



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

Utilidad del Índice R.E.N.A.L. en el Resultado Oncológico y Funcional en Pacientes con Masas Renales Pequeñas Tratados Mediante Radiofrecuencia Percutánea



Universitat Autònoma
de Barcelona

Cristián Konstantinidis Garay

Autor

Dr. Juan Morote Robles

Director y Tutor

Dr. Enrique Trilla Herrera

Director

Doctorado en Cirugía y Ciencias Morfológicas

Departamento de Cirugía

2018

AGRADECIMIENTOS

A mi familia, fuente inagotable de energía y cariño.

A Andrea, por tu compañía y apoyo en los momentos difíciles, por ser ejemplo de que con trabajo duro todo se puede conseguir, por estimularme para ser cada día mejor.

Al Dr. Juan Morote, por inyectarme fuerza y confianza en este proyecto, por saber cuando presionar y cuando comprender, por compartir sus propias experiencias en el camino del crecimiento profesional y personal.

Al Dr. Enrique Trilla, por estar a mi lado en todo momento, por responder con celeridad a todas mis dudas, por ser una persona fundamental en mi formación profesional.

Al Dr. Xavier Serres, la Dra. Carolina Montealegre y todo el equipo de radiología del Hospital Vall d'Hebron, por darme su apoyo y colaboración haciendo un espacio en sus apretadas agendas para dedicar tiempo y energía en la realización de esta tesis.

A mis compañeros de trabajo, Dr. Carles Raventos y Dr. Juan María Bastarós, por ser amigos y maestros a toda prueba.

A mis amigos que han pasado a ser mi familia, por ayudarme a no claudicar, por aceptar la excusa “tengo que trabajar en la tesis” cientos de veces.

A los residentes de urología, porque trabajar entre amigos reconforta el alma y hace que todos los esfuerzos merezcan la pena.

ABREVIACIONES

AP: Anatomía Patológica

CA: Crioablación

CCR: Carcinoma de células renales

CEUS: Contrast enhanced ultra-sound

eGFR: Estimated Glomerular Filtrate Ratio

MRP: Masa renal pequeña

NP: Nefrectomía Parcial

NR: Nefrectomía Radical

NSA: Nephron sparing approach

RFA: Radiofrecuencia

TC: Tomografía Computarizada

RNS: Renal nephrometry score

RNM: Resonancia Nuclear Magnética

SLE: Sobrevida Libre de Enfermedad

US: Ultra sonido

RESUMEN

La incidencia del carcinoma de células renales (CCR) ha aumentado significativamente en los últimos años. Los abordajes conservadores de nefronas (NSA: Nephron Sparing Approach) mediante técnicas mínimamente invasivas están dirigidos especialmente a las masas renales pequeñas (MRP) cuyo tamaño es inferior a 4 cm y que son detectadas habitualmente de forma incidental. Si bien la nefrectomía parcial es el nuevo patrón de oro para el tratamiento de las MRPs, hay un grupo de pacientes que debido a su limitada esperanza de vida, comorbilidades o rechazo a un tratamiento agresivo, no son candidatos adecuados para una intervención quirúrgica. En respuesta a la necesidad de aplicar NSA en pacientes no aptos para cirugía, ha habido un interés creciente por las técnicas de ablación percutánea como la ablación por radiofrecuencia (RFA) y la crioblación (CA). La RFA para el tratamiento de tumores renales fue descrita por Zlotta et al. en 1997 y consiste en la transferencia de corriente eléctrica de radiofrecuencia monopolar alterna a través de una aguja sobre el tejido diana, produciendo calentamiento y necrosis coagulativa.

En los últimos años hay un conocimiento cada vez mayor sobre la influencia de la complejidad anatómica de un tumor renal en los resultados clínicos de su tratamiento. Para poder medir y estandarizar esa complejidad, Kutikov y Uzzo desarrollaron en 2009 el R.E.N.A.L. Nephrometry Score (RNS: Radius, exophytic/endophytic properties, nearness of tumor to the collecting system or sinus in millimeters, anterior/posterior, location relative to polar lines), que asigna una puntuación en función del tamaño, ubicación y profundidad de los tumores renales clasificando su complejidad en baja, media o alta.

En pacientes sometidos a ablación tumoral percutánea renal, la ecografía contrastada (CEUS: contrast enhanced ultrasound) puede usarse como método de evaluación previa al tratamiento,

mejorando la visualización para guiar la colocación de los dispositivos de ablación y también para detectar tumor residual después de la ablación.

El objetivo principal de este proyecto ha sido evaluar la influencia del RNS en los resultados clínicos de pacientes con MRP sometidos a RFA percutánea guiada por CEUS.

Analizamos retrospectivamente una serie de 163 MRPs diagnosticadas en 149 pacientes correlativos que fueron tratados con RFA percutánea guiada por CEUS entre los años 2005 y 2015, analizando la asociación entre el RNS y los resultados oncológicos (persistencia tumoral, recurrencia, diseminación metastásica y mortalidad), complicaciones, duración de la estancia hospitalaria y resultados funcionales (tasa de filtración glomerular estimada).

No encontramos una asociación significativa entre el RNS y la persistencia tumoral, recurrencia y mortalidad específica. Tampoco encontramos una asociación entre el RNS y la presencia de complicaciones ni con la función renal a los 12 meses después del tratamiento.

Concluimos que, en perfil de pacientes incluido en nuestra serie, el RNS no ha sido una herramienta predictiva de las complicaciones ni de la evolución oncológica y funcional. .

