *Urology* 2010; **75**: 1289.
7. Shavit L, Ferraro PM, Johri N et al: Effect of being overweight on urinary metabolic risk factors for kidney stone formation. *Nephrol Dial Transplant* 2015; **30**: 607.
8. Lemann J Jr, Pleuss JA, Worcester EM et al: Urinary oxalate excretion increases with body size and decreases with increasing dietary calcium intake among healthy adults. *Kidney Int* 1996; **49**: 200.
9. Patel ND, Ward RD, Calle J et al: Computerized tomography based diagnosis of visceral obesity and hepatic steatosis is associated with low urine pH. *J Urol* 2017; **198**: 1085.
10. Scales CD Jr, Smith AC, Hanley JM et al: Prevalence of kidney stones in the United States. *Eur Urol* 2012; **62**: 160.
11. Wang Y and Beydoun MA: The obesity epidemic in the United States—gender, age, socioeconomic, racial/ethnic, and geographic characteristics: a systematic review and meta-regression analysis. *Epidemiol Rev* 2007; **29**: 6.
12. Scales CD Jr, Tasian GE, Schwaderer AL et al: Urinary stone disease: advancing knowledge, patient care, and population health. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016; **11**: 1305.

Asociación Entre la Calidad Ambiental y la Estadío del Cáncer de Próstata en el Momento del Diagnóstico



David T. Greenwald, MD



Jyotsna S. Jagai, MS, MPH, PhD



Daniel M. Moreira, MS, MD



Michael R. Abern, MD

Chicago, Illinois

La carcinogénesis es una interacción compleja entre las mutaciones hereditarias en la línea germinal, así como los mutágenos exógenos, incluyendo las exposiciones ambientales. Los estudios en gemelos han estimado la heredabilidad del cáncer de próstata (CaP) entre el 42% y el 57%, y el resto es atribuido a la dieta, medicamentos, exposiciones ocupacionales y otros factores ambientales exógenos.¹

Las exposiciones asociadas con la CaP incluyen la dieta (por ejemplo, la dieta de estilo occidental asociada con la mayor prevalencia de CaP versus las dietas mediterráneas y asiáticas con una menor incidencia de CaP), la obesidad, las etiologías infecciosas como la gonorrea o la clamidia, las exposiciones hormonales incluidos los estrógenos, las deficiencias en luz ultravioleta y niveles séricos de vitamina D, o las exposiciones ocupacionales (incluidos los pesticidas, los bifenilos policlorados, los metales pesados como el cadmio,

los disolventes, los hidrocarburos aromáticos policíclicos y el agente naranja). Aunque estos hallazgos han vinculado exposiciones ambientales individuales con la carcinogénesis de la CaP, se sabe menos sobre el impacto ambiental acumulativo en las características del CaP.²

Para estudiar mejor esta relación la Agencia de Protección Ambiental de Estados Unidos creó el índice de calidad ambiental (ICA, EQI por sus siglas en Inglés). El ICA es una combinación a nivel de condados de exposiciones ambientales de 18 fuentes de datos, y fue creada por primera vez usando datos ambientales de 2000 a 2005 (Fig. 1). Es reportado como un valor total, y también se divide en los 5 dominios de aire (partículas, agentes contaminadores del aire), agua (toxinas en la precipitación, agentes contaminadores del agua), tierra (pesticidas), construcciones (tráfico, caminos, negocios) y sociodemográfica (renta, vacante, empleo). Un valor ICA más alto

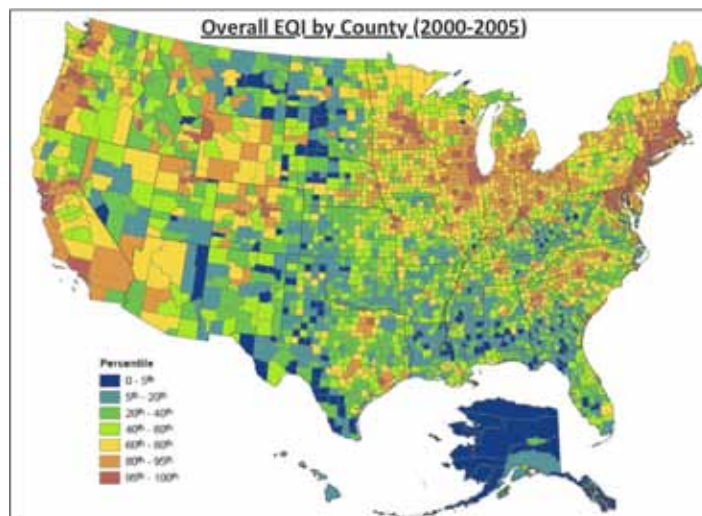


Figura 1. ICA global por condado.

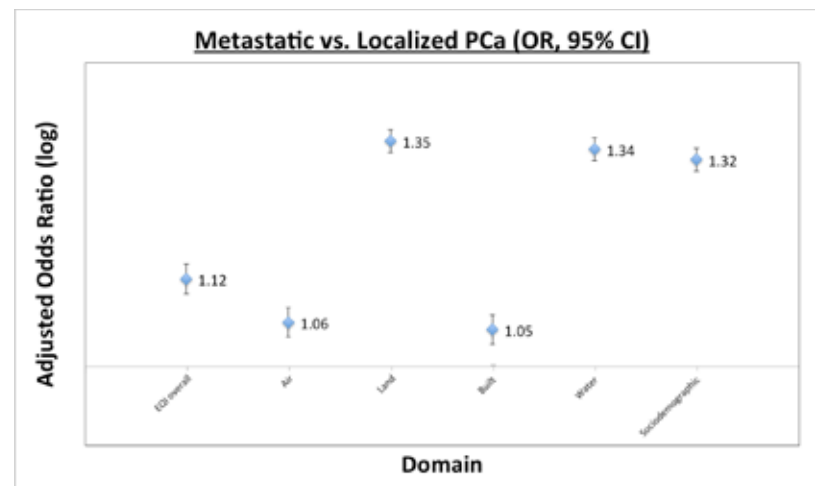


Figure 2. Razón de momios de CaP metastásico versus localizado (comparando quintil 5 vs 1).

indica una peor calidad ambiental.

Nuestros colaboradores anteriormente publicaron una correlación positiva entre la incidencia de cáncer ajustado por ICA y la edad, con las asociaciones más fuertes encontradas con CaP y el cáncer de mama.³ Dado que una gran proporción de CaP que se diagnostica en la era de tamizaje con el antígeno prostático específico es indolente, intentamos determinar si la peor calidad ambiental está asociada a la agresividad del CaP.⁴ El objetivo de este estudio fue determinar la asociación entre la calidad ambiental y el estadio de CaP en el momento del diagnóstico, que es fuertemente asociado con la mortalidad.⁵

Después de que el comité de investigación institucional consideró que este proyecto estaba exento, se encuestó al SEER 18 (Surveillance, Epidemiology and End Results) una base de datos de uso público (información de noviembre 2016) para identificar casos de CaP reportados entre 2010 y 2014. Este período fue elegido para permitir el tiempo de espera entre los datos de la exposición de ICA de 2000-2005 y la manifestación de la enfermedad. Los casos fueron combinados usando códigos del Condado al ICA, en general y a los 5 subdominios. La etapa del CaP al diagnóstico se definió con 1) etapa TNM (metastásico versus no) y 2) etapa de resumen del SEER (localizada versus regional o distante).

