



CAROS LEITORES



A *AUA News* é a revista oficial da American Urological Association (AUA) que visa informar o leitor com vários resumos de publicações científicas recentes e também comunicar com mensagens de “experts” internacionais. Este projeto internacional tem o apoio integral das duas sociedades, a AUA e a SBU assim como a liderança dos Drs. Sebastião Westphal e Antonio Carlos Pompeo.

Com o cancelamento inusitado do congresso anual da AUA devido ao COVID-19, não haverá o convívio

humano no maior encontro mundial da comunidade urológica. Como resultado não haverá cursos hands-on e tampouco as interações com a indústria (farmacêutica ou de instrumentos cirúrgicos) que são essenciais para o treinamento e desenvolvimento de novas técnicas para benefício dos nossos pacientes.

Por isso a *AUA News em Português* homenageia a Indústria Médica (com os logotipos) pelo importante apoio dado a formação do Urologista

Brasileiro.

Nesta edição histórica o leitor poderá usufruir dos resumos científicos atualizados e também das mensagens dos líderes da AUA durante a crise do COVID-19.

O corpo editorial brasileiro da *AUA News em Português*, assim como os urologistas tradutores especialistas membros da SBU está empenhada em trazer ao leitor uma via prática, segura e oficial de comunicação entre os leitores, a indústria e a comunidade

urológica internacional.

Como editor chefe desta revista espero que esta publicação contribua com o aprimoramento do conhecimento urológico de maneira informal e rápida.

E espero que na próxima edição estejamos celebrando a completa resolução desta crise. Estamos juntos nesta crise. ♦

— Fernando J. Kim, MD, MBA, FACS - Editor chefe da *AUA News em Português*



**John Denstedt MD
FRCSC FACS**
Secretário AUA

Como Secretário da AUA e Editor da *AUA NEWS* em inglês, é com prazer que escrevo esta coluna para a primeira edição da tradução em português da *AUA News*. Estou muito satisfeito com o lançamento desta publicação, que é apenas a segunda versão a ser traduzida. A outra é a versão em espanhol, que foi introduzida há vários anos.

Enquanto escrevo esta coluna, o mundo passa por um período de imenso desafio relacionado ao vírus Covid-19. Hospitais, práticas

cirúrgicas e vida familiar têm sido significativamente afetados de uma forma ou de outra. No início de março, a Associação Urológica Americana decidiu cancelar a reunião anual de 2020 marcada para maio em Washington DC., decisão difícil, mas necessária a ser tomada.

Os únicos cancelamentos de reuniões anteriores ocorreram durante as duas guerras mundiais. O desejo da AUA de proteger nossos membros, funcionários e a comunidade em geral nos levou a dar esse passo extraordinário. Para continuar nossos esforços para promover a educação e a pesquisa urológicas, grande parte do encontro anual deste ano será disponibilizada

de forma virtual, incluindo a maior parte da plenária, juntamente com posters e sessões de vídeo. Esperamos sua presença virtual!

Meu principal objetivo ao escrever nesta ocasião é celebrar a tremenda colaboração entre a Sociedade Brasileira de Urologia e a AUA. Esse intercâmbio bilateral aumentou significativamente em tamanho e escopo na última década. O número de membros internacionais da AUA no Brasil aumentou de 322 em 2008 para mais de 1,000 este ano! Os urologistas brasileiros representam hoje o segundo maior contingente de membros, além daqueles membros

▼ Continúa en la página 4



VOLUME 2 | ISSUE 1 PORTUGUESE EDITION

Corpo Editorial

Fernando J. Kim, MD, MBA, FACS
- Editor chefe da *AUA News em Português*.

Drs. Sebastiao J. Westphal, Antonio Lima Pompeo, Alfredo Canalini, Luis Otavio Torres, Luciano Favorito

Coordenador da Tradução

Dr. Marcelo Wroclawski

Corpo de Tradutores

Drs. Alexandre Pompeo, Daniel Zylbersztejn, Deusdedit Vieira Silva Neto, Fabio Vicentini, Felipe de Paula, Filemon A. Silva Casafus, Fransber Rondinelli, Gustavo Carvalho, Marcio Averbeck, Márcio Covas Moschovas, Paulo Eduardo Jarowsky, Pedro Gabrich, Regina Pacis Nascimento Coelho, Rodrigo Krebs, Wilson Busato Jr., Silvio Almeida, Luis Cesar Z. da Silva, Rodrigo Donalísio da Silva

CONFEDERAÇÃO AMERICANA DE UROLOGIA (CAU)

A minipercutânea é o novo padrão para a nefrolitotomia percutânea?



Jorge Gutierrez-Aceves, MD



Ilan Klein MD

Winston Salem, North Carolina

A nefrolitotomia percutânea (NLP) é o atual método de escolha para cálculos renais maiores que 2cm, e a alternativa de tratamento mais eficaz para cálculos maiores que 1cm no polo inferior. Embora a NLP resulte em altas taxas de pacientes livres de cálculos, trata-se de uma cirurgia invasiva com risco potencial de perda sanguínea, dor pós-operatória, infecções e maior permanência

hospitalar quando comparada à ureteroscopia e à litotripsia extracorpórea por ondas de choque (LEOC). Além disso, as taxas de complicações da NLP variam muito, oscilando de 15% a 83%.

Nos últimos anos, técnicas usadas para criar um sistema miniaturizado para o acesso percutâneo ganharam interesse. O conceito de nefrolitotomia minipercutânea (mNLP) surgiu na tentativa de diminuir a perda de sangue e a dor pós-operatória, encorajando também a alta precoce. Minimizar o tamanho do acesso percutâneo ao trato renal parece ser uma abordagem lógica

▼ Continúa en la página 2

CAU

▼ Continuação de la página 1

para a realização de cirurgias menos invasivas.

O calibre do acesso deve ser adaptado à anatomia intrarrenal do paciente. Precisamos considerar a melhor compatibilidade entre a anatomia calicial e o calibre do acesso. Um sistema intrarrenal dilatado pode acomodar um acesso percutâneo amplo, enquanto uma abordagem calibrosa em um sistema coletor estreito pode resultar em lacerações ou ruptura. Portanto, um pequeno acesso deve ser considerado para um sistema coletor estreito quando o volume de cálculo permitir.

O sangramento intra e pós-operatório é a complicação mais comum da NLP convencional, com taxas de transfusão variando de 2% a 23%, e taxas de transfusão sanguínea entre 4,9% e 7%. Existem evidências suficientes que sustentam o papel relevante do calibre do trajeto como fator predisponente ao risco de sangramento e, portanto, realizar o acesso renal miniaturizado é uma abordagem coerente para diminuir esse risco. O único benefício significativo do trajeto miniaturizado em relação ao convencional para a NLP é a diminuição de perda sanguínea e a redução ou ausência da necessidade de transfusão. Esses achados foram consistentes em todas as séries contemporâneas sobre mNLP.¹⁻³

A progressiva diminuição do calibre do trajeto percutâneo levou ao desenvolvimento de técnicas ainda menos invasivas. Os tamanhos dos acessos variam de 14Fr a 20Fr para mNLP, 11Fr a 13Fr para ultra-mNLP e 4.8Fr para micro-NLP.⁴ Em nossa opinião, o fator mais importante ao selecionar o tamanho do trajeto é o de criar um sistema de baixa pressão, mantendo pelo menos 3Fr a 4Fr entre a bainha de acesso e o nefroscópio para facilitar a drenagem contínua e reduzir o risco de alta pressão intrarrenal.