ABSTRACT

The incidence of renal cell carcinoma (RCC) has increased significantly in the last 50 years. In Europe on 2008 there were 88.400 new cases and 39.300 kidney cancer-related deaths per year. Nephron sparing approaches (NSA) using minimal invasive techniques are highly aimed specially in small renal masses (SRM) defined as incidentally image-detected, contrast-enhancing renal tumors ≤ 4 cm in diameter. While partial nephrectomy (PN) is the new gold standard of care for T1 RCC, there is a group of patients unfitted for surgery given their short life expectancy, co-morbidities or denial. In response to the need for NSA in patients unfitted for surgery there has been an increasing interest in percutaneous ablation techniques as radiofrequency ablation (RFA) and cryoablation (CA) among others.

RFA for the treatment of kidney tumors was initially described by Zlotta et al. in 1997 and consist in transferring of alternating monopolar radiofrequency electrical current through needle electrodes into target tissue that results in ionic agitation, heating, and eventual desiccation with sub-sequent coagulative necrosis.

In the last years there is a growing knowledge about the influence of the tumor's anatomical complexity rather than just the diameter, in clinical outcomes when treatment for RCC is needed by NSA. In order to measure and standardize that complexity, Kutikov and Uzzo developed the R.E.N.A.L. Nephrometry Score (RNS) in 2009 which assigns points considering size, location and deepness of renal tumors classifying complexity in low (4-6), medium (7-9) and high (10-12).

Contrast enhanced ultrasound (CEUS) is a real-time dynamic imaging technique that plays an important role in the management of patients treated with ablation for malignant tumors. Characterization of renal masses and cyst lesions is a well-established indication for CEUS. In patients undergoing renal percutaneous tumor ablation, CEUS may be used as a pre-treatment

evaluation, to improve lesion visualization in difficult cases, to guide the placement of ablation devices and to detect residual tumor either immediately or later after ablation.

The main goal of this project was to evaluate the influence of the RNS in clinical outcomes in patients with a SRNM treated with percutaneous RFA guided by CEUS.

In our study we retrospectively analyzed the association of the RNS with oncology outcomes (tumoral persistence, recurrence, metastasis and specific mortality), complications, length of hospital stay and functional outcomes (estimated glomerular filtration rate) in 163 SRMs in consecutive 149 patients treated with percutaneous RFA guided by CEUS.

We conclude that the RNS was not associated with tumoral persistence, recurrence, cancer specific mortality, complications or renal function 12 months after the first treatment showing significance difference only in length of hospital stay between low and medium complexity groups

ÍNDICE

Agradecimientos	3
Abreviaciones	5
Resumen	7
Abstract	9
Índice	11
1. Introducción	13
1.1. Epidemiología y Diagnóstico del Cáncer Renal	13
1.2. Historia Natural de las Masas Renales Pequeñas	14
1.3. Técnicas de Imagen	16
1.4 Opciones Terapéuticas en el Manejo de las Masas Renales Pequeñas	24
1.5. Resultados de la Ablación Percutánea de las Masas Renales Pequeñas	33
1.6. El Índice Nefrométrico R.E.N.A.L.	35
2. Hipótesis de Trabajo	45
3. Objetivos	47
4. Metodología	49
5. Publicaciones	53
6. Discusión	62
7. Conclusiones	66
8. Anexo	69
9. Bibliografía	93

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Epidemiología y Diagnóstico del Cáncer Renal

El carcinoma de células renales (CCR) representa el 2-3% de todos los cánceres del adulto y corresponde al 85% de los tumores renales [1]. En Estados Unidos (EU) durante el año 2008 se reportaron 54.390 nuevos casos resultando en 13.010 muertes por esta causa [2] y en comparación con el año 1971, estas cifras representan cinco veces más de nuevos casos y una duplicación de la mortalidad [3]. En la Unión Europea (UE) se diagnosticaron 63.300 casos durante el año 2006 y se produjeron 26.400 muertes [4]. La tasa de incidencia del CCR se estima entre 4,4-11,1 casos por cada 100.000 personas y año, siendo la mayor incidencia a partir de los 40 años, con pico entre los 50 y los 70 años [5] con una distribución por género de 3:1 en varones respecto a la de mujeres, así como en la raza negra. Varones y raza negra presentan también una menor supervivencia [6]. En las últimas 3 décadas hemos presenciado un aumento progresivo en la incidencia del cáncer renal en España y el resto del mundo occidental a razón del 3% anual [7]. Este aumento se puede deber a la cada vez mayor disponibilidad de pruebas de imagen como el Ultrasonido (US), la Tomografía Computada (TC) o Resonancia Nuclear Magnética (RNM), lo que ha determinado que actualmente más del 50% de los CCR se diagnostiquen como hallazgo incidental [5]. Este fenómeno ha determinado un aumento de la incidencia del CCR en todos sus estadios, principalmente en estadios iniciales lo que según una revisión realizada entre 1993 y 2004 en EU basada en el Surveillance, Epidemiology and End Results program data (SEER) por Kane et al. corresponde a una migración desde el 43% hasta el 57% del diagnóstico en estadio 1 en dicho periodo [8]. En esta serie también se observa una disminución del tamaño tumoral al diagnóstico desde 4,1 hasta 3,6 cm. mientras que en una revisión del Memorial Sloan Kettering realizada por Lee et al. se observó que el tamaño medio de los tumores renales era de 7,8 cm en 1989 y disminuyó a 5,3 cm en 1998, encontrando además un aumento del 4% al 22% de tumores en