La prueba de Kruskal-Wallis fue utilizada para comparar valores medianos de ICA a través de categorías. Los modelos de regresión logística multivariada ajustados para la edad en el diagnóstico (años) y la raza reportada (blanco, negro, otro, desconocido) fueron utilizados para generar razón de momios (OR) con índices de confianza (IC) de 95% para probar asociaciones entre quintiles de ICA y etapa avanzada de

CaP al diagnóstico.

La cohorte del estudio incluyó 252,164 casos del CaP de 611 condados, de los cuales el 92% fueron localizados y el 8% metastásicos al diagnóstico. En los modelos de regresión ajustados, la edad avanzada (OR 1,055 por año, IC 1.053-1.057), raza negra (OR 1,305, IC 1.252-1.359) y ICA (OR 1,125, IC 1.068-1.184) se asociaron independientemente con CaP metastásico al diagnóstico. Además, todos los subdominios del ICA fueron asociados a la etapa avanzada del CaP (Fig. 2). Las asociaciones más fuertes se observaron en el agua, la tierra y los dominios sociodemográficas. Para estos dominios hubo un aumento en OR dependiente de dosis desde el más bajo de los quintiles a los más altos de ICA (Fig. 3).

Observamos una fuerte asociación positiva entre la ICA y la enfermedad avanzada de CaP al momento de diagnóstico. Estos hallazgos fomentan el argumento realizado por el estudio anterior de nuestros colaboradores, que identificó una mayor incidencia de cáncer de próstata donde el ICA es más alto o la calidad ambiental es inferior.³ Los hallazgos del estudio apoyan la afirmación de que la exposición a un peor ambiente se asocia significativamente a un CaP clínicamente peor.

Las limitaciones de este estudio incluyen una cronología confusa entre la exposición ambiental y la manifestación subsecuente de la enfermedad, que podría ser potencialmente muy larga en el CaP. Una limitación de la ICA es que representa el promedio de los datos ambientales en todo un condado. Algunos condados, especialmente áreas urbanas más grandes, tienen índices de calidad ambiental que varían ampliamente dentro de ese

Exposición ambiental y Etapa de cáncer de próstata

▼ Continuación de la página 5

mismo condado. También existe un potencial para los factores confusores, ya que existen asociaciones entre diferentes dominios, por ejemplo, los condados con peores factores sociodemográficos tienden a tener una peor calidad del aire y del agua.

A pesar de estas limitaciones este estudio es el primero a nuestro conocimiento para demostrar la asociación a nivel poblacional entre la peor calidad ambiental y una etapa avanzada de CaP al momento del diagnóstico. Este estudio presenta un método para cuantificar las asociaciones entre el medio ambiente

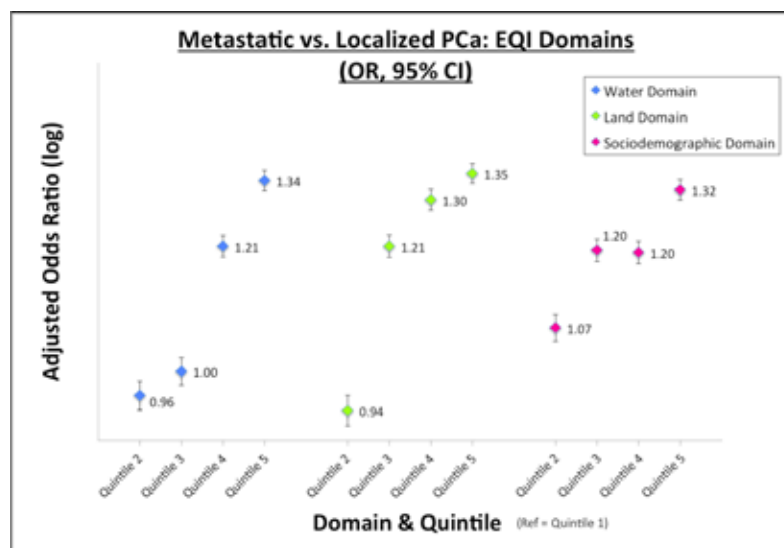


Figura 3. Razón de momios de CaP metastásico versus localizado (referencia = quintil)

y el cáncer. Las hipótesis que generan datos como estos pueden permitir investigaciones enfocadas e

intervenciones dirigidas hacia áreas con mala calidad ambiental.

Premiado como mejor póster en

el congreso de este año del AUA en San Francisco, California. ♦

- Mucci LA, Hjelmborg JB, Harris JR et al: Familial risk and heritability of cancer among twins in Nordic countries. *JAMA* 2016; **315**: 68.
- Loeb S, Peskoe SB, Joshu CE et al: Do environmental factors modify the genetic risk of prostate cancer? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2015; **24**: 213.
- Jagai JS, Messer LC, Rappazzo KM et al: County-level cumulative environmental quality associated with cancer incidence. *Cancer* 2017; **123**: 2901.
- Jahn JL, Giovannucci EL and Stampfer MJ: The high prevalence of undiagnosed prostate cancer at autopsy: implications for epidemiology and treatment of prostate cancer in the prostate-specific antigen-era. *Int J Cancer* 2015; **137**: 2795.
- Steele CB, Li J, Huang B et al: Prostate cancer survival in the United States by race and stage (2001-2009): findings from the CONCORD-2 study. *Cancer* 2017; **123**: 5160.

Resultados de la Vigilancia Activa en Cáncer de Próstata Localizado Gleason 3+4



Arveen A. Kalapara,
MBBS (Hons),
BMedSc (Hons)



Mark Frydenberg,
MBBS, FRACS

Melbourne, Australia

Introducción

La detección precisa de los pacientes con enfermedad de bajo grado es vital para el éxito de la vigilancia activa (VA) en cáncer de próstata. La seguridad de la VA en hombres con cáncer de próstata Gleason 6 esta bien establecida, con índices excelentes de supervivencia libre de cáncer específica y libre de metástasis en el seguimiento a largo plazo.^{1,2} Sin embargo, la evidencia al incluir a la enfermedad con Gleason 3+4=7 tiene resultados variados.

Los estudios retrospectivos que evalúan a los hombres elegibles para VA pero que fueron sometidos a prostatectomía radical (PR) muestran mayores índices de enfermedad desfavorable³ y enfermedad no confinada al órgano en hombres con Gleason 3+4=7, al compararlos con aquellos con Gleason 6. A la inversa, algunas cohortes retrospectivas y

prospectivas muestran resultados comparables en tumores Gleason 3+4 bien seleccionados.⁵ Comparamos los resultados quirúrgicos e índices de enfermedad desfavorable en hombres con cáncer de próstata Gleason 6 y 3+4=7 quienes experimentaron progresión durante la VA.

Métodos

Analizamos los datos de forma retrospectiva de hombres sometidos a prostatectomía radical tardía después de un periodo de VA entre 2001 y 2017. Los criterios de inclusión para la VA fue el Gleason 3+4=7 o menos, estadio clínico T2 o menos, antígeno prostático específico (APE) menor a 20ng/ml y menos del 50% de cilindros con cáncer en la biopsia. El protocolo de seguimiento consistió en la determinación de APE cada tres meses y una revisión clínica cada 6 meses. Los pacientes fueron sometidos a biopsias de repetición al primer año después del diagnóstico y cada 3 años posteriormente.

La indicación para detener la vigilancia fue la progresión patológica en las biopsias, incremento rápido del APE y la posibilidad progresión clínica, incluyendo estudios de imagen. También se suspendió la VA en base a la preferencia del paciente y al cambio a manejo expectante.