As atuais potenciais indicações para o mNLP incluem cálculos únicos em 1 cálice (particularmente no polo inferior, onde a deflexão do ureteroscópio flexível pode limitar o sucesso), cálculos em divertículos caliciais, vias percutâneas

complementares para NLP com múltiplos acessos, cálculos em pacientes pediátricos não elegíveis para LEOC ou cirurgia intrarrenal retrógrada, e inspeção inicial em pacientes com anatomia intrarrenal complexa antes da dilatação total do trajeto. No entanto, existe uma falta de consenso quanto ao tamanho do cálculo para o melhor resultado com a mNLP. Para cálculos renais menores do que 2cm, a taxa de pacientes livres de cálculos da mNLP é comparável à da NLP convencional. Em sua série, Kokov et al observaram que a NLP convencional e a mNLP foram eficazes na remoção de cálculos renais de até 3,5cm na sua maior dimensão, sem diferença no volume residual de cálculos, no uso de analgésicos pós-operatório ou no tempo cirúrgico, embora a perda de sangue tenha sido significativamente menor para os pacientes tratados com mNLP.⁵

Embora a principal vantagem da mNLP seja a diminuição do sangramento e da necessidade de transfusão de sangue, uma desvantagem dessa abordagem é o maior tempo cirúrgico.³ Atualmente, existem evidências convincentes de que o tempo cirúrgico prolongado é provavelmente o principal fator de risco para complicações infecciosas pós-operatórias e sepse. Em um

recente estudo prospectivo, o tempo cirúrgico superior a 100 minutos aumentou significativamente o risco de sepse pós-NLP.⁶ O tempo cirúrgico prolongado também pode aumentar o risco de fragmentos residuais não detectados. Muitos artigos enfatizam a importância e as implicações clínicas dos fragmentos residuais após diferentes tipos de procedimentos, com eliminação limitada dos fragmentos e maiores taxas de reintervenção. Portanto, o tratamento de cálculos grandes e complexos com mNLP pode potencialmente aumentar o risco de infecção e sepse no pós-operatório, bem como o número de reintervenções para cálculos residuais.

Então, quem é o paciente certo para a mNLP? Realizamos um estudo retrospectivo com 133 indivíduos para identificar o candidato ideal para a mNLP. O tamanho médio do cálculo foi 20±10,62 (variando de 6,9 a 39,4). Dos pacientes, 68 (51%) possuíam cálculo único e 65 (49%) possuíam cálculos em duas ou mais localizações, considerando rins e ureter superior. Em 24 horas da cirurgia, com base em tomografia computadorizada de baixa dose e fragmentos residuais de 0mm como ponto de corte, 57 pacientes (42,9%) estavam livres de cálculos. Em uma curva ROC, o volume de cálculo

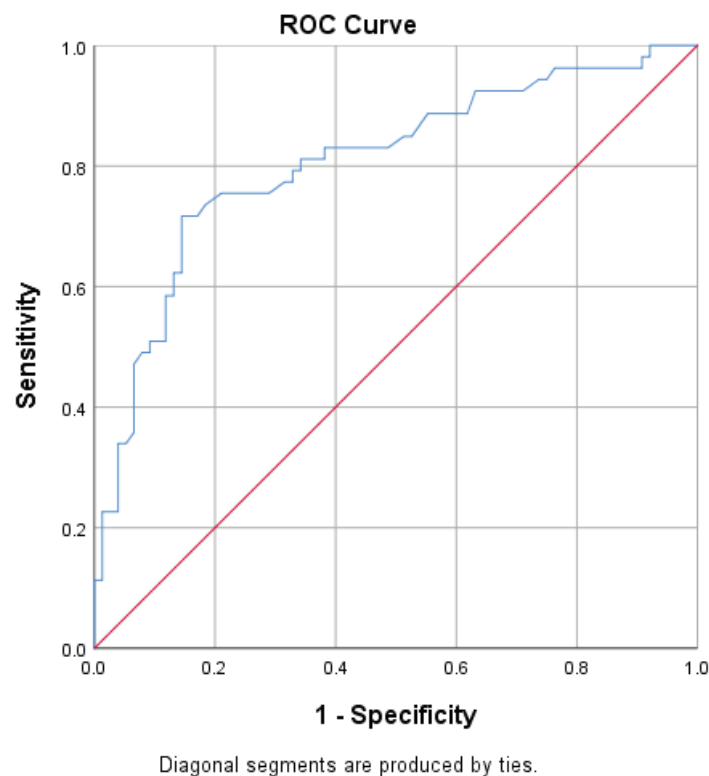


Figura. Curva ROC evidenciando que o volume de cálculo pré-operatório de 20,25mm resultou maior sensibilidade e especificidade combinadas para prever o paciente livre de cálculos.

no pré-operatório que implicou em maior sensibilidade e especificidade combinadas para prever o paciente livre de cálculos foi de 20,25mm (sensibilidade 0,62, especificidade 0,75, ver figura). Novamente considerando fragmentos residuais de 0mm como ponto de corte, 61,3% dos pacientes com cálculos menores que 20,25mm ficaram livres de cálculos, em comparação com 24,1% dos pacientes com pedras maiores. Pacientes com múltiplos cálculos apresentaram taxas significativamente mais altas de fragmentos residuais pós-operatórios ($X^2(2, N = 133) = 15,3, p < 0,01$). Não houve diferenças significativas nas taxas de pacientes livres de cálculos com base na idade, índice de massa corporal ou lateralidade.

A mNLP é um método eficaz para a remoção de cálculos renais, com risco reduzido de sangramento e transfusão pós-operatória. A mNLP prolonga o tempo cirúrgico e pode aumentar o risco de infecções pós-operatórias ao tratar cálculos complexos grandes. Os melhores resultados com a mNLP são obtidos em pacientes com pedras menores do que 20,25mm e com cálculos únicos, devido a maior chance de ficarem livres de cálculos e as menores taxas de reintervenção. ♦

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.

ESPAÇO DA EAU (Associação Européia de Urologia)

Questões Clinicamente Importantes no Manejo do Câncer de Próstata Localmente Avançado e Oligometastático



Alberto Briganti, MD,
PhD
Milão, Itália

Tradução para a língua portuguesa:
Gustavo Franco Carvalhal, MD,
PhD, Porto Alegre, Brasil

Recentemente, percebemos taxas crescentes de pacientes sendo diagnosticados com cânceres de próstata (CaP) localmente avançados e metastáticos.^{1,2} Esta tendência pode ser o resultado de melhores exames de imagem, mas também pode decorrer da redução da intensidade dos programas de rastreamento e detecção precoce do CaP. Apesar dos avanços no tratamento destes tumores mais avançados, várias questões permanecem sem respostas claras neste cenário. Dentre estas, tem-se dado maior atenção ao manejo dos linfonodos positivos.

Os linfonodos representam um dos principais sítios de metástases do CaP. As taxas de linfonodos clinicamente positivos ao diagnóstico (cN1) chegam a superar 10% em algumas séries.¹ No entanto, há poucos dados na literatura com relação ao melhor tratamento para estes pacientes.

Embora os resultados do estudo STAMPEDE, mostrando uma maior sobrevida em pacientes com doença oligometastática tratados com radioterapia (RT) possam ser uma evidência indireta de benefícios do tratamento local em homens com doença cN1,³ não existem estudos prospectivos, randomizados neste grupo de pacientes. Estes estudos objetivariam não apenas estabelecer o papel do tratamento do tumor primário, mas também definir qual a melhor estratégia multimodal para estes pacientes.

Os guidelines atuais sugerem que tanto a RT como a prostatectomia radical (PR) podem ser utilizadas em pacientes selecionados com doença cN1.⁴ Estas recomendações se baseiam principalmente em séries

retrospectivas, com todos os vieses possíveis. Contudo, analisados em conjunto estes estudos mostram invariavelmente um benefício de sobrevida com o tratamento local (RT ou PR).⁵

É possível, todavia, dada a heterogeneidade deste grupo de pacientes, que nem todos os homens com CaP cN1 *de novo* se beneficiem do tratamento do tumor primário. Homens com tumores com escores de Gleason mais baixos e com ≤ 2 linfonodos suspeitos na pelve demonstrados pela imagem convencional apresentaram melhores resultados após a cirurgia.⁶ Não sabemos, porém, se os tratamentos multimodais iniciados pela cirurgia ou pela radioterapia são similares em eficácia. Uma análise exploratória recente dos dados do estudo STAMPEDE chegou inclusive a avaliar o papel da RT em homens com linfonodos não-regionais positivos (M1a), mostrando uma melhor sobrevida livre de doença e melhor sobrevida geral.⁷

Apesar destes resultados deverem ser considerados como exploratórios, eles representam a primeira evidência prospectiva que apoia o tratamento do tumor primário na doença M1a isolada. Será que estes resultados obtidos com a radioterapia poderiam ser extrapolados para a cirurgia? Ainda não conhecemos a resposta. Além da erradicação do tumor primário, a RT pode agir através da modulação do sistema imunológico, um efeito ainda não descrito após a cirurgia.