estadio pT1 [9]. A pesar de que el diagnóstico se realiza cada vez en etapas más precoces y de que se han descrito índices de supervivencia a los 5 años excelentes para las masas más pequeñas y localizadas que conforman la mayoría de los tumores renales diagnosticados en la actualidad, las tasas de mortalidad siguen en aumento [10]. Numerosos trabajos muestran que la sobrevida libre de enfermedad (SLE) a 5 años es mayor en los tumores incidentales, que suelen ser menores y de menor grado que las lesiones sintomáticas [3] con diferencias de 85,3% vs 62,5% observados por Tsui et al [11] o de 93% vs 59% según Patard et al [12]. El aumento de la mortalidad, estimada en 6,5/100.000 hab. por Hollingsworth et al [13] a pesar del diagnóstico y tratamiento precoces y de la mejoría en la SLE ha generado un dilema aún no resuelto. Welch et al [14] observaron un aumento de la SLE en 20 neoplasias, sin embargo observaron una disminución de la mortalidad solo en 12 de ellas concluyendo que la mejoría de la SLE podría corresponder a cambios en los patrones diagnósticos. Por otra parte un metaanálisis realizado por Chawla et al. en 2006 [15] en el que sometió a vigilancia activa (VA) a 234 tumores renales con diámetro medio de 2,6cm en 10 centros durante 34 meses comprobando un crecimiento de 0,28cm al año (0,4cm/año en el caso de CRR) y 1% de desarrollo de metástasis. En base a estos resultados se ha postulado que muchas de estas lesiones presentan una baja probabilidad de progresión a estadios avanzados, o de ser causales de fallecimiento por lo que su diagnóstico y tratamiento precoz no ha logrado reducir significativamente su mortalidad [3].

1.2. Historia Natural de las Masas Renales Pequeñas

El aumento observado en la incidencia del tumor renal en todos sus estadios pero principalmente en estadios precoces, en parte explicado por los avances en las técnicas de diagnóstico por imagen y su mayor disponibilidad ha generado un nuevo escenario para el manejo clínico. Dado que la mayoría de los diagnósticos incidentales son de masas renales pequeñas (MRP) definidas como lesiones renales menores de 4cm captantes de contraste en la TC, cuya incidencia ha aumentado

de 1 a 3,3 por 100.000 [13], se ha planteado la necesidad de realizar un cambio en el paradigma terapéutico tradicionalmente utilizado el cual plantea la nefrectomía radical como primera opción terapéutica. De esta forma diversos autores señalan la posibilidad de realizar vigilancia activa o técnicas mínimamente invasivas en el manejo de estas lesiones [16], sobre todo considerando que el diagnóstico incidental suele ser en pacientes de edad avanzada en quienes sus comorbilidades los hacen poco candidatos a cirugía convencional [15]. A pesar de una incidencia en aumento, la evolución natural de los tumores renales no ha podido ser estudiada exhaustivamente ya que el tratamiento quirúrgico, ya sea nefrectomía total o parcial, habitualmente es realizado poco después del diagnóstico [17]. Bosniak publicó en 1995 una revisión de 40 tumores menores de 3,5 cm diagnosticados como hallazgo incidental seguidos por 3,25 años estimando el crecimiento la velocidad media de crecimiento en 0,36 cm al año y plantean en sus conclusiones la opción de vigilancia activa en el manejo de las MRP [18]. Como ya se ha dicho, Chawla et al revisaron en 2006 234 MRP. El tamaño inicial de las lesiones era de 2,6cm siendo el 86% menores de 4 cm al diagnóstico. Durante una media de seguimiento de 34 meses se observó una tasa de crecimiento de 0,28cm al año. El 42% de las lesiones fue sometida a estudio anatomopatológico, de ellas, el 92% correspondió a carcinomas. Se observó que la velocidad de crecimiento en los carcinomas confirmados era mayor (0,4cm versus 0,21cm al año) sin encontrar diferencias en el tamaño de presentación inicial. Posteriormente en 2007 Kouba et al estudian en 43 pacientes, 46 masas renales captantes de contraste sólidas o quísticas (Bosniak IV) con una media de seguimiento de 36 meses, la correlación entre la edad y la velocidad de crecimiento de las MRP observando que los pacientes menores de 60 años muestran velocidades de crecimiento mayores (0,77cm frente a 0,26cm al año). En su serie 26% de los pacientes no presentó crecimiento tumoral y 13 pacientes (14 tumores) fueron sometidos a cirugía ya que presentaban tasas de crecimiento mayores. La anatomía patológica (AP) confirmó CCR en 12 de los 14 tumores, siendo todos estadio pT1 y