Los hombres sometidos a PR después de la vigilancia se dividieron en dos grupos. El Grupo A incluyó a aquellos que iniciaron la VA con Gleason 6 y fueron sometidos a PR

inmediatamente después e aumentar el Gleason o que permanecieron como Gleason 6. El Grupo B incluyó a los hombres con Gleason 3+4=7, o aquellos con Gleason 6 pero con progresión a Gleason 3+4=7 pero se mantuvieron en VA antes de la prostatectomía radical.

El resultado primario fue el índice de enfermedad desfavorable, definido como Gleason mayor a 4+3 o estadio pT3 en la prostatectomía. Los resultados secundarios fueron los índices de recurrencia bioquímica (RBQ), mortalidad cáncer específica y mortalidad global. La RBQ se definió como APE mayor a 0.2 ng/ml. Se emplearon las pruebas de Mann-Whitney y Exacta de Fischer para las comparaciones entre los hombres con Gleason 6 y 3+4=7, y entre aquellos en los grupos A y B.

Resultados

Se encontraron un total de 359 hombres en VA, con un promedio de seguimiento de 82.4 meses (95% CI 78.3-86.5). De estos, 286 iniciaron la VA con Gleason 6 y 124 (43.4%) de estos detuvieron la VA, 11 (3.9%) continuaron con manejo expectante en forma de observación. De estos 286 hombres, 113 (39.5%) cesaron la VA debido a progresión de la enfermedad, con un promedio de 34.7 meses (95% CI 29.1-40.3) en vigilancia. Un total de 109 (38.1%) de ellos se sometieron a tratamiento, con otros 4 (1.4%) que prefirieron adelantar el tratamiento radical.

Se incluyeron 73 pacientes en VA con Gleason 3+4=7. De estos, 48 (65.8%) detuvieron la VA, incluyendo 5 (6.9%) quienes cambiaron a observación. Los 43 restantes (58.9%) detuvieron la VA por progresión de la enfermedad luego de un promedio

de vigilancia de 22.6 meses (95% CI 17.1-28.0). Hubo 39 (53.4%) pacientes sometidos a tratamiento y 4 (5.5%) optaron por no recibir ningún tratamiento.

De manera significativa, una mayor cantidad de hombres incluidos con Gleason 3+4 (58.9%) detuvieron la vigilancia por progresión de la enfermedad al compararlos con los que iniciaron con Gleason 6 (39.5%). (p=0.004).

Se sometieron a PR 117 pacientes, incluyendo 77 del grupo A y 40 del grupo B (ver tabla). No hubo diferencia estadística entre los grupos en cuanto a promedio de edad (61.6 vs 63.0 años, p=0.320), APE al diagnóstico (6.6 vs 5.7 ng/ml, p=0.737), Densidad de APE (DAPE) (0.155 vs 0.127, p= 0.266) o el tiempo a progresión (27.8 vs 28.2 meses, p=0.856).

En total 23 hombres (29.9%) en el grupo A y 9 (22.5%) en el grupo B tuvieron Gleason 4+3 o más (p=0.513, ver figura). En el grupo A 30 hombres (39.0%) presentaron estadio pT3, incluyendo 28 (93.3%) hombres con pT3a y 2 (6.7%) con pT3b. En el grupo B, 16 (40%) hombres presentaron pT3, incluyendo 15 (93.8%) con pT3a y 1 (6.2%) con pT3b. No se encontró diferencia significativa en los índices de pT3 entre los grupos A (39%) y el grupo B (40%) (p=0.999).

La enfermedad desfavorable se presentó en 42 (54.5%) y 21 (52.5%) hombres en los grupos A y B, respectivamente (p=0.848). Los Índices de RBQ fueron equivalentes, grupo A (12 hombres, 15.6%) y B (6 hombres, 15%) (p=0.999) y en

▼ Continúa en la página 7

Vigilancia Activa en Cáncer de Próstata

▼ Continuación de la página 6

todos los casos fueron rescatados exitosamente excepto 2 (2.6%) en el grupo A, quienes presentaron enfermedad metastásica. La supervivencia específica de cáncer fue 100% en ambos grupos.

Estos hallazgos están limitados ya que provienen de un análisis retrospectivo y no aleatorizado. Además, el seguimiento es de corto a intermedio plazo, las diferencias entre los tumores con Gleason 6 y 3+4 en vigilancia podrían manifestarse más claramente con un seguimiento mayor.

Nuestros resultados muestran que los índices de RBQ y la supervivencia específica de cáncer son similares entre los pacientes con Gleason 6 y Gleason 3+4=7 que son sometidos a una PR después de un periodo de vigilancia activa. Este hallazgo apoya la inclusión de algunos pacientes bien seleccionados con Gleason 3+4 en programas de VA. Sin embargo, encontramos mayor índice de progresión a tratamiento entre

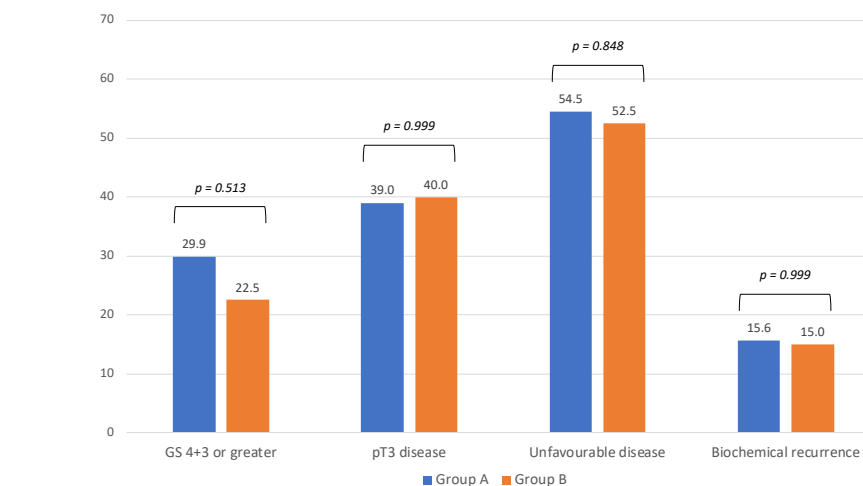


Figura. Comparación de la patología de la PR y los resultados postoperatorios entre los grupos A y B (%).

Tabla. Características de los Pacientes

	Promedio (95% CI)		Valor de p
	Grupo A	Grupo B	
Edad	61.6 (60.2–62.9)	63.0 (60.9–65.1)	0.320
APE al diagnóstico (ng/ml)	6.6 (5.6–7.6)	5.7 (5.1–6.4)	0.737
Densidad APE	0.155 (0.134–0.176)	0.127 (0.112–0.143)	0.266
Meses en progresar	27.8 (22.6–33.1)	28.2 (21.2–35.3)	0.856

aquellos hombres con Gleason 3+4 al inicio de la vigilancia activa, lo que sugiere una necesidad de estratificar mejor el riesgo de estos hombres con cáncer de riesgo intermedio en riesgo

intermedio favorable y no favorable.

Las modalidades de imagen emergentes como la resonancia magnética multiparamétrica, el PET/CT con antígeno específico

de membrana y los biomarcadores genómicos podrían mejorar la caracterización de los cánceres primarios de próstata, logrando así incrementar la utilidad de las herramientas para la estratificación clínica de riesgo actuales y mejorar la selección de hombres candidatos a vigilancia.