Devemos reconhecer que quase todos os dados dos quais dispomos estão baseados em exames de imagem convencionais, que apresentam uma sensibilidade muito baixa para a detecção de linfonodos metastáticos. O valor adicional da tomografia computadorizada associada à tecnologia de emissão de pósitrons (PET-TC) neste cenário ainda está por ser demonstrado.

Dentre todos os homens diagnosticados com doença cN1 através da imagem convencional, aproximadamente 70% a 80% têm a confirmação através da patologia (pN1) quando submetidos à

linfadenectomia pélvica. As taxas de doença pN1 têm aumentado devido ao uso mais frequente da linfadenectomia pélvica estendida durante a PR. Entretanto, poucos dados são robustos o suficiente para guiar o urologista quanto ao melhor manejo pós-operatório destes pacientes.

Há várias condutas possíveis, desde a observação inicial em pacientes com PSA indetectável, radioterapia com ou sem terapia de deprivação androgênica (TDA), até TDA por toda a vida.⁴ Todas estas condutas são baseadas em estudos populacionais ou em séries retrospectivas de centros isolados, exceto pela TDA contínua por toda a vida, testada em um estudo prospectivo randomizado controlado pequeno e antigo.⁸

Infelizmente, praticamente todos os principais estudos sobre RT adjuvante ou de salvamento excluíram homens com doença pN1. Logo, o melhor momento da RT em doença pN1 ainda não está definido, o que denota uma necessidade de estudos clínicos neste cenário. De qualquer forma, é provável que o melhor tratamento multimodal seja aquele adaptado às características individuais de cada caso.

Além disso, uma proporção não desprezível de pacientes com CaP localmente avançado (com ou sem linfonodos positivos) apresenta PSA detectável após a cirurgia. Até o momento, não há nenhum estudo randomizado, controlado, sobre o melhor tratamento para estes pacientes. Os guidelines recomendam o uso precoce de PET/TC com PSMA ou com colina para selecionar potenciais candidatos para terapia direcionada a metástases (TDM).⁴

Enquanto um estudo de fase 2 mostrou benefícios da TDM guiada por PET/TC em homens com CaP oligo-recorrente numa mediana de 5 anos após o diagnóstico inicial,⁹ nenhum estudo randomizado avaliou o papel de tratamentos precoces em homens com doença persistente após a cirurgia (provavelmente não identificada quando do tratamento da doença primária). A RT de resgate

precoce ainda é a base do tratamento de alguns destes pacientes, principalmente aqueles que mais provavelmente apresentem doença persistente clinicamente significativa mas ainda sem acometimento sistêmico.¹⁰

Na presença de doença metastática *de novo* (na apresentação inicial) existem evidências de que a adição de RT em homens com doença metastática de baixo volume prolonga a sobrevida de pacientes tratados com TDA. Por enquanto, ainda não temos a definição exata de CaP oligometastático, e vários outros fatores ainda precisam ser elucidados. Como não há estudos de fase 3 prospectivos, randomizados, incluindo cirurgia como tratamento primário, ainda não sabemos se os efeitos benéficos da RT na doença oligometastática podem ser extrapolados para a PR. Em uma reunião de consenso recente, vários especialistas não recomendaram esta abordagem.¹¹

Adicionalmente, não se sabe se a TDM deve ser utilizada juntamente com o tratamento do tumor primário. Muitas vezes se procede ao uso de tratamentos ablativos de todas as lesões identificáveis, sem evidências na literatura que forneçam embasamento para isto. Os efeitos benéficos do tratamento local relatados no estudo STAMPEDE foram vistos apenas na RT prostática.³ No momento, há estudos que estão abordando estas questões.

Finalmente, a combinação ideal de tratamento local e sistêmico e quais pacientes que seriam os mais beneficiados com isto, ainda são indefinições. Provavelmente, avanços na imagem e na avaliação da biologia tumoral serão importantes para estas definições.

Em resumo, enquanto é fato que os tratamentos do CaP localmente avançado e metastático evoluíram, muitas questões importantes permanecem indefinidas. São necessários estudos clínicos prospectivos, randomizados (há muitos em andamento) para que lancemos alguma luz sobre estes aspectos cruciais. ♦

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.

ESPAÇO DA EAU

▼ Continuação de la página 3

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.
4. 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/>.

5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.

10. 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.
11. Gillissen 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.

Secretário AUA

▼ Continuação de la página 1

residentes nos EUA. Da mesma forma, a participação brasileira na Reunião Anual da AUA aumentou de 262 em 2006 para 734 no ano passado em Chicago. A Associação Urológica Americana agradece profundamente esse forte apoio e demonstração de amizade e colaboração. A base para essa tremenda cooperação internacional foi proporcionada pela visão e trabalho árduo do nosso Host Country Liaison (HCL), Dr. Fernando Kim, que tem trabalhado incansavelmente para desenvolver essa importante relação. Como resultado ambas as organizações e os pacientes que atendemos se beneficiaram tremendamente.

Gostaria também de reconhecer os esforços dos secretários anteriores da AUA, Drs. Robert Flanigan, Gopal Badlani e Manoj Monga, além dos funcionários da AUA International Programs Lori Agbonkhese e Ellen Molino. Sem sua dedicação, a cooperação não estaria onde está hoje. Da mesma forma, do lado brasileiro, a visão e o apoio de inúmeros líderes médicos tem ajudado a transformar a relação, incluindo os Drs. Antonio Carlos Lima Pompeo, Sebastião Westphal, Luiz Torres, Alfredo Canalini, Archimedes Nardoza, Carlos Corradi, e Aguinaldo Nardi, bem como muitos outros líderes críticos da SBU ao longo dos anos.

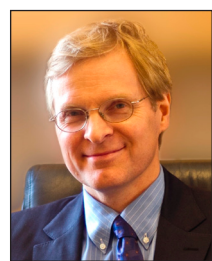
Existem inúmeros exemplos tangíveis dos benefícios para ambas as

organizações, incluindo o programa de intercâmbio acadêmico, a generosa inclusão de muitos docentes nacionais da AUA e programas conjuntos da SBU e do Congresso Paulista, curso de revisão e exame para residentes médicos Brasileiros, webinars, tradução de diretrizes clínicas da AUA, programa de residentes e esforços para aumentar o engajamento das mulheres em Urologia através da SBU e do grupo “Orquídeas”. Enquanto a reunião paulista deste ano está atrasada para novembro de 2020 devido à crise do Covid, a AUA está pronta para apoiar nossos colegas Brasileiros e participar com o mesmo entusiasmo que temos no passado. Ao longo do meu próximo mandato como Secretário da AUA, buscarei outras oportunidades

para engajar os urologistas brasileiros em nossas atividades da AUA, proporcional ao forte perfil que o Brasil tem na nossa organização. Finalmente, estou muito satisfeito que a AUA News em Português tenha sido lançado finalmente representando um outro meio para estreitar a nossa colaboração. Estamos abertos a toda e qualquer sugestão para melhorar esta publicação.

Ao concluir desejo a todos os meus amigos (todos os membros da SBU), saúde e bem-estar durante esses tempos difíceis e estou ansioso para vê-los em São Paulo ainda este ano. Obrigado! ♦

Como conduzir, sem sofrimento, a dor escrotal crônica



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

A dor escrotal crônica (DEC) é uma condição comum, porém pouco compreendida. Até 4,3% dos homens que procuram uma clínica de urologia por outros motivos podem sofrer de dor escrotal crônica¹. Apesar de sua alta prevalência, a condição permanece pouco compreendida, frustrando pacientes e médicos¹⁻⁴. Os pacientes muitas vezes procurarão vários médicos diferentes para seu tratamento.

Para complicar ainda mais essa situação, a DEC tem um impacto negativo significativo na qualidade de vida e no humor do paciente. Mais de 50% dos pacientes com DEC relatam limitações em suas atividades diárias, capacidade limitada para

trabalhar, atividade sexual reduzida e transtornos do humor (depressão)^{1,2,5}.