durante una media de 41 meses de seguimiento no hubo mortalidad por cáncer. Con estos datos los autores proponen la vigilancia activa como una alternativa razonable en pacientes seleccionados y sugieren que el retraso en el tratamiento quirúrgico en función del seguimiento no implica un empeoramiento del pronóstico [19] y apoyaría la intervención más temprana en pacientes jóvenes [20]. Por otra parte, la ausencia de crecimiento durante el seguimiento no parece indicar histología benigna. Kunkle et al [21] publicaron en 2007 una serie de 106 masas renales captantes de contraste con un seguimiento mínimo de 12 meses realizando además una revisión bibliográfica acerca de la histología de las masas renales con crecimiento cero. Establecen un grupo de 35 (33%) tumores con crecimiento cero y lo comparan con un segundo grupo de 71 tumores que presentaron crecimiento. Se sometieron a cirugía 6 lesiones del grupo 1 y 36 del grupo 2 sin encontrar diferencias en la AP en cuanto a malignidad de estas (83% versus 89%, $p=0,56$). Solo un paciente del grupo 2 presentó metástasis durante el seguimiento. En su revisión bibliografía reúnen 9 publicaciones (incluyendo la propia) agrupando 295 lesiones, de las cuales 78 (26%) presentaron crecimiento cero, obteniendo AP en 10 casos observando malignidad en 8 lesiones (CCR) contrastando estos hallazgos con la serie publicada en 2003 por Frank et al en la que se estudia la AP de 2.935 tumores renales (obtenidos de nefrectomías radicales) observando 12,8% de histología benigna (10-30% según tamaño tumoral) [22]. Podemos resumir entonces que gracias a las últimas tendencias en cuanto al manejo de las masas renales pequeñas que incluyen protocolos de vigilancia activa se conocen hoy algunos aspectos sobre la historia natural de dichas lesiones, las cuales a pesar de que en su mayoría corresponden a carcinomas suelen ser lesiones de crecimiento lento y que rara vez se asocian a metástasis.

1.3. Técnicas de Imagen

Los grandes avances en la técnicas de diagnóstico por imagen asociado a su mayor disponibilidad han permitido que el diagnóstico del tumor renal se realice en estadios cada vez más precoces con

el consecuente aumento de intervenciones quirúrgicas, ya sea NR o NP. Clásicamente estas técnicas de imagen se han utilizado para el diagnóstico y seguimiento de las lesiones renales sin embargo actualmente el rol de la radiología intervencionista cobra cada vez más protagonismo en el manejo de las lesiones renales pequeñas incidentales o en pacientes que por sus comorbilidades presentan un alto riesgo quirúrgico y no son candidatos a cirugía. A continuación revisamos las técnicas de imagen más utilizadas tanto en diagnóstico, intervencionismo y seguimiento.

Hoy en día se considera la TC como la técnica de elección para la detección y diagnóstico del CCR, siendo la Ecografía y la RNM herramientas de segunda línea o en pacientes en quienes esté contraindicado el uso de contraste endovenoso [23]. La ecografía no se considera una técnica de cribado útil ya que las lesiones menores de 1 cm pueden pasar fácilmente desapercibidas [24], aceptándose que para lesiones entre 1 y 3.5 cm la ecografía y la TC son comparables con una correlación anatomopatológica 80 y 82% [25]

1.3.1. Tomografía Computarizada

Si bien no hay guías que indiquen cuál es el mejor protocolo para la realización de la TC, hay acuerdo en que debe contar con al menos 3 fases: Una primera fase sin contraste para identificar calcificaciones y tejido graso y obtener una determinación basal de las unidades de Hounsfield (UH). La fase cortico-medular con contraste se utiliza para identificar la lesión renal y valorar su vascularización, anatomía vascular y la afectación venosa por el tumor. Es considerada la fase más informativa. La fase nefrográfica o excretora terminan de dar información acerca de masas renales que no se han identificado claramente en la fase previa además de otorgar información anatómica sobre el sistema colector [23, 26]. Los aspectos principales para caracterizar una lesión renal en la TC son su naturaleza quística o sólida, captación de contraste, bordes, presencia y tipo de calcificaciones y tejido graso. Clásicamente se ha definido la captación de contraste como un aumento de al menos 10 UH luego de la administración del contraste endovenoso [27], sin embargo

con el avance de la tecnología de la TC y el uso de multidetectores la evaluación de la captación es más complicada encontrando con frecuencia lesiones quísticas pseudocaptantes, hallazgo atribuido a los efectos de volumen promedio y endurecimiento del haz, siendo el grado de pseudocaptación mayor mientras más pequeños sean los quistes [28]. Actualmente se postula que un cambio de 10-20 UH es indeterminado y estaría indicado mayor estudio con ecografía o RNM [29, 30]. La presencia de calcificaciones en una masa renal sólida es sugestivo de malignidad, mientras que si se presenta en una lesión quística sin elementos sólidos sugiere benignidad [31, 32]. El hallazgo de tejido graso se ha de evaluar en las imágenes precontraste midiendo las UH en una zona de baja densidad preferentemente de ubicación central en la lesión. Si las UH son -10 o inferiores se puede asegurar que se trata de tejido graso haciendo muy probable el diagnóstico de angiomiolipoma (AML) [33, 34]. Se debe tener en cuenta que las lesiones corticales grandes pueden crecer y englobar grasa perirenal o del seno o bien que lesiones extra extrarrenales crezcan en dirección central dando la falsa impresión de origen cortical [23]. Existe noticia de CCR con contenido adiposo, los cuales son infrecuentes y en su mayoría se asocian a la presencia de calcificaciones las cuales no suelen presentarse en los AML [35]. Así, se recomienda considerar malignas las masas que contengan tejido adiposo y calcificaciones [23]. El Oncocitoma corresponde a una lesión epitelial benigna indistinguible del CCR por imágenes, sin embargo presenta un patrón de cicatriz central estrellada característico en un tercio de los casos [36, 37]. Kim et al publican en 2009 una revisión retrospectiva sobre 98 MRP con confirmación histológica de 10 oncocitomas y 88 CCR observando una inversión segmentaria de contraste entre la fase corticomedular y la fase excretora usando TC multidetector en los primeros ($P < 0.001$) estableciendo una sensibilidad de 80% y especificidad de 99% para el diagnóstico de oncocitoma [38]. En cuanto a la diferenciación de subtipos de CCR mediante TC Sheir et al publican en 2005 una revisión de 87 pacientes con CCR en la que observan que un 49% de los CCR de célula clara presentan un patrón hipervascul