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

1. Klotz L, Vesprini D, Sethukavalan P et al: Long-term follow-up of a large active surveillance cohort of patients with prostate cancer. *J Clin Oncol* 2015; **33**: 272.
2. Tosoian JJ, Mamawala M, Epstein JI et al: Intermediate and longer-term outcomes from a prospective active-surveillance program for favorable-risk prostate cancer. *J Clin Oncol* 2015; **33**: 3379.
3. Wong LM, Tang V, Peters J et al: Feasibility for active surveillance in biopsy Gleason 3 + 4 prostate cancer: an Australian radical prostatectomy cohort. *BJU Int* 2016; **117**: 82.
4. Gearman DJ, Morlacco A, Chevillet JC et al: Comparison of pathological and oncologic outcomes of favorable risk Gleason score 3 + 4 and low risk Gleason score 6 prostate cancer: considerations for active surveillance. *J Urol* 2018; **199**: 1188.
5. Morlacco A, Chevillet JC, Rangel LJ et al: Adverse disease features in Gleason score 3 + 4 “favorable intermediate-risk” prostate cancer: implications for active surveillance. *Eur Urol* 2017; **72**: 442.

Radioterapia Externa y Radioterapia Externa Combinada vs Refuerzos de Braquiterapia de Baja Tasa de Dosis para Cáncer de Próstata Localizado

- | | | | |
|--|---|---|---|
| Daniel J. Lee, MD
Nashville, Tennessee | Daniel A. Barocas, MD, MPH
Nashville, Tennessee | Zhiguo Zhao, MS
Nashville, Tennessee | Li-Ching Huang, PhD
Nashville, Tennessee |
| Tatsuki Koyoma, PhD
Nashville, Tennessee | Matthew J. Resnick, MD, MPH
Nashville, Tennessee | Ralph Conwill, BE/ChE
Nashville, Tennessee | Dan McCollum
Nashville, Tennessee |
| Matthew R. Cooperberg, MD, MPH
San Francisco, California | Michael Goodman, MD, MPH
Atlanta, Georgia | Sheldon Greenfield, MD
Irvine, California | Ann S. Hamilton, PhD
Los Angeles, California |
| Mia Hashibe, PhD
Salt Lake City, Utah | Sherrie H. Kaplan, PhD, MPH
Irvine, California | Lisa E. Paddock, PhD, MPH
New Brunswick, New Jersey | Antoinette M. Stroup, PhD
New Brunswick, New Jersey |
| Xiao-Cheng Wu, MPH
New Orleans, Louisiana | David F. Penson, MD, MPH
Chair, AUA Science & Quality Council
Nashville, Tennessee | Karen E. Hoffman, MD, MHSc, MPH
Houston, Texas | |

Introducción

Los ensayos clínicos aleatorios demuestran que la radioterapia externa (RTE) con refuerzos de braquiterapia de baja tasa de dosis (RTE-BTD) mejora la supervivencia libre de progresión bioquímica en

comparación con la RTE sola para hombres con cáncer de próstata de riesgo intermedio y alto.¹⁻³ Sin embargo, la mejoría en el control bioquímico puede venir con el costo de un aumento de la toxicidad genitourinaria reportada por los

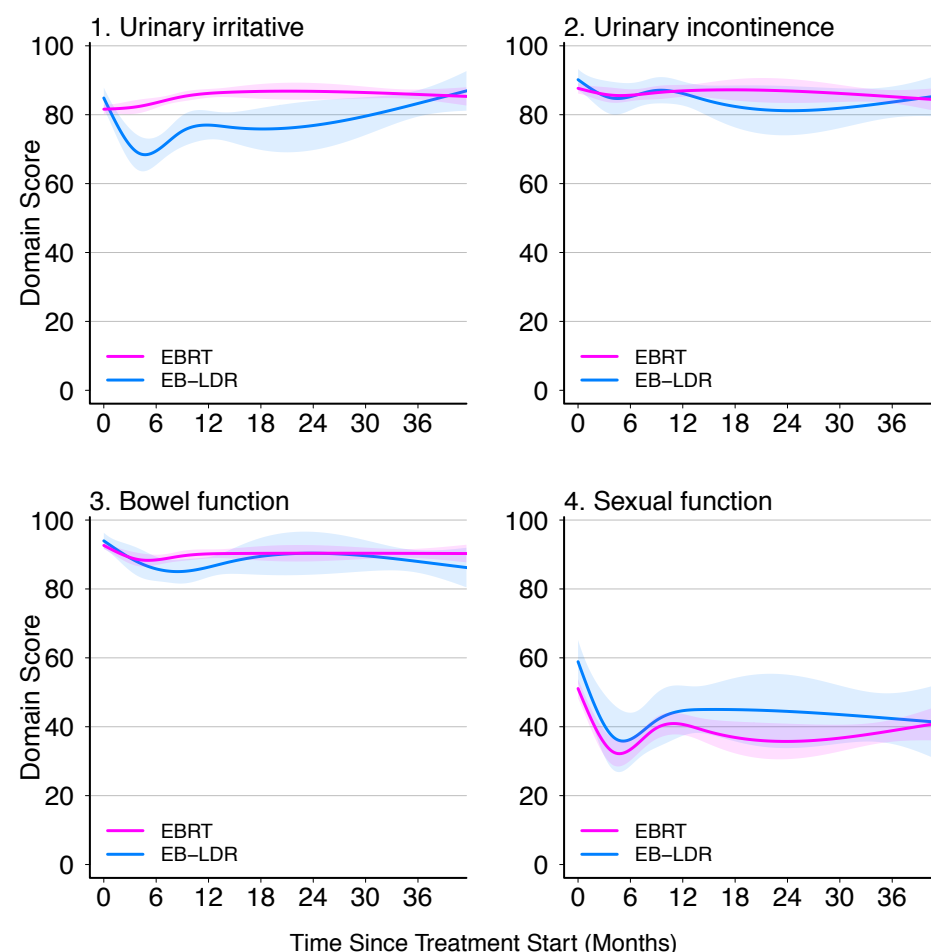


Figura. Función media específica de la enfermedad no ajustada con el tiempo reportada por hombres tratados con EBRT y EBLDR. El sombreado más ligero abarca 95% CI.

médicos tratantes.^{1,4,5}

La autoevaluación de los síntomas del paciente después de radioterapia para el cáncer de próstata puede diferir sustancialmente del juicio

reportado por su médico y no hay estudios comparativos con los

Radioterapia para el cáncer de próstata localizado

▼ Continuación de la página 7

Table 1. Comparison of urinary, bowel, sexual and hormonal domain scores between men treated with EB-LDR vs EBRT

Functional Domain	EB-LDR vs EBRT*								
	6 Mos		12 Mos		3 Yrs				
	Mean Score Difference (95% CI)†	p Value	Mean Score Difference (95% CI)†	p Value	Mean Score Difference (95% CI)†	p Value			
Urinary irritative	-14.4	(-19.1, -9.7)	<0.001	-12.9	(-17.7, -8.1)	<0.001	-4.7	(-9.1, -0.4)	0.034
Urinary incontinence	-2.9	(-7.1, 1.4)	0.184	-4.4	(-9.0, 0.1)	0.056	-0.1	(-4.8, 4.6)	0.961
Bowel function	-4.2	(-8.4, -0.0)	0.048	-5.8	(-9.5, -2.1)	0.002	-3	(-6.5, 0.4)	0.087
Sexual function	-5.1	(-11.9, 1.7)	0.142	-3.3	(-9.5, 2.9)	0.3	-3.7	(-10.2, 2.9)	0.275
Hormonal function	-0.3	(-3.9, 3.3)	0.872	-0.6	(-4.6, 3.4)	0.756	-1.4	(-5.7, 2.8)	0.506

*Reference group.