Como podemos esperar que um urologista conduza, sem sofrimento, a DEC quando a condição é pouco compreendida e muitos dos problemas fundamentais estão fora de nossas áreas de treinamento e especialização? Também sofremos com a falta de diretrizes bem aceitas para o tratamento desta patologia. Fazer parte de uma equipe multidisciplinar interessada em DEC é um dos meios mais eficazes para cuidar de homens com DEC e, ao mesmo tempo, reduzir o estresse para o urologista. Uma abordagem multidisciplinar permite que os pacientes recebam cuidados de qualidade e permite aos urologistas atuarem em sua área de especialização.

As contribuições dos urologistas para o gerenciamento da DEC são importantes. Estudos demonstraram que as causas identificáveis mais comuns de dor nas estruturas escrotais

são urológicas (tabela 1).

Os urologistas são frequentemente os primeiros especialistas a avaliar homens com DEC e existe um algoritmo simples para a avaliação diagnóstica (fig. 1)². Observe que a história e o exame físico são partes críticas da avaliação diagnóstica, enquanto os exames laboratoriais ou de diagnóstico por imagem não fazem parte de uma rotina de investigação para DEC.

A avaliação inicial geralmente identifica causas conhecidas de DEC e a necessidade de avaliação com profissionais de saúde mental ou especialistas em dor. O tratamento

de algumas condições específicas que causam DEC geralmente é bem-sucedido e está dentro dos conhecimentos do urologista.

Muitos homens terão DEC idiopática. Para esses homens, o manejo conservador e/ou clínico da DEC pode ser eficaz (fig. 2)². Para aqueles com sensibilidade focal no escroto, antibióticos empíricos e/ou terapias anti-inflamatórias podem ser usadas. Se essas abordagens falharem, agentes neuropáticos, como antidepressivos tricíclicos (ACTs), podem controlar a dor em quase

▼ Continúa en la página 5

Table 1. Etiologia da DEC

	%
Vasectomia	20.61
Trauma	12.21
Infecção	11.45
Herniorrafia prévia	4.58
Cisto de Epidídimo	1.52
Outras causas (hidrocelectomia, RTU próstata prévia, orquiectomia, nefrectomia do doador)	6.10
Não conhecidas	43.51

Como conduzir, sem sofrimento, a dor escrotal crônica

▼ Continuação de la página 4

dois terços dos homens (tabela 2). Os bloqueios dos nervos testiculares podem ser eficazes no alívio da dor a curto prazo.

Finalmente, terapias mais invasivas para o manejo da DEC podem ser eficazes, mas os pacientes devem ser orientados sobre os resultados esperados (tabela 3)². Para condições bem caracterizadas, como varicocele dolorosa ou cisto de epidídimo

doloroso, a cirurgia é geralmente bem-sucedida. A síndrome da dor pós-vasectomia pode ser tratada através da reversão da vasectomia com altas taxas de sucesso.

Outras cirurgias, como remoção do epidídimo ou orquiectomia também foram usados para o tratamento da DEC. Os procedimentos para denervação testicular sobre os nervos ilioinguinal e genitofemoral podem ser realizados de 2 formas: procedimentos de curta duração (bloqueios locais usando toxina botulínica, ablação

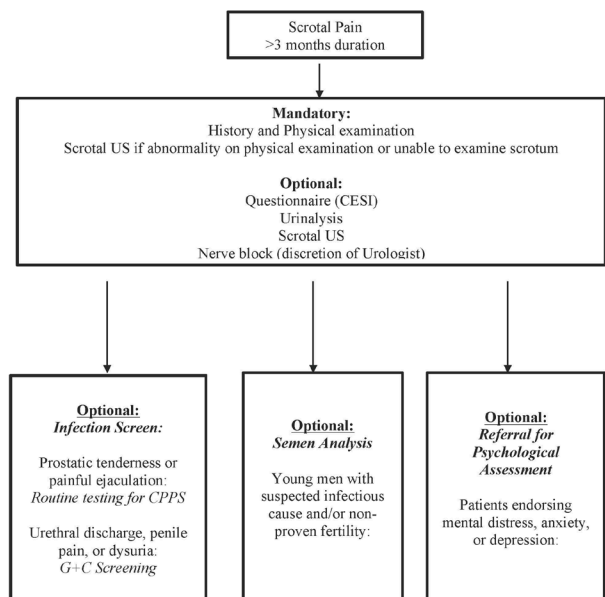


Figura 1. Diagnóstico Avaliação.² US, Ultrassom. CESI, Chronic Epididymitis Symptom Index. CPPS, chronic pelvic pain syndrome. G+C, Gonorreia e Clamídia.

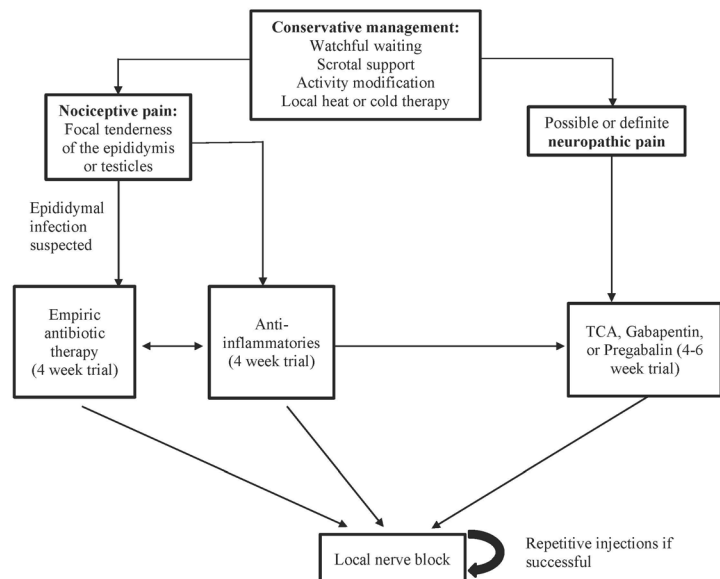


Figura 2. Tratamento Conservador e Medicamentoso da DEC.²

Table 2. DEC - Terapia medicamentosa e resultados²

Classe medicamentosa	Dose	Eficácia (%)	Efeitos colaterais (%)
Drogas Anti-inflamatória Não Esteroidal	Ibuprofeno 400-600mg de 6/6 horas Naproxeno 500mg de 12/12 horas	Não Conhecida	Dispepsia, úlcera gastroduodenal, insuficiência renal aguda (1-5)
Antibióticos	Levofloxacin 500mg 1 vez ao dia por 10 dias Se histórico de DST, ceftriaxona 250mg IM dose unica + doxaciclina 100mg 2 vezes ao dia por 10 dias	26-100	Levofloxacin - náusea (4-8), diarreia (2), cefaléia (1-2), tontura, eleva transaminases (2-3) Ceftriaxona - efeitos gastrointestinais (3.5), hipersensibilidade(3) Doxaciclina— diarreia, dor abdominal, fadiga
Gabapentina	300 mg Gabapentin by mouth daily, uptitrate by 300 mg/day up to max 1,800 mg/ day	61.5-75 - melhora de ao menos 50% dos sintomas	Sonolência, tontura, náusea, desconforto gastrointestinal
Ansiolíticos Tricíclicos	10 mg Nortriptyline by mouth 3 times/ day, uptitrate by 10 mg daily to max 150 mg/day	67- melhora de 50% ou mais dos sintomas	Sonolência, boca seca, tontura, insônia

Table 3. Procedimentos invasivos para DEC²

Intervenção	% Sucesso
Bloqueio do cordão com BOTOX	50 ou maior - resposta parcial ou completa em 3 meses de seguimento
Denervação com radio frequencia	56-100 - Resposta parcial ou completa em 3-6 meses de seguimento
Reversão de vasectomia por microcirurgia	50-100 - resposta completa
Epididimectomia	10-90 - resposta completa ou parcial
Tratamento cirurgico da Varicocele	80-100 - resposta completa ou parcial
Denervação microcirurgica do cordão espermático	71-96 - resposta completa ou parcial
Orquiectomia inguinal	20-75 - resposta completa ou parcial

por radiofrequência ou anestésicos injetáveis) ou procedimentos definitivos (desnervação microcirúrgica do cordão espermático).