mientras que solo el 15% de los papilares y el 4% de los cromófbos lo hacen ($P < 0.001$) e identifican que el grado de captación de contraste entre la fase corticomedular y la excretora fue significativamente distinto entre estas tres variedades. Además concluyen que la presencia de calcificaciones no fue de utilidad para establecer el subtipo histológico [39, 39]. Posteriormente en 2007 Zhang et al realizan un análisis retrospectivo de 193 pacientes consecutivos (198 tumores) observando que el 90% los CCR de célula clara tenían un patrón hipervasculoso y captación de contraste heterogénea mientras que el 75% de los CCR de tipo papilar fueron hipovasculares. El 90% de las lesiones que eran ávidamente captantes (definido como captación mayor a 140 UH) correspondieron a CCR de célula clara, característica se observó en 25% de los carcinomas cromófbos y solo en el 2% de los papilares. Observan además que la presencia de calcificaciones tiene un valor predictivo positivo de 98% para distinguir masas benignas de malignas pero sin que esto implique predicción de un comportamiento tumoral agresivo [40]. En el caso de las lesiones renales quísticas se ha utilizado la clasificación descrita por Bosniak en 1986 [27] en la que dichas lesiones se dividen en 4 grupos en base a sus características en la TC. Posteriormente en 1993, Bosniak introduce una modificación al agregar la categoría "IIF" (indicativo de "Follow up") para diferenciar los quistes algo más complejos que la categoría II pero que no cumplen los criterios para ser incluidos en la categoría III [41]. Esta clasificación es revisada por Warren et al en 2005 y estiman los riesgos de malignidad en base a una revisión de 9 artículos retrospectivos que se presentan en la tabla 1 [26, 42]

TABLA 1. CLASIFICACIÓN DE BOSNIAK

Category	Description	Malignancy
I	A simple benign cyst with a hairline thin wall that does not contain septa, calcifications, or solid components. It measures as water density and does not enhance with contrast material	1,7 %
II	A benign cyst that might contain a few hairline thin septa. Fine calcifications might be present in the wall or septa. Uniformly high-attenuation lesions of <3 cm that are sharply marginated and do not enhance	18,5 %
IIf	These cysts might contain more hairline thin septa. Minimal enhancement of a hairline thin septum or wall can be seen and there might be minimal thickening of the septa or wall. The cyst might contain calcifications that are nodular and thick but there is no contrast enhancement. There are no enhancing soft tissue elements. Totally intrarenal non-enhancing high-attenuation renal lesions of less than or equal to 3 cm are also included in this category. These lesions are generally well marginated	>18,5%
III	These lesions are indeterminate cystic masses that have thickened irregular walls or septa in which enhancement can be seen.	33 %
IV	These lesions are most likely cystic lesions that contain enhancing soft tissue components.	92,5 %

Tomado de Warren and McFarlane, 2005, BJU Int, 95, 939-42

1.3.2. Resonancia Nuclear Magnética

La RNM presenta la gran ventaja de evitar las radiaciones ionizantes además de ofrecer un alto contraste intrínseco en los tejidos blandos e imágenes multiplanares. Los artefactos de pseudocaptación observadas en la TC, sobre todo en las MRP [43, 44], no suelen darse en la RNM [23, 45] por lo que es la prueba confirmatoria en el caso de una TC no concluyente. La RNM es adecuada para la detección de lesiones renales quísticas y sólidas con precisión comparable o superior a la TC [46], además debido a su capacidad de generar imágenes multiplanares puede ser superior a la TC para establecer el origen de una masa renal [23]. Al compararla con la Ecografía, la técnica de la RNM no depende tanto del operario y la calidad de sus imágenes no se tan afectada por el habito corporal del paciente. Por contraparte la RNM presenta limitaciones debido a la prolongada duración de la técnica, su coste elevado y consecuentemente su disponibilidad

restringida. Además si bien inicialmente el contraste en base a gadolino se pensó inocuo, recientemente se ha establecido en pacientes con insuficiencia renal sometidos a RNM la relación entre la administración de contraste con gadolino y la fibrosis sistémica nefrótica, que si bien es poco frecuente se considera potencialmente nociva e incluso fatal [47]. Tradicionalmente la RNM se ha limitado a los casos en que la TC es inconclusa, pacientes en quienes los contrastes iodados están contraindicados o en los que se desea investigar la existencia de un trombo en la vena cava [26], aunque últimamente la introducción de la TC con multidetector ha equiparado las dos técnicas en este aspecto [48]. Actualmente, además de las secuencias de RNM habituales están en evaluación las imágenes ponderadas por difusión (DWI, diffusion weighted imaging) las cuales miden el movimiento de las moléculas de agua en los tejidos biológicos. Esta técnica, inicialmente aplicada en neuroimagen, se ha utilizado en la evaluación funcional de riñones nativos y trasplantados, en la diferenciación de hidronefrosis de pionefrosis y recientemente en la investigación de masas renales con resultados prometedores [49].