†Negative values indicate patient reported function is worse in the EB-LDR group. Positive values indicate function is better in the EB-LDR group. Mean difference adjusted for baseline function, patient characteristics, health status, tumor characteristics, psychosocial measures, administration of pelvic radiation, use of androgen deprivation therapy and study site.

resultados funcionales reportados por el paciente después de RTE-BTD.⁶⁻⁸ Por lo tanto, comparamos los resultados de función urinaria, intestinal y sexual después de RTE-BTD contra RTE entre los hombres incluidos en el estudio poblacional prospectivo CEASAR (*Comparative Effectiveness Analysis of Surgery and Radiation*).

Métodos

El estudio CEASAR incluyó a hombres menores de 80 años de edad con cáncer de próstata clínicamente localizado. Los detalles del diseño del estudio fueron descritos previamente.⁹ Las encuestas se completaron al inicio (al incluirse en el estudio), y a los 6, 12 y 36 meses después del registro. La función específica fue reportada por el paciente mediante la encuesta validada de 26 ítems *Expanded Prostate Index Composite* (EPIC).

Un total de 687 hombres cumplieron con los criterios de inclusión, y fueron tratados con radioterapia externa o con radioterapia externa combinada con braquiterapia. Los resultados primarios fueron las 5 puntuaciones funcionales del EPIC de acuerdo a los dominios de función irritativa urinaria, de incontinencia urinaria, de función intestinal, sexual y hormonal.¹⁰

Para el criterio de valoración primario se informaron las diferencias de puntuación media ajustadas (PMA) que se estimaron a partir de los modelos multivariados con un intervalo de confianza del 95%. La diferencia de importancia clínica mínima fue determinada por

umbrales previamente publicados y validados para cada dominio (5 puntos para la función urinaria irritativa, 6 puntos para la función de incontinencia urinaria, 4 puntos para la función intestinal, 12 puntos para función sexual y 4 puntos para la función hormonal.¹¹

Resultados

La función urinaria, intestinal y sexual después de RTE y de RTE-BTD se ilustra en la figura. Cuando se ajusta a la función basal y otras variables predictoras, los hombres que recibieron RTE-BTD reportaron puntuaciones menores de función irritativo urinario a los 6 meses, 12 meses y 3 años (tabla 1). Los hombres que recibieron RTE-BTD fueron más propensos a reportar un problema “moderado” o “grande” de disuria a los 6 meses, 1 año y 3 años (tabla 2).

Los hombres que recibieron RTE-BTD reportaron puntuaciones menores en la función intestinal a los 6 y 12 meses. Esta diferencia en la función intestinal desapareció a los 3 años. Sin embargo, los hombres con la función basal intestinal baja informaron una diferencia más grande en la función intestinal a 12 meses que se mantuvo hasta los 3 años.

No hubo diferencias significativas entre RTE y RTE-BTD en incontinencia urinaria, función sexual o los dominios de función hormonal a través de 3 años (tabla 1). La función sexual comparativa fue similar para aquellos con la función de basal baja contra alta. Un análisis de sensibilidad que excluía el uso de bloqueo hormonal mostró que la

función sexual también era similar entre los grupos de tratamiento.

Discusión

En este estudio prospectivo comparativo de efectividad, los hombres con cáncer de próstata localizado que recibieron RTE reforzada con braquiterapia BTD reportaron una peor función urinaria después del tratamiento que los hombres que recibieron RTE sola. El impacto de RTE-BTD en síntomas irritativos urinarios fue evidente 6 meses después del tratamiento y persiste a los 3 años, con mejora en los síntomas con el tiempo. Los pacientes tratados con RTE-BTD fueron más propensos a reportar un problema moderado o severo de frecuencia urinaria a los 12 meses y un problema moderado o severo de disuria por los 3 años que los que recibieron RTE. Los hombres tratados con RTE-BTD también tuvieron peor función intestinal a 6 meses y 1 año, pero esto se resolvió a los 3 años.

En nuestro estudio el impacto temprano y sostenido de RTE-BTD en la función urinaria reportada por el paciente comparada con RTE concuerda con informes publicados de mayores complicaciones urinarias después del tratamiento con RTE-BTD.¹²⁻¹⁴ En el ensayo aleatorizado *ASCENDE-RT* se encontró que la RTE combinado con refuerzo de braquiterapia BTD aumentó la supervivencia libre de progresión bioquímica en comparación con la RTE sola,¹ pero también aumentó el riesgo de complicaciones genitourinarias grado 3, incontinencia urinaria y la

necesidad de cateterización urinaria reportadas por el médico.^{4,5}

El uso de resultados validados reportados por pacientes en nuestro estudio proporciona información más detallada sobre los síntomas que experimentan los pacientes después del tratamiento. Específicamente, la frecuencia urinaria y la disuria son más probables en los hombres tratados con RTE-BTD. Los resultados reportados por el paciente son medidas proporcionadas directamente por el paciente sin interpretación por el clínico o el investigador y son a menudo más representativas de la perspectiva del paciente sobre la calidad de vida, los efectos del tratamiento y los valores relevantes para sus objetivos del tratamiento.¹⁵⁻¹⁸ La autoevaluación sintomática del paciente es crítica porque la percepción del paciente de los síntomas después del tratamiento de radiación del cáncer de próstata puede diferir sustancialmente del reportado por el médico.^{6,8}

Conclusión

En este estudio prospectivo comparativo de la efectividad en los hombres tratados por cáncer de próstata localizado, los que recibieron RTE-BTD reportaron una peor función intestinal a 1 año y una peor función irritativa urinaria durante 3 años en comparación con los hombres que recibieron monoterapia RTE. La ventaja bioquímica del control de RTE-BTD se debe discutir en el contexto del impacto potencial en la función urinaria e intestinal.