Assim, existem algoritmos simples de diagnóstico e tratamento para ajudar os urologistas a conduzir o tratamento de homens com DEC. Espero que isso ajude a aliviar o sofrimento do urologista no tratamento da 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.

Um agradecimento especial a Russer pelo apoio pioneiro a AUA NEWS

Russer®

INDÚSTRIA MÉDICA

Mininefrocópio: Design exclusivo Russer

Permite trabalhar com camisas de até 12.5Fr, mantendo um canal de trabalho de 5.4Fr, sem se comprometer a irrigação e a imagem.

Por meio de uma pesquisa contínua com cirurgiões especialistas, a Russer desenvolveu um sistema Endoscópico inovador, com design exclusivo, para uma nova abordagem percutânea minimamente invasiva. Dando ênfase ao acesso, líticas e redução do tempo operatório; prevenindo complicações maiores. **Permite acesso do cálice para uma percutânea de multitrato** e um tratamento mais atraumático ao paciente.

USO PEDIÁTRICO E ADULTO

Destaca-se por sua dimensão reduzida. O aparelho pode ser

utilizado em adultos a nível percutâneo e vesical na fragmentação de cálculo e aplicação de toxina butolínica na bexiga. Em crianças: rim, ureter, bexiga e refluxo uretro vesical.

CANAL DE TRABALHO DIÂMETRO COM 5.4FR

O canal central de trabalho possibilita uma litotripsia com excelente posicionamento do probe do litotriptor ou fibra ótica de laser. O segundo canal excêntrico é para um manejo preciso do fio guia dentro da deflexão para a colocação antegrade de diferentes instrumentos.

"Agradeço muito a Russer pelo

excelente material de fabricação própria e pelo valor diferenciado de mercado." (Prof. Dr. João Luiz Amaro)

"O equipamento é realmente muito bom, o uso do Stopper com a fibra facilita muito para que esse não migre. Os acessórios ajudam muito." (Dr. Victor Augusto Leitão)

"Gostamos muito da mini percutânea, o seu fácil manuseio garantiu o sucesso no procedimento."

(Dr. Hamilton Akihisa Yamamoto)

"A mini percutânea Russer é excelente e todas as suas características permitiram que o equipamento atendesse perfeitamente todas as nossas necessidades." (Prof. Dr. Paulo Roberto Kawano)

Dr. Kawano

"Somos nós os médicos que desenhamos a tecnologia ideal para a medici-

na; e a RUSSEr através deste MININEFROSCOPIO interpreta nossas necessidades."

Dr. Edibert Melchert



JOHN DUCKETT *Memorial Lecture*

Efeitos Tardios do Tratamento da Criança com Câncer



Daniel M. Green, MD
Memphis, Tennessee

Pacientes pediátricos com câncer têm uma taxa de sobrevida em 5 anos muito melhorada, com aproximadamente 85% atingindo esse marco.¹ No entanto, os sobreviventes de cinco anos têm uma sobrevida a longo prazo inferior à dos respectivos irmãos ou à população dos EUA.

Sobreviventes adultos de câncer infantil têm um risco aumentado de morte em comparação com a população em geral. A taxa de mortalidade padronizada é de 13,2 (IC95% 12,5-14,0) para mulheres sobreviventes e 6,7 (IC95% 6,4-7,0) para homens.² A principal causa de morte nos primeiros 30 anos após o diagnóstico é o câncer original, mas após 30 anos de não-recorrência, causas não externas, como doença cardíaca, doença pulmonar e segundo tumor maligno, excedem a recorrência / progressão como a mais significativas causas básicas de morte.³

As neoplasias renais pediátricas e os tumores primários do testículo geralmente são tratados em protocolos multi-institucionais. Esses esquemas de tratamento podem incluir procedimentos cirúrgicos como orquiectomia, cistectomia, prostatectomia, nefrectomia e dissecação de linfonodos retroperiteais

que podem produzir efeitos tardios significativos. A radioterapia para a fossa renal, pelve e / ou pulmões pode prejudicar a fertilidade e a função pulmonar.

Finalmente, os agentes quimioterapêuticos usados em regimes curativos para essas neoplasias podem incluir doxorrubicina, ciclofosfamida, etoposide, cisplatina e bleomicina, que podem afetar as funções cardíaca, gonadal e pulmonar, além de poder prejudicar a audição e equilíbrio. A radioterapia e a quimioterapia podem causar neoplasias relacionadas ao tratamento.

A prevalência de eventos adversos à saúde de grau 3 a 5 é de 33,2% (IC95% 32,0-34,3) aos 20 anos pós-diagnóstico entre adultos que transpuseram os 5 anos de sobrevida ao câncer infantil.⁴ A taxa de risco para um desfecho adverso grave graus 3 a 5 é de 4,9 (IC 95% 4,3-5,5) entre aqueles com tumor de Wilms com 5 anos de sobrevida em comparação com um grupo de controle de irmãos.⁵

As taxas de risco para hipertensão (8,2, IC 95% 6,4-10,5), insuficiência cardíaca congestiva (23,6, IC 95% 10,8-51,5) e insuficiência renal (50,7, IC 95% 14,5- 177,4) aumentam entre os que atingiram 5 anos de sobrevida com Tumor de Wilms.⁵ Entre os participantes do Estudo Nacional do Tumor de Wilms, a incidência cumulativa de insuficiência cardíaca congestiva 20 anos após o diagnóstico foi de 4,4% nos que receberam

doxorrubicina como parte de sua terapia inicial e 17,4% entre os que receberam doxorrubicina por uma recidiva inicial ou subsequente. Sexo feminino, dose cumulativa de doxorrubicina e radioterapia no flanco esquerdo foram fatores de risco significativos para insuficiência cardíaca congestiva.⁶ Entre os pacientes tratados por rabdomyosarcoma da bexiga submetidos à cistectomia parcial, há relatos de que a maioria (73%) obtem função da bexiga normal.⁷ No entanto, não há estudo publicado de um grupo desses pacientes avaliados com a imagem e cistometria.

A fertilidade é prejudicada entre homens e mulheres adultos sobreviventes de câncer infantil, com maior risco de comprometimento com a exposição a doses cumulativas cada vez mais altas de agentes alquilantes.^{8,9} Homens que foram submetidos à dissecação retroperitoneal bilateral de linfonodos estão em risco de ejaculação retrógrada.

Sobreviventes do tumor de Wilms foram avaliados quanto a capacidade de gestação e suas complicações. As taxas de hipertensão que complicam a gravidez (CID 642), trabalho de parto precoce ou ameaçado (CID 644) e o mau posicionamento do feto (CID 652) aumentaram com o aumento da dose de radiação em pacientes do sexo feminino.¹⁰ As porcentagens de nascimentos com peso inferior a 2.500 g e nascidos com menos de 37 semanas de gestação também aumentaram com a dose da terapia de radiação. O risco de complicações na gravidez não foi aumentado entre os parceiros de sobreviventes do sexo masculino do tumor de Wilms.

Esses riscos para eventos adversos tardios apoiam recomendações para

a triagem a longo prazo direcionada a sobreviventes de câncer pediátrico, particularmente a triagem das funções cardiovascular, pulmonar e gonadal e a supervisão em clínicas obstétricas de alto risco de gestações de mulheres irradiadas. ♦

1. Howlander 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/.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.

Adicionando Terapia de Privação Androgênica à Radioterapia no Salvamento – A Terapia Combina é Melhor?



Adam S. Kibel, MD



Paul L. Nguyen, MD

Boston, Massachusetts

Deveríamos fazer uso da combinação de terapia de privação androgênica (TPA) e radioterapia (RT) nos homens com recidiva bioquímica após prostatectomia radical? Talvez não.

É fundamental para o tratamento do homem com câncer de próstata agressivo a integração das terapias multimodais. O melhor exemplo é a associação de RT com TPA para o tratamento primário da doença localizada de alto risco. No primeiro estudo que examinou este paradigma, Bolla et al randomizaram 415 homens, predominantemente com doença cT3 e T4, para radioterapia (70 Gy), associado ou não a 3 anos de goserrelina concomitante¹. Após 10 anos de seguimento, os homens no grupo da combinação apresentavam melhores resultados, incluindo sobrevida câncer-específica (69,6% vs 89,7%) e sobrevida global (39,8% vs 58,1%).