1.3.3. Ecografía

La ecografía es una herramienta importante en la evaluación de las masas renales, diferenciando imágenes quísticas de sólidas. Ante la presencia de una lesión quística se debe determinar si se trata de un quiste simple (Anecoico, paredes finas, forma redondeada u ovalada, refuerzo posterior, avascular) o complejo (Pared >2mm, vascularizada, numerosos tabiques gruesos o nodulares vascularizados, calcificaciones irregulares o centrales) los cuales requieren mayor estudio con TC o RNM [23]. Las lesiones sólidas se describen en función de su ecogenicidad: Hiper-iso-hipo ecoico en comparación con la corteza renal. Una lesión sólida observada por ecografía debe ser estudiada siempre por otra técnica de imagen ya sea TC, RNM o con Ecografía con contraste (CEUS, Contrast-enhanced ultrasonography). La ecografía Doppler se ha utilizado para evaluar la vascularización de las masas renales para intentar diferenciar el subtipo histológico. Un estudio

publicado en 2007 evaluó 299 masas renales retrospectivamente encontrando que de 169 masas renales con señal doppler, 156 (92%) correspondieron a CCR de célula clara (OR 16.9, 95% IC 8.7-32.8; $p < 0.0001$). En el mismo estudio se realiza un análisis prospectivo de 97 pacientes encontrando señal Doppler en 54 (83%) de las 65 masas renales que tuvieron histología de CCR de célula clara (OR of 10.8, 95% IC 4.0-29.0; $p < 0.0001$) [50]. La ecografía se ha usado también como evaluación preoperatoria al planificar una nefrectomía parcial como plantilla de la ecografía intraoperatoria.

1.3.4. Ecografía Contrastada

Si bien la ecografía es una técnica imagenológica muy difundida para un gran número de patologías y que asociada al Doppler aporta información valiosa sobre la vascularización y la caracterización de lesiones focales renales, presenta limitaciones en cuanto a la detección de flujo lento o flujo de estructuras vasculares en situación profunda así como la imposibilidad de detectar adecuadamente la microvascularización tumoral o parenquimatosa [51]. Como ya se ha comentado, ante el hallazgo de una lesión sólida por ecografía es necesaria la realización de otras técnicas de imagen como la TC o RNM, en las cuales la administración de contrastes intravenosos permite evaluar características de la macro y microvascularización de los órganos y posibles tumores siendo fundamental la valoración del tipo de captación para llegar al diagnóstico final. En este contexto la aparición de los contrastes ecográficos (CE), constituidos por microburbujas de gas estabilizadas ha supuesto una revolución en el diagnóstico ecográfico de muchas enfermedades. En Europa están aprobados 2 contrastes para uso radiológico abdominal: Levovist® (Schering) que está compuesto de aire con galactosa y ácido palmítico como agente tensioactivo y SonoVue® (Bracco), compuesto por hexafluoruro de azufre con una cápsula de fosfolípido. La baja solubilidad del hexafluoruro de azufre junto con su mayor estabilidad permite realizar estudios en tiempo real con SonoVue, cuando se utiliza un índice mecánico bajo sin destrucción de las microburbujas. El compuesto listo para su

inyección se obtiene tras reconstituir polvo liofilizado con 5 cc de suero fisiológico, de forma que 1 ml de compuesto reconstituido contiene 8 ml de microburbujas. El gas que compone las microburbujas se disuelve en el plasma, atraviesa por difusión pasiva la membrana alvéolo-capilar y es eliminado en la respiración recuperándose en el aire exhalado a los 15 minutos casi el 100% del hexafluoruro de azufre administrado. Esto se traduce en una nula toxicidad renal, lo que lo hace especialmente indicado en paciente con insuficiencia renal crónica (IRC) o aguda, donde los contrastes iodados pueden tener contraindicación relativa. Sin embargo, también implica que no opacifica la vía urinaria ya que no presentan eliminación renal. Está reconocida su utilidad principalmente en la caracterización de lesiones focales hepáticas, el control postratamiento percutáneo de tumores y la valoración de la perfusión parenquimatosa de diferentes órganos, incluyendo enfermedad traumática, infecciosa o isquémica [52]. Los CE no han sido aprobados en embarazadas ni, en algunos países (incluido España), durante el período de lactancia. No ha sido aprobado el uso intravenoso de Sonovue® en pediatría. Debe evitarse su utilización 24h antes de la litotricia extracorpórea [53]. Entre las contraindicaciones de este compuesto están el síndrome coronario agudo reciente, angina inestable, insuficiencia cardíaca aguda y los trastornos graves del ritmo cardíaco, ya que en estas situaciones clínicas las reacciones anafilácticas o de vasodilatación pueden ser especialmente graves. También está contraindicado en derivaciones cardíacas derecha-izquierda, hipertensión pulmonar avanzada, hipertensión sistémica no controlada y en pacientes con síndrome de distress respiratorio del adulto [54]. En cuanto a el uso de CEUS para evaluar masas renales, los primeros estudios realizados con Levovist® evidenciaron una mejoría significativa en la evaluación de la vascularización tumoral [55] lo que permite una discriminación mas clara de los quistes renales simples de los complejos [56] y detectar características propias de captación de contraste que permiten una mejor diferenciación de otras lesiones sólidas benignas como los angiomiolipomas o los hamartomas [57]. Tamai et al compararon en 2005 la TC versus CEUS en 29