▼ Continúa en la página 9

Radioterapia para el cáncer de próstata localizado

▼ Continuación de la página 8

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

1. Morris WJ, Tyldesley S, Rodda S et al: Androgen Suppression Combined with Elective Nodal and Dose Escalated Radiation Therapy (the ASCENDE-RT Trial): an analysis of survival endpoints for a randomized trial comparing a low-dose-rate brachytherapy boost to a dose-escalated external beam boost for high- and intermediate-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017; **98**: 275.
2. Hoskin PJ, Rojas AM, Bownes PJ et al: Randomised trial of external beam radiotherapy alone or combined with high-dose-rate brachytherapy boost for localised prostate cancer. *Radiother Oncol* 2012; **103**: 217.
3. Sathya JR, Davis IR, Julian JA et al: Randomized trial comparing iridium implant plus external-beam radiation therapy with external-beam radiation therapy alone in node-negative locally advanced cancer of the prostate. *J Clin Oncol* 2005; **23**: 1192.
4. Rodda S, Tyldesley S, Morris WJ et al: ASCENDE-RT: an analysis of treatment-related morbidity for a randomized trial comparing a low-dose-rate brachytherapy boost with a dose-escalated external beam boost for high- and intermediate-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017; **98**: 286.
5. Rodda S, Morris WJ, Hamm J et al: ASCENDE-RT: an analysis of health-related quality of life for a randomized trial comparing low-dose-rate brachytherapy boost with dose-escalated external beam boost for high- and intermediate-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017; **98**: 581.
6. Watkins-Bruner D, Scott C, Lawton C et al: RTOG's first quality of life study—RTOG 90-20: a phase II trial of external beam radiation with etanidazole for locally advanced prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; **33**: 901.
7. Hoffman KE, Skinner H, Pugh TJ et al: Patient-reported urinary, bowel, and sexual function after hypofractionated intensity-modulated radiation therapy for prostate cancer: results from a randomized trial. *Am J Clin Oncol* 2018; **41**: 558.
8. Hoppe BS, Michalski JM, Mendenhall NP et al: Comparative effectiveness study of patient-reported outcomes after proton therapy or intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer. *Cancer* 2014; **120**: 1076.
9. Barocas DA, Chen V, Cooperberg M et al: Using a population-based observational cohort study to address difficult comparative effectiveness research questions: the CEASAR study. *J Comp Eff Res* 2013; **2**: 445.
10. Wei JT, Dunn RL, Litwin MS et al: Development and validation of the Expanded Prostate Cancer Index Composite (EPIC) for comprehensive assessment of health-related quality of life in men with prostate cancer. *Urology* 2000; **56**: 899.
11. Skolarus TA, Dunn RL, Sanda MG et al: Minimally important difference for the Expanded Prostate Cancer Index Composite Short Form. *Urology* 2015; **85**: 101.
12. Elliott SP, Meng MV, Elkin EP et al: Incidence of urethral stricture after primary treatment for prostate cancer: data from CaPSURE. *J Urol* 2007; **178**: 529.
13. Jarosek SL, Virnig BA, Chu H et al: Propensity-weighted long-term risk of urinary adverse events after prostate cancer surgery, radiation, or both. *Eur Urol* 2015; **67**: 273.

Table 2. Comparison of responses to individual questions regarding problems with function

	Frequency of Problem		ED-LDR vs EBRT*		
	EB-LDR (%)	EBRT (%)	OR	(95% CI)†	p Value
<i>Urinary function</i>					
Problem with urinary function:‡					
Baseline	7	12			
6 Mos	22	13	2.6	(1.2, 5.8)	0.015
1 Yr	15	10	3.6	(1.6, 8.1)	0.002
3 Yrs	13	10	1.8	(0.7, 4.7)	0.204
Problem with pain or burning on urination:‡					
Baseline	4	4			
6 Mos	22	5	5.2	(2.0, 13.8)	<0.001
1 Yr	17	3	16.9	(5.5, 51.4)	<0.001
3 Yrs	9	2	6.5	(1.9, 21.8)	0.002
Problem with needing to urinate frequently:‡					
Baseline	19	22			
6 Mos	31	18	2.6	(1.3, 5.0)	0.005
1 Yr	28	14	4.6	(2.4, 8.7)	<0.001
3 Yrs	17	14	1.5	(0.6, 3.3)	0.357
Problem with urinary leakage:‡					
Baseline	4	4			
6 Mos	3	6	0.6	(0.1, 2.4)	0.4
1 Yr	4	6	1	(0.4, 3.0)	0.949
3 Yrs	7	5	0.8	(0.2, 3.3)	0.741
Daily pad use:					
Baseline	2	3			
6 Mos	5	6	1.2	(0.4, 3.7)	0.708
1 Yr	8	6	2.6	(1.1, 6.2)	0.034
3 Yrs	10	8	1.9	(0.8, 4.6)	0.158
<i>Bowel function</i>					
Problem with bowel function:‡					
Baseline	3	4			
6 Mos	6	8	0.6	(0.2, 2)	0.405
1 Yr	4	8	0.9	(0.3, 2.3)	0.812
3 Yrs	8	6	1.2	(0.4, 3.8)	0.706
Problem with bowel urgency:‡					
Baseline	3	4			
6 Mos	10	8	1.5	(0.5, 4.5)	0.478
1 Yr	8	7	2.4	(0.8, 7.1)	0.125
3 Yrs	10	7	1.1	(0.3, 4.3)	0.853
<i>Sexual function</i>					
Problem with sexual function:‡					
Baseline	33	32			
6 Mos	40	38	1.5	(0.7, 2.8)	0.273
1 Yr	43	39	1.6	(0.8, 2.9)	0.179
3 Yrs	39	35	1.5	(0.8, 2.9)	0.242
Erections firm enough for intercourse:§					
Baseline	49	56			
6 Mos	66	72	0.9	(0.5, 1.6)	0.691
1 Yr	67	72	0.7	(0.4, 1.4)	0.296
3 Yrs	67	71	0.7	(0.4, 1.5)	0.409

*Reference group.

†OR greater than 1.0 indicates patient reported problem occurs more frequently in the EB-LDR group. Estimates adjusted for baseline function, patient characteristics, health status, tumor characteristics, psychosocial measures, administration of pelvic radiation, use of androgen deprivation therapy and study site.

‡Patient reported “moderate problem” or “big problem.”

§Patient reported no erections (“none”) or “not firm enough for intercourse.”

▼ Continúa en la página 11

Novedosa Aplicación para la Detección de Enfermedades de Transmisión Sexual con un chat de un programa de Inteligencia Artificial



Yoshitomo Kobori, MD, PhD



Hiroshi Okada, MD, PhD

Koshigaya, Japón

Los Investigadores de nuestro centro han estudiado la educación y el escrutinio médico utilizando el Internet de las Cosas en el área de urología. Estudiamos el análisis de semen con un teléfono inteligente para la detección de infertilidad masculina y presentamos nuestros resultados en el AUA2016. Este año, presentamos nuestro sistema de Chat de inteligencia artificial (IA) (Chatbot) para la detección de una infección de transmisión sexual (ITS)

En los últimos años, Japón ha enfrentado un serio brote de sífilis, aunque en general los casos de ETS han disminuido. El diagnóstico exacto de una ETS es necesario para determinar el uso adecuado de antibióticos, un tratamiento exitoso y la prevención contra la generación de bacterias resistentes a los antibióticos. Actualmente la gente debe de visitar una clínica o un centro hospitalario para ser diagnosticado de una ETS. Se realiza una consulta médica en la clínica, y luego es evaluado por el personal. Muchos individuos no se sienten cómodos con este procedimiento ya que lo encuentran vergonzoso.

Un chatbot de IA es un programa de computadora o inteligencia artificial que realiza una conversación por medio de métodos auditivos o de texto. Dichos programas son frecuentemente diseñados para simular el comportamiento humano como compañero de conversación. Los chatbots son utilizados normalmente en sistemas de diálogos con varios propósitos prácticos, como el servicio al cliente o adquisición de información.