O benefício na sobrevida não se deve à TPA isolada. Warde et al demonstraram que a adição da radioterapia (65 a 69 Gy na próstata, 45 Gy nos linfonodos pélvicos) à TPA resultou em melhor sobrevida global (74% vs 66%, $p=0,033$) e câncer-específica (90% vs 79%, $p=0,0001$) em indivíduos de alto risco². Frente a forte evidência em relação à terapia combinada, não é de se surpreender que estudos randomizados tenham explorado a associação de TPA e RT no tratamento de resgate dos pacientes com elevação do antígeno prostático específico (PSA) após a prostatectomia radical.

No estudo RTOG 9601, Shipley et al avaliaram o impacto da adição

de 2 anos de 150 mg por dia de bicalutamida à RT de salvamento em homens com margem positiva ou pT3 à prostatectomia³. Observou-se redução da mortalidade relacionada ao câncer de próstata (5,8% vs 13,4%, $p<0,001$) e melhora da sobrevida global (76,3% vs 71,3%, $p<0,001$) após 12 anos, apesar da utilização do que muitos consideram uma TPA subótima.

No estudo GETUG-AFU 16, Carrie et al randomizaram 743 homens para RT ou RT com 6 meses de TPA convencional, com um agonista do hormônio liberador de gonadotrofina⁴. Apesar de seguimento mais curto que do estudo RTOG, identificou-se melhora na sobrevida livre de progressão (64% vs 49%), favorecendo a combinação de RT e TPA. A ausência de vantagem em relação à sobrevida tem sido atribuída ao seguimento mais curto. Uma atualização apresentada no Congresso anual da Sociedade Americana de Oncologia Clínica (ASCO) em 2019, com 9 anos de seguimento demonstrou uma melhora na sobrevida livre de metástase, mas não ainda na sobrevida global.

Entretanto, dados recentemente apresentados por Spratt et al no Congresso da Sociedade Americana de Radioterapia Oncológica (ASTRO) levantaram dúvidas quanto à terapia combinada⁵. No estudo RTOG 9601 o PSA pré-RT variava entre 0,2 e 4,0 ng/ml, com mais de 60% apresentando PSA acima de 0,5 ng/ml, nível acima daquele recomendado para RT de salvamento. Isto fez com que se questionasse se o benefício seria real no homem que estivesse recebendo RT de salvamento com um valor baixo de PSA.

Análises do subgrupo com PSA entre 0,2 e 1,5 ng/ml demonstraram não haver benefício, com uma sobrevida global após 12 anos de 76% em homens recebendo apenas RT, contra 77% em homens recebendo RT e TPA. Por outro lado, no subgrupo de indivíduos com PSA entre 1,6 e 4,0 ng/ml, houve evidente benefício em favor da terapia combinada, com sobrevida global em 12 anos de 49%

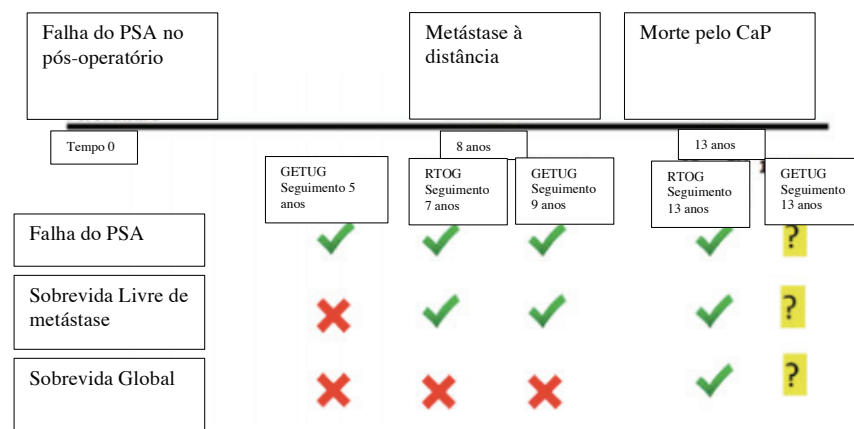


Figure.

em homens recebendo RT isolada e 74% no grupo da RT associada à TPA.

Como o tratamento precoce é fundamental para o sucesso da RT de resgate, preferencialmente com PSA na faixa entre 0,1 e 0,2 ng/ml, a terapia combinada aparentemente teria seu maior benefício numa população de pacientes que, na vigência de seguimento adequado e rápido referenciamento em caso de elevação do PSA, idealmente não deveria existir.

Além disso, a posologia de 150 mg de bicalutamida ao dia apresenta possíveis riscos. Pacientes com PSA entre 0,2 e 0,6 ng/ml apresentaram maior mortalidade por outras causas, que se acredita ser decorrente do risco 3 a 4,5 vezes maior de eventos cardíacos graves.

E quais os próximos passos? Inicialmente, devemos aguardar a maturação dos dados do estudo GETUG-AFU 16. Claramente, as altas doses de bicalutamida utilizadas no RTOG 9601 não são o padrão de TPA empregada nos EUA e não deveria ser utilizada neste cenário. Os resultados do RTOG 9601 não devem ser extrapolados para outras formas de TPA até que os dados do GETUG-AFU 16 fiquem maduros. É possível que TPA padrão associada à RT se prove superior após seguimento mais longo (veja figura). Agonistas do hormônio liberador da gonadotrofina apresentam menos efeitos colaterais cardíacos e suprimem a testosterona de forma mais eficiente. Além disso, como o gatilho para indicação da RT de salvamento foi mais precoce no estudo GETUG, com mediana de PSA de 0,3 ng/ml, os resultados

podem refletir melhor o tratamento padrão de 2020.

O segundo passo consiste em adotar uma abordagem baseada na estratificação de risco para indicação da associação de RT e TPA no resgate pós prostatectomia. TPA em conjunto com a RT deve ser considerada naqueles com cânceres de maior grau e, dessa forma, com maior risco de doença micrometastática. Avaliação do risco através do Decipher[®] pode identificar casos em que a radioterapia de salvamento como monoterapia teria maiores chances de falha e, conseqüentemente, beneficiar-se-iam da adição da TPA. Estas estratégias de estratificação de risco serão avaliadas nos estudos randomizados da próxima geração. ♦

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 Uroteliais do Trato Urinário Superior e Inferior – Família ou Amigos?

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

Cânceres uroteliais do trato superior (UTUCs) constituem 10% dos carcinomas uroteliais (UCs). Geralmente se apresentam em estágios mais avançados e estão associados com pior resultado clínico que o carcinoma urotelial da bexiga (UCB) (ver Apêndice).¹⁻⁴

O estudo Atlas do Genoma do Câncer (TCGA) classificou a UCB em 5 subtipos moleculares (papilar luminal, infiltrado luminal, luminal, basal/escamoso, neuronal).⁵ No entanto, não incluiu UTUC. Além disso, nossa compreensão do meio imunológico da UTUC é incompleta. Uma questão crítica é se a localização anatômica do carcinoma urotelial pode resultar em 2 doenças diferentes no nível molecular (fig. 1). Em outras palavras, o UTUC pode ser posicionado dentro do *continuum* do carcinoma urotelial ou é uma doença própria?

Para responder a essa pergunta, analisamos os dados de sequenciamento total de exoma e do RNA (RNAseq) de tumores UTUC de alto grau de pacientes da Weill Cornell Medicine (WCM), Baylor College of Medicine (BCM) e MD Anderson Cancer Center (MDA).^{6,7} Utilizamos uma comparação do sequenciamento total do exoma e dos dados RNAseq de tumores UCB da coorte do TCGA como uma comparação,⁵ o que nos permitiu definir as diferenças biológicas entre UC iniciados no trato urinário

superior e inferior.