pacientes sometidos a nefrectomía. Observaron que la TC falló en demostrar captación de contraste en 5 pacientes, mientras que CEUS demostró captación en los 29 pacientes incluyendo 4 CCR papilares que fueron catalogados como avasculares en la TC. Los autores observan que CEUS fue más sensible que la TC (94.4% y 88.9% respectivamente) aunque su especificidad fue menor (45.5% y 7.7% respectivamente) para el diagnóstico de CCR y que es útil sobre todo en las masas renales hipovasculares [58]. Fan et al publican en 2008 un estudio en el cual evalúan 72 masas renales menores de 5 cm con 44 CCR confirmados por anatomía patológica. En sus resultados destacan que la hipercaptación tardía constituye el hallazgo más relevante para predecir CCR y obtienen, basándose en este criterio una sensibilidad y especificidad de 77.3% y 96.4% respectivamente. Concluyen que CEUS puede ser efectivo y necesario para realizar adecuadamente el diagnóstico diferencial de una lesión sólida de parénquima renal menor de 5 cm [59]. Otro estudio realizado por Ignee et al en 2010 compara la eficacia diagnóstica de CEUS con TC en 143 pacientes en todos los cuales se disponía confirmación histológica. Un 80% fueron CCR confirmados. Describen la capacidad de CEUS en determinar malignidad con una sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y precisión de 97%, 45%, 91%, 75% y 90% respectivamente. Además, CEUS logró un correcto estadiaje en 83% de los casos en comparación con el 69% logrado por la TC. Concluyen que CEUS es superior a la TC tanto en caracterizar como en estadiar las lesiones renales sólidas y quísticas (7% de los pacientes) y que puede reemplazar a la TC en pacientes que presenten alguna contraindicación para su uso [60] [61].

1.4 Opciones Terapéuticas en el Manejo de las Masas Renales Pequeñas

El manejo de las MRP se encuentra en pleno proceso de cambio. Hace 20 años la estrategia consistía en realizar una nefrectomía radical (NR) en la mayoría de los casos [62]. Actualmente disponemos de conocimientos que nos permiten abordar las MRP considerando que se trata de un grupo heterogéneo de lesiones con distintos grados de agresividad por lo que barajamos diversas

alternativas terapéuticas que se diferencian básicamente en cuan agresivas e invasivas son. En este contexto, la NR constituiría un sobre tratamiento si consideramos los casos en que se trata de una lesión benigna o de una lesión maligna pero de baja agresividad. Considerando además que la NR se ha relacionado fuertemente a enfermedad renal crónica con la consecuente morbilidad y mortalidad cardiovascular asociada [63] es que actualmente hay una clara tendencia a un abordaje “conservador de nefronas” (Nephron-sparing approaches) que incluye la nefrectomía parcial (NP), técnicas ablativas como la crioablación o la radiofrecuencia y protocolos de vigilancia activa.

1.4.1 Nefrectomía Radical

Considerada hace 2 décadas el tratamiento estándar de casi todas las masas renales de posible etiología maligna ya que la NP se reservaba para los casos de riñón solitario, tumores bilaterales en el caso de IRC [62]. La NR se asocia a recurrencias del orden de 1-2% y una sobrevida cáncer específica a 5-10 años de 96-90% respectivamente, datos que son comparables con la NP tanto en técnicas abiertas como laparoscópicas [9] [64, 64]. Las complicaciones urológicas mayores como hemorragia con requerimiento de transfusión o fístula urinaria se presentan en un 1,3% mientras que las no urológicas en 5,9% [65]. Varios factores han influido para que actualmente la NP halla desplazado a la NR como el abordaje de primera línea en el manejo de las MRP:

El resultado oncológico es comparable en todos los subtipos histológicos [65] [66–69].

- Aproximadamente el 20% de las MRP corresponden a lesiones benignas, 60-70% corresponden a tumores indolentes con bajo potencial metastásico y solo el 20-25% tiene características agresivas en el estudio histológico [22, 62, 65].
- Posibilidad de recidiva contralateral posterior [65].
- Creciente evidencia en cuanto la relación de la NR con la IRC [70-72].

Sin embargo, a pesar las recomendaciones actuales la NR sigue siendo el procedimiento más difundido [62, 73]. En 2006 Miller et al publican una revisión entre 1988 y 2001 que incluye 14.647 pacientes con masas renales menores a 7cm. Describen que solo el 9.6% fueron tratados con NP, aunque se observa un incremento progresivo del uso de la NP, observando 4,6% en 1988 mientras que en 2001 la NP alcanzó el 17,6% [74]. Una posible explicación al persistente predominio de la NR es que la NP es técnicamente más compleja ya que implica reconstrucción renal. Además, la NR casi siempre puede realizarse por vía laparoscópica lo que la hace preferible por algunos cirujanos [75]. En un estudio publicado en 2006 por Huang et al se evalúan 662 pacientes que tienen MRP con niveles de creatinina normal y riñón contralateral aparentemente sano en las imágenes que son sometidos a NP o NR. Observan que un 26% de los pacientes tenían IRC estadio 3 previo a la cirugía al evaluar el filtrado glomerular y que a los 3 años 65% de los pacientes sometidos a NR tenían IRC estadio 3 mientras que solo un 20% de los sometidos a NP la padecían [72].

1.4.2. Nefrectomía Parcial

La NP ha sido definida como la técnica Gold Standard para la mayoría de los pacientes por la Asociación Americana de Urología [62, 65]. La Asociación Europea de Urología la considera la primera línea de tratamiento aunque se reconocen 3 situaciones en la cuales se prefiere la NR: Tumor localmente avanzado, imposibilidad de resección parcial por localización desfavorable y deterioro significativo del estado general del paciente [76]. La NP implica la escisión del tumor con un pequeño margen de tejido normal preservando todo lo posible el parénquima renal. Se ha descrito una mayor frecuencia de complicaciones urológicas en la NP en comparación con la NR como fuga urinaria y hemorragia post quirúrgica [77]. Un estudio realizado en 2007 comparó 268 NP versus 273 NR en masas renales menores de 5 cm. Describen discretas diferencias en

complicaciones como hemorragia severa (3.1% vs. 1.2%), fuga urinara (4.4% vs. 0%) y necesidad de reintervención (4.4%vs. 2.4%) [78].