Algunos chatbots emplean sistemas sofisticados con un lenguaje

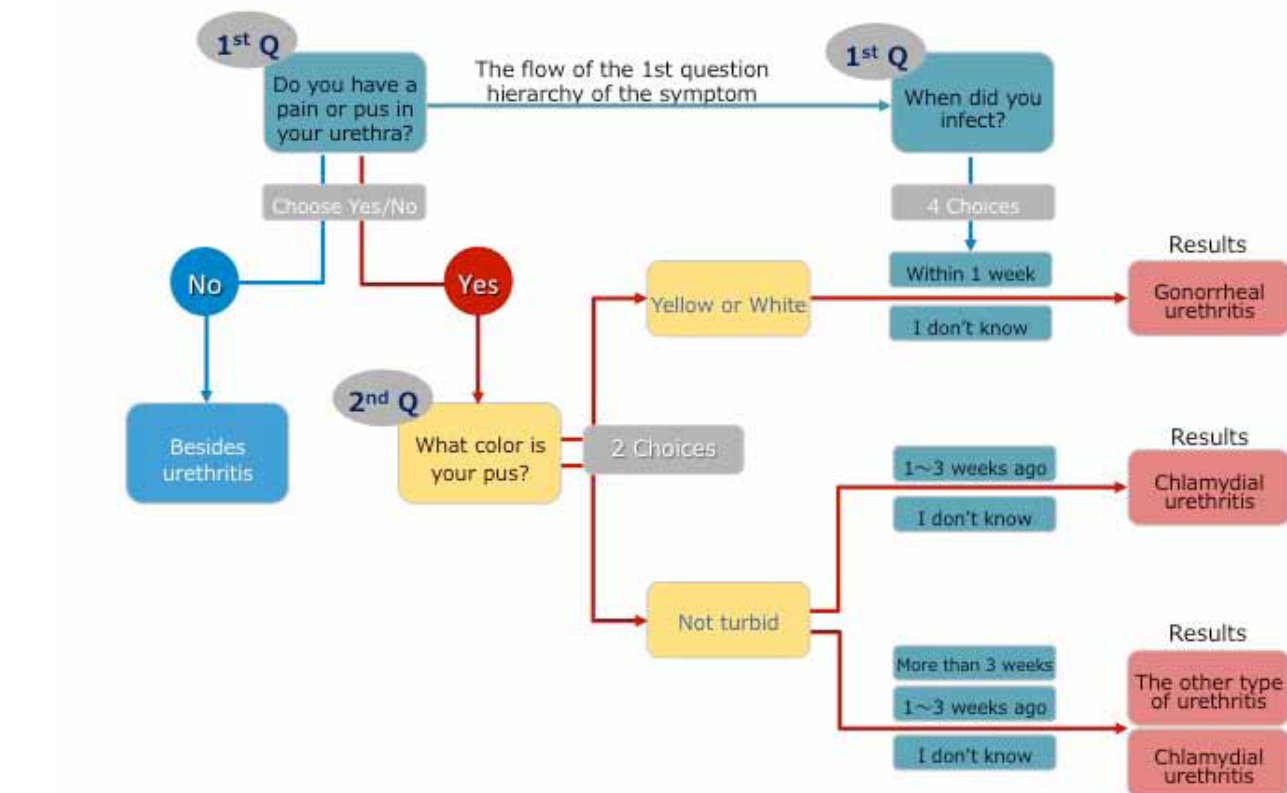


Figura 1. Algoritmo para el diagnóstico de urethritis

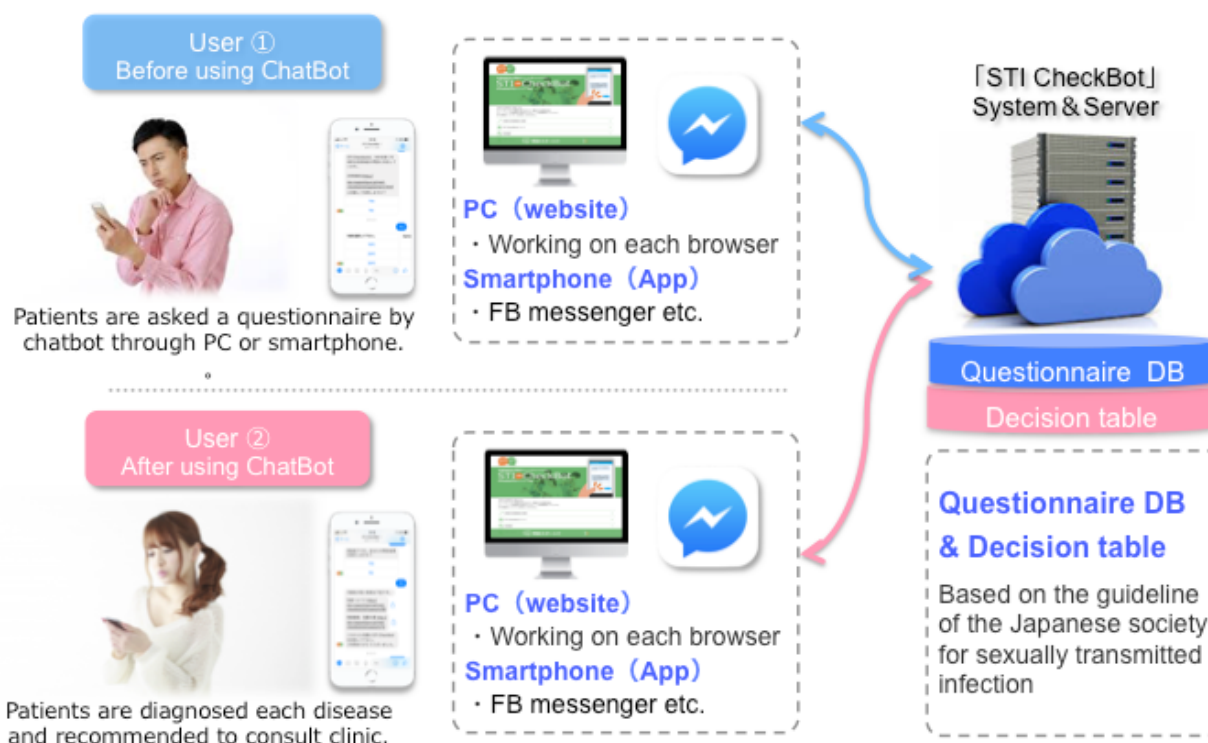


Figura 2. Sistema de Chatbot para diagnosticar ETS.

natural, pero muchos sistemas más simples escanean palabras claves dentro de la entrada de información, después extraen una respuesta con la mayor cantidad de palabras claves coincidentes, o el patrón de redacción con mayor similitud de una base de datos. Estos chatbots de IA han sido introducidos recientemente al campo de la medicina y nosotros

presentamos un novedoso sistema de chatbot para diagnosticar una ETS por medio de Internet utilizando un teléfono inteligente.

Construimos una base de datos con información, fotos y preguntas para diagnosticar ETS en hombres y mujeres, de acuerdo a las Guías Clínicas de la Sociedad Japonesa para las Infecciones de Transmisión

Sexual. Dicho sistema de chatbot fue creado con sistemas de auto respuesta en japonés e inglés abarcando un algoritmo constante en un servidor. Este programa fue diseñado para trabajar con aplicaciones de mensaje tales como el buscador de PC o el Messenger de Facebook (FB) (fig. 1).

HAS *Leído?*

Daniel Shoskes, MD
Cleveland, Ohio

Keller S, TschanF, Semmer NK et al: El ruido en el quirófano distrae a los integrantes del equipo quirúrgico. Estudio Observacional. World J Surg 2018; doi: 10.1007/s00268-018-4730-7.

El quirófano es el lugar donde hacemos nuestro trabajo más impactante, importante y potencialmente perjudicial. Se ha hecho mucho por mejorar los resultados mediante las listas de verificación de seguridad. Sin embargo, el impacto que tiene en los errores en las instituciones que ya son de alto rendimiento es debatible.

Un factor controlable que puede distraer en el quirófano es el ruido. Entre dichos ruidos están la alarma de fatiga, música, ruidos de maquinaria y discusiones en tono alto de temas no médicos entre algunos miembros del equipo.