Descobrimos que a UTUC possui um perfil mutacional distinto em comparação com o câncer de bexiga, notadamente uma maior prevalência de alterações no receptor 3 do fator de crescimento de fibroblastos (FGFR3).⁶ Além disso, o processo mutacional dominante na UTUC é a mutagênese induzida por APOBEC. Isso é interessante, dada a associação recentemente identificada entre a mutagênese induzida por APOBEC3 e as mutações FGFR3 S249C no câncer de bexiga.⁸

Além disso, descobrimos que a expressão de vários genes de reparo de DNA, incluindo os genes de reparo de incompatibilidade de DNA regular (MMR) MLH1, PMS2, MSH2 e MSH6, foi significativamente sub-regulada no UTUC em comparação com UCB.⁶ No entanto, baixos níveis da proteína MMR falharam em indicar instabilidade de microssatélites.

De fato, UTUC tem uma carga mutacional tumoral (TMB) menor que UCB. Vale ressaltar esse ponto, pois, contrariamente à noção predominante de UTUC como um tumor associado à síndrome de Lynch, UTUCs esporádicos (que constituem a maioria dos UTUCs) não são microssatélites instáveis e podem ter um TMB menor que o carcinoma urotelial da bexiga.⁹

Avaliamos, então, se o UTUC a partir do seu transcriptoma segue a mesma estrutura da UCB. Trabalhos anteriores de Dramrauer,¹⁰ Choi¹¹ e Sjö Dahl¹² et al demonstraram que o UCB pode ser agrupado em subtipos moleculares basais e luminais

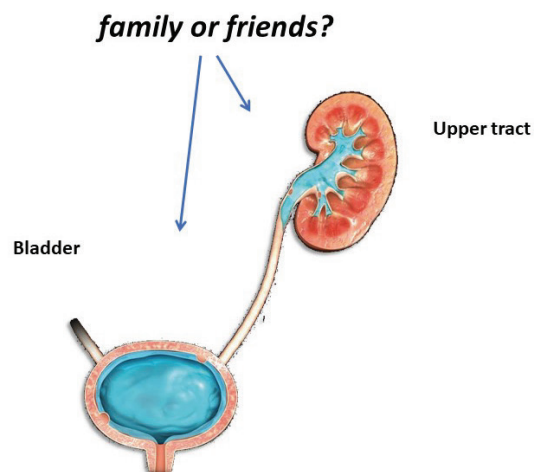


Figure 1. Upper and lower tract urothelial carcinoma anatomical locations.

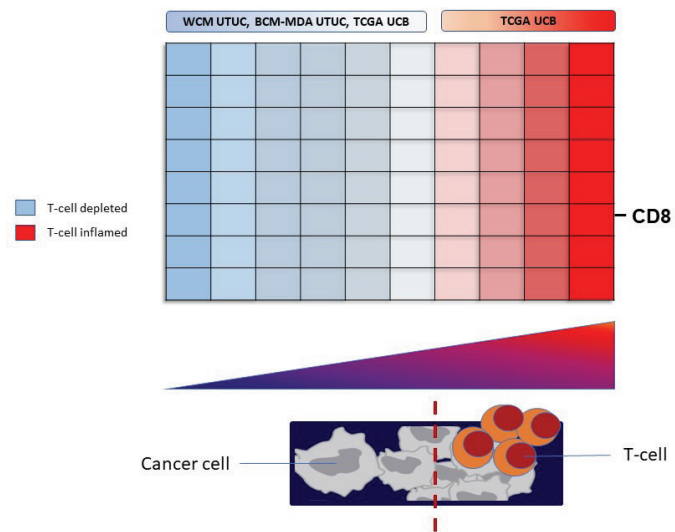


Figura 2. O contexto imune da UTUC é células T depletadas. Desenho do agrupamento de consenso supervisionado dos tumores WCM UTUC, BCM-MDA UTUC e TCGA UCB, de acordo com a assinatura de 170 gene imune, classificando tumores em células T depletadas (com menor expressão de genes classificadores) e células T inflamadas (com maior expressão de genes classificadores).

intrínsecos. Perguntamos se a UTUC recapitula os mesmos subtipos moleculares que o UCB.

Ao analisar nossos dados, descobrimos que a maioria dos UTUCs se agrupa consistentemente no subtipo luminal (classificador UNC) e no subtipo papilar luminal usando os classificadores TCGA. Esse achado foi confirmado em tumores UTUC de 2 conjuntos de dados diferentes de 3 instituições.⁶

Para confirmar ainda mais nossos resultados, usamos a fatoração matricial não-negativa, um método estatístico não supervisionado, para extrair os principais recursos biológicos do UTUC do nosso meta-conjunto de dados RNAseq. Essa análise demonstrou que o componente papilar luminal é uma característica estável e definidora do UTUC.⁶

Como a carga do RNAseq é um agregado de componentes tumorais e de células imunes, usamos esses dados para definir o contexto imune do UTUC. O microambiente imune do UTUC pode influenciar a resposta à inibição do *immune checkpoint*, que é uma opção de tratamento cada vez mais importante para os cânceres uroteliais (incluindo UTUC).¹³

Selecionamos os 5.000 genes com a maior variabilidade de expressão nas amostras UTUC e TCGA UCB para gerar um classificador de 170 genes que compreendia os principais genes imunes. Este classificador segregou UC em grupos com células T inflamadas e com depleção de células T, grupos independentes da origem anatômica (UTUC vs UCB). A maioria dos UTUCs se agrupou no subgrupo de célula T depletada, mostrando uma regulação negativa de genes relacionados a células T, como CD8. Esse achado reflete

potencialmente menor linfócito infiltrante de tumor CD8 + no UTUC (fig. 2).

Para identificar as vias de sinalização que podem estar envolvidas na formação do contexto imune do UTUC, comparamos as expressões discrepantes entre os subtipos de células T depletadas e inflamadas. Observamos que os níveis de mRNA FGFR3 foram altos nas células T depletadas dos UTUCs. Dessa forma, investigamos se a sinalização de FGFR3 é um suposto fator na contextualização imune depletado do UTUC.

Utilizando linhagens celulares UC com ativação constitutiva da sinalização de FGFR3, confirmamos que a inibição de FGFR3 por shRNA levou à regulação positiva de genes associados à resposta ao interferon gama. Nós replicamos esse efeito usando inibição farmacológica com o inibidor de FGFR3 erdafitinib em linhagens celulares de UC dedicadas a sinalização de FGFR3. Encontramos uma regularização positiva consistente de genes alvo do interferon gama, como BST2 e IRF9.

Em conclusão, nosso recente trabalho mostra que o UTUC possui alta sinalização de FGFR3, um microambiente depletado células T e um baixo TMB, os quais podem contribuir para uma resposta imune antitumoral menos robusta. Se o FGFR3 potencialmente coordena os fenótipos papilares luminais e imune deprimidos no UTUC, sua inibição pode potencialmente reverter os mecanismos subjacentes à depleção imunológica que observamos.

Nossos resultados fornecem um racional para o porquê da inibição do

Carcinomas Uroteliais do Trato Urinário Superior e Inferior

▼ Continuação de la página 9

FGFR3 ser particularmente adequada para o tratamento do UTUC. Essa justificativa é altamente relevante no contexto da recente aprovação do erdafitinibe pela U.S. Food and Drug Administration para o tratamento do câncer de bexiga avançado após a progressão em quimioterapia e/ou imunoterapia.¹⁴ Estudos combinando inibidores de FGFR3 e PD-L1 estão em andamento (NCT03123055, NCT03473743).

Portanto, podemos olhar para essa situação de duas perspectivas para responder à pergunta inicial: “UTUC e UCB: família ou amigos?” Uma vez que a UTUC possui um contexto depletado de células T papilares predominantemente luminais dentro do *continuum* da biologia do UC, pode-se argumentar que o UC do trato superior e inferior podem ser vistos como uma família. No entanto, como amigos que podem ter muito

em comum, mas ainda possuem diferenças individuais importantes, há algumas distinções claras em sua biologia. Uma compreensão mais

profunda da biologia do UTUC será fundamental para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas eficazes direcionadas ao UTUC. ♦

Apêndice. Diferenças nas características clínicas entre UTUC e UCB

Diferenças	UTUC (vs UCB)
Embriologia/Histologia	Teor de uroplaquina, expressão de queratina, matriz extracelular
Fatores de risco	+ ácido arilolóquico + defeitos MMR da linha germinativa (Lynch), mas a maioria dos casos é esporádica
Estagiamento	• mais invasivo no diagnóstico (60% vs 15%-25%) • mais variável (sem musculatura em algumas áreas da pelve renal) • correlação mais forte com o grau • Sem subclassificação pT3
Manejo Cirúrgico	• Dissecção de linfonodos com nefroureterectomia radical controversa
Tratamento Clínico	• Terapias de instilação que desafiam quimioterapia neoadjuvante/adjuvante/imunoterapia menos estudadas

- 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.
- Sjödahl 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.