En este estudio, los autores evaluaron los niveles de ruido durante 110 cirugías abdominales abiertas. Ellos observaron los niveles durante diferentes fases de la cirugía (al realizar la incisión, a la mitad de la cirugía y al cierre) y registraron la molestia que cada miembro del equipo auto-reportó. La contaminación acústica fue mayor a los niveles recomendados para realizar un trabajo de concentración. Al ajustar por la duración, tipo y grado de complejidad de la cirugía,

los segundos cirujanos (residentes/fellows) tuvieron mayor tendencia a distraerse cuando la contaminación de ruido fue alta en la parte media de la cirugía y los anestesiólogos tendieron a distraerse más cuando el ruido fue mayor durante la fase final de la cirugía (cierre). La concentración de los cirujanos principales y las enfermeras instrumentistas no se vio afectada por el nivel de ruido.

Este tema puede ser algo muy personal y delicado, algunos equipos quirúrgicos pueden estar más calmados y felices con música de Death metal a todo volumen y otros pueden distraerse por pequeñas charlas ociosas. Yo he mantenido una política de silencio durante la anastomosis vascular en un trasplante y cuando estoy utilizando un Doppler, pero incluso cuando hago esta petición de cordura no siempre soy el más querido por el resto del equipo. No deberíamos tolerar ruidos externos cuando estamos teniendo una discusión delicada con un paciente en la clínica, por lo que tampoco deberíamos distraernos mientras operamos.

Klotz L, Loblaw A, Sugar L et al: Estudio de Vigilancia Activa con Imagen de Resonancia Magnética (ASIST): resultados de un estudio prospectivo, aleatorizado y multicéntrico. Eur Urol 2018; doi: 10.1016/j.eururo.2018.06.025.

Continuamos refinando el papel que tiene la resonancia magnética de próstata (IRM) en la decisión de cuando y donde biopsiar una próstata de riesgo. Su adopción generalizada podría aumentar el

valor predictivo negativo y positivo en todas las poblaciones de pacientes.

En este estudio, hombres con cáncer de próstata Grupo 1 (Gleason 6 o menor) fueron aleatorizados a realizarse biopsia guiada con IRM vs biopsia sistemática y se evaluó la incidencia de aumento de grado. Un total de 271 hombres fueron aleatorizados y en el grupo de IRM el 61% presentaron una región de interés. El aumento de grado se observó en 36 de 132 (27%) de los hombres en la biopsia sistemática y en 42 de 127 (33%) hombres en el brazo de IRM ($p=0.3$). El aumento de grado se observó en 19 de 137 (14%) de los pacientes en el brazo de IRM solo con la biopsia dirigida (2 cilindros como mediana) comparada con 31 de 136 (23%) en el brazo de biopsia sistemática (12 cilindros como mediana, $p=0.09$).

Los autores concluyeron que el incorporar la IRM con biopsias dirigidas a las biopsias sistemáticas no aumenta significativamente el índice de aumento de grado al compararla con la biopsia sistémica sola. De manera importante, solo dos biopsias (cilindros) dirigidas resultaron en menor aumento de grado que las 12 biopsias (cilindros) sistemáticas ($p=0.09$). En hombres en vigilancia activa las biopsias dirigidas identificaron a la mayoría, pero no a todos los cánceres clínicamente significativos.

Debemos seguir siendo dirigidos por los datos conforme las nuevas tecnologías en imagen y estratificación de riesgo genético siguen compitiendo por el dinero para la atención a la salud y su inclusión en algoritmos de diagnóstico y tratamiento.

Estudio del Grupo de Trabajo de Besos entre Madre e Hijo (SMACK): Los besos maternos nos son efectivos para aliviar las heridas menores de la infancia: estudio ciego, controlado y aleatorizado. J Eval Clin Pract 2015; 21: 1244-1246.

Con el objetivo estar siempre basados en evidencia, debemos vigilar y asegurarnos de que todo lo que hacemos en nuestra práctica clínica sea realmente efectivo, no solo porque fue transmitido hacia nosotros por residentes superiores o por médicos del staff. En este estudio aleatorizado y controlado de 943 pares de madre e hijo, se comparó el efecto de los besos de mamá en una herida o lesión leve del bebé y se comparó con la no intervención o el beso falso (besos no maternos).

Al minuto 1 y 5 después de la lesión, no hubo ninguna diferencia en la incomodidad del bebé entre el beso materno y el falso, pero a ambos grupos les fue peor a los 5 minutos que en el grupo de no besar en absoluto. Los miembros del Grupo de Trabajo del Estudio de los Besos entre Madre e Hijo (SMACK) concluyeron que la práctica de que la madre bese al hijo después de una herida leve no esta apoyada por ninguna evidencia y recomendamos una moratoria en la práctica.

Preocuparse-estropearlo? Que otras actividades realizamos diariamente en nuestras obligaciones clínicas seguros en el conocimiento de que estamos ayudando a los pacientes, que son de hecho neutrales o inútiles? ¡No seamos tímidos cuando se trata de retar a los dogmas con investigación basada en evidencia! **u**

Inteligencia Artificial para el Diagnóstico de Enfermedades de Transmisión Sexual

▼ Continuación de la página 10

Cuando los pacientes responden algunas preguntas y/o escogen una imagen, el chatbot puede diagnosticar a un hombre con una ETS tal como uretritis gonocócica, clamidia, sífilis, condiloma acuminado, herpes simple y SIDA

entre otros. En pacientes mujeres el chatbot puede diagnosticar ETS tales como tricomonas y candidiasis vaginal. Además, puede diagnosticar enfermedades que no sean ETS, tales como tumores testiculares, orquitis, hidrocele y pápulas perladas de pene (fig. 2). Investigamos la eficiencia y facilidad de uso de este chatbot con 70 pacientes hombres que visitaron una clínica para tratar una ETS, y en términos de precisión la sensibilidad

fue de 72% y especificidad de 76%.

Un chatbot tiene gran potencial en la detección de ETS debido a que podemos utilizarlo en cualquier momento y lugar con un teléfono inteligente. Debido a su facilidad de uso y su accesibilidad, la aplicación puede apoyar a la examinación y educación con respecto a las ETS en casa, haciéndolo más conveniente y económico que la práctica actual. Además, los pacientes serán alentados

a visitar la clínica. Este sistema chatbot para diagnosticar ETS, otorga una solución sencilla para usuarios en general para examinar de manera rápida la posibilidad de una ETS por sí mismos. **◆**

Radioterapia para el cáncer de próstata localizado

▼ Continuación de la página 9

14. Kim S, Moore DF, Shih W et al: Severe genitourinary toxicity following radiation therapy for prostate cancer—how long does it last? J

Urol 2013; **189**: 116.

15. Patrick DL, Guyatt GH, and Acquadro C: Patient-reported outcomes. In: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, version 5.1.0. Edited by JPT Higgins and S Green. London: The Cochrane Collaboration 2011; chap. 17. Available at <http://handbook.cochrane.org>.

16. Staniszewska S, Jones N, Newburn M et al: User involvement in the development of a research bid: barriers, enablers and impacts. Health Expect 2007; **10**: 173.

17. Lindenmeyer A, Hearnshaw H, Sturt J et al: Assessment of the benefits of user involvement in health research from the Warwick Diabetes Care Research User Group: a qualitative

case study. Health Expect 2007; **10**: 268.

18. Steffens NM, Tucholka JL, Nabozny MJ et al: Engaging patients, health care professionals, and community members to improve preoperative decision making for older adults facing high-risk surgery. JAMA Surg 2016; **151**: 938.