Do Gabinete de *Chefe do Executivo*

Navegando COVID-19



Michael T. Sheppard,
CPA, CAE
Linthicum, Maryland

Enquanto escrevo o mundo está focado no surto global da doença coronavírus (COVID-19) e a AUA não é exceção. Como muitos de vocês, monitoramos ativamente o COVID-19 desde janeiro, e compartilhamos preocupações sobre como esse novo vírus afetará nossas comunidades e as dos nossos colegas no mundo. AUA está comprometida com a saúde e a segurança de nossos funcionários, nossos membros, nossos voluntários e a comunidade em geral durante esta situação sem precedentes.

A AUA está tomando vários passos importantes para ajudar a comunidade urológica a navegar o COVID-19. Instituímos uma série de estratégias, incluindo compartilhamento de informações, reuniões virtuais, assim como a modificação de eventos da AUA e trabalhos da nossas equipes para ajudar na nossa estratégia de atenuação da transmissão do coronavírus. Esses planos estratégicos

foram feitos para garantir que os líderes médicos e nossa equipe possam continuar a fornecer os serviços de primeira que você espera da AUA. Tenho o prazer de informar que não antecipamos qualquer interrupção nas assinaturas de membros para publicações da AUA, incluindo *The Journal of Urology*®, *Urology Practice* e *AUANews*.

Disseminação de informações

Acreditamos que a informação é crítica. Nossa equipe desenvolveu um [Centro de Informações sobre o Coronavírus](#) em [AUAnet.org](#) e está publicando ativamente atualizações de agências federais e reguladores para ajudá-lo a navegar nas últimas notícias e informações sobre o COVID-19. Esta página também inclui links para ajudar os membros que estejam incorporando telessaúde e telemedicina em suas práticas nas próximas semanas e meses.

Reuniões Virtuais para Voluntários

Em março, a AUA transferiu todas as reuniões de conselhos, comitês e outros voluntários para um formato virtual. Gostaria de agradecer a

todos os participantes que ajudaram a garantir a produtividade dessas reuniões. Continuaremos a implementar essa estratégia para reunir nossos voluntários e líderes nos próximos meses, à medida que instituições em todo o país gerenciam restrições de viagens devido ao COVID-19.

Modificando eventos AUA

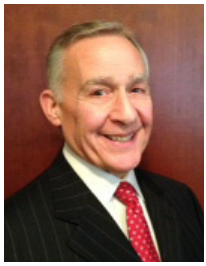
Como anunciado anteriormente, a reunião Anual de Advocacia em Urologia foi adiada para o final deste ano, e a conferência anual da AUA de 2020 foi cancelada. Essas decisões foram tomadas no melhor interesse de nossos participantes, e estamos ansiosos por um evento de advocacia altamente produtivo de 31 de agosto a 2 de setembro de 2020 na capital do nosso país. Em relação a conferência anual da AUA, estamos atualmente explorando maneiras de compartilhar os vídeos cirúrgicos e outras informações clínicas importantes que teriam sido apresentadas na reunião. Os resumos do encontro serão publicados no complemento da edição de abril do *The Journal of Urology*® como programado.

Modificando os trabalhos de equipe

Mais de 150 funcionários trabalham

em nossos escritórios em Maryland e Washington, DC, e outros locais remotos em todo o país para fornecer a educação, diretrizes, publicações, materiais de informações para pacientes e os demais serviços para os nossos membros. Para ajudar nossa equipe a seguir as orientações locais sobre o distanciamento social para conter a propagação do coronavírus, eles começaram a trabalhar remotamente em 18 de março usando nossa infraestrutura virtual, e planejamos retornar aos escritórios assim que eles forem autorizados a fazê-lo. No entanto, a equipe ainda está disponível para atendê-lo e estamos apenas a um telefonema ou e-mail de distância. Podemos até ter voltado ao nossos escritórios enquanto você lê este artigo..

Desde o início do COVID-19, a AUA tem estado em comunicação com nossos parceiros em todo o mundo, e estou continuamente espantado com as histórias de resiliência que ouvimos. É inspirador ver médicos de especialidades diversas todos se unindo para combater essa doença. Estou confiante de que todos nós emergiremos desta crise mais forte e mais conectados do que nunca. ♦

IN *Memoriam***Datta Wagle, MD**

Joseph M. Greco, MD.
Buffalo, Nova Iorque.

A comunidade urológica perdeu um de seus membros mais dedicados. Datta Wagle, MD, presidente da AUA (2010-2011), faleceu em 24 de janeiro de 2020, após sofrer um mau súbito. Ele estava com 83 anos de idade.

Dr. Wagle veio para Buffalo, Nova Iorque, proveniente da Índia, com 8 dólares no bolso, para começar sua residência em Cirurgia. Após concluir

a residência de Cirurgia Geral, Datta queria se subespecializar em cirurgia oncológica. Para isso, iniciou uma segunda residência no Roswell Park Memorial Institute. O primeiro rodízio foi em Urologia. O chefe do departamento, Marvin Woodruff, convidou Dr. Wagle para se tornar o primeiro residente de urologia em um programa conjunto com a Cleveland Clinic. Dr. Wagle se estabeleceu em Buffalo e tornou-se um dos urologistas mais proeminentes da região.

Além de sua presidência da AUA, Dr. Wagle foi presidente da AUA Seccional Nordeste, da Sociedade Urológica do Estado de Nova



Datta Wagle, MD

Iorque e da Associação Americana de Urologistas Clínicos. Datta foi detentor de numerosas honrarias e

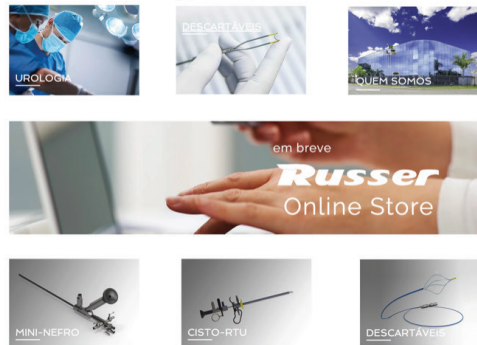
em 1999 recebeu o prêmio da AUA por seus “Serviços Diferenciados”.

Durante esses anos, Dr. Wagle e eu dividimos muitas boas memórias, pessoal e profissionalmente. Um de seus mais marcantes ensinamentos para os colegas era: “se informem, se envolvam e vistam a camisa da profissão urológica”. Ele vivia esse mantra.

Datta marcou a vida de inúmeros pacientes e colegas através dos anos. Ele vai ser lembrado por colocar os pacientes sempre em primeiro lugar. Ele era amado e admirado por muitos. Ao concluir sua carreira profissional em 2013, Datta se aposentou para ficar com a família.

Além da sua esposa, deixa 4 filhas, 2 irmãos, 1 irmã e 7 netos. ♦

Um agradecimento especial aos nossos
companheiros da indústria médica
que proporcionaram patrocínio a AUA NEWS



achē



Um mensagem aos nossos companheiros da indústria médica que estão passando a crise do COVID-19 juntos.

Esperamos o seu suporte no futuro.



OLYMPUS



Strattner DiLivros

MEDICINA, DESDE 1986

DiREX
DIREXGROUP



JENA SURGICAL
LASER AT YOUR SIDE

Promedon
People + innovation

Handle

UNICRED



UNICRED

UNICRED

UNICRED



Flukka
LABORATÓRIO DE MANIPULAÇÃO



Coloplast

Minas Medical

Hasten
ACCELERATING BUSINESS IN HEALTHCARE



DIAGNOSTIC
Medical

bio LITEC®
biomedical technology

Taimin®

EndoMaster

allent

allent



ZODIAC
Oncologia