1.4.3. Técnicas Ablativas

La ablación por radiofrecuencia (RF) y la crioablación (CA) son emergentes técnicas mínimamente invasivas conservadoras de nefronas para el manejo de las MRP en pacientes con comorbilidades importantes que los hacen poco candidatos para un abordaje quirúrgico. También se consideran como una maniobra de rescate en caso de recurrencia después de una NP o en pacientes seleccionados con enfermedad multifocal [62]. Ambas técnicas se pueden realizar por vía percutánea guiada por Ecografía, Ecografía con contraste, TC o RNM; o por vía laparoscópica, la cual se utiliza en caso de ser necesario movilizar estructuras adyacentes [79]. Existen además otras técnicas ablativas que se consideran aún en fase experimental como la ablación por microondas, ablación por laser, ablación radioquirúrgica (CyberKnife) y ablación por ultrasonido focal de alta intensidad (HIFU) [76].

1.4.3.1. Ablación Por Radiofrecuencia

La ablación por RF consiste en la aplicación de una corriente eléctrica en un rango de radiofrecuencia que produce necrosis por coagulación en las células tumorales. Su aplicación en las masas renales comienza en 1997 [80]. Se aplica a través de una aguja-electrodo que convierte las ondas de radiofrecuencia en calor produciendo la desnaturalización de las proteínas celulares y la desintegración de la membrana celular. Para lograr este efecto se requiere alcanzar temperaturas entre 50 y 100°C en todo el volumen tumoral durante 4-6 minutos de manera de generar daños irreversibles. No se recomienda superar los 100°C ya que produce carbonización y vaporización del tejido con el consecuente aumento de la impedancia que disminuye el flujo de energía y limita el radio de ablación [81]. Los vasos renales pueden actuar como disipadores de calor, dificultando

alcanzar la temperatura deseada por lo que los tumores exofíticos pueden ser mejor tratados que los centrales [82]. El volumen del tejido necrosado depende del calibre y la configuración del electrodo, de la intensidad de la corriente y su duración así como de las características del tejido. Así existen diferentes sistemas para aplicar la radiofrecuencia que se diferencian básicamente en el tipo y número de agujas y en el control en base a medición de la temperatura en la punta de la aguja o de la impedancia lo cuales se presentan en la tabla 2 obtenida de la revisión de Estebañez et al realizada en 2009 [81].

TABLA 2. PRINCIPALES SISTEMAS DE RADIOFRECUENCIA COMERCIALIZADOS

Marca	Electrodo	Potencia (W)	Generador	Aguja	Lesión
Tyco	Cool-tip®	200	Controla Impedancia	17G	Ovoidea 3 cm
RITA Medical Systems	StarBurst®	250	Controla Temperatura	9 agujas de diferentes tamaños	Esférica 2-7 cm
Boston Scientific	LeVeen®	200	Controla Impedancia	2 agujas de diferentes tamaños	Esférica 2-5 cm

Tomado de Estebanez Zarranza et al.

En modelos animales utilizando porcinos se han descrito los cambios anatomopatológicos posteriores a la RF. Estos cambios incluyen aumento de la eosinofilia plasmática, pérdida de la integridad del borde celular, borrosidad de la cromatina nuclear y hemorragia intersticial. Al tercer día se desarrolla una necrosis por coagulación con lisis nuclear y un infiltrado inflamatorio entre la zona tratada y el parénquima sano. La degeneración nuclear se completa en el día 14. Hacia el día 30 la distorsión de la arquitectura de la zona es completa y no se reconocen las características del parénquima renal. El foco necrótico se reabsorbe completamente a los 90 días [83]. Matlaga presenta en 2002 un estudio en el cual se realiza una ablación por RF intraoperatoria a 10 pacientes

previo a una nefrectomía radical o parcial. Obtienen confirmación histológica de ablación completa en 8 tumores [84].

1.4.3.1.1. Indicaciones de la Ablación Percutánea

Para una adecuada ablación se debe tener en cuenta consideraciones en cuanto a la anatomía renal dado la cercanía de estructuras nobles como la vasculatura renal y el uréter, tendiendo en cuenta que se recomienda un margen de seguridad de 0,5-1cm [85]; consideraciones fisiológicas en cuanto a la elevada perfusión renal que actúa como difusor de calor, dificultando, principalmente en tumores centrales, alcanzar la temperatura necesaria para una ablación correcta. Para evitar este efecto y realizar mejor la RF en estos casos, se ha utilizado la embolización previa del tumor con buenos resultados [81, 86]. Las características del tumor constituyen otro aspecto fundamental: el tamaño tumoral debe ser menor que el diámetro capaz de necrosar del sistema de RF que se posea. Los tumores exofíticos rodeados de grasa son los más favorables, ya que las propiedades aislantes de la grasa permiten alcanzar y mantener altas temperaturas. Según la experiencia reportada por Gervais et al en 2005 realizada en el Hospital General de Massachusetts, Boston, en 85 pacientes y 100 tumores al realizar un análisis multivariable encuentran que tanto el tamaño tumoral como su ubicación fueron predictores independientes en cuanto al resultado de la ablación. Tumores menores de 3 cm y no centrales fueron predictores independientes de una ablación completa. El 44% de los tumores entre 3 y 5 cm (16 de 36) requirieron mas de una sesión ablativa para alcanzar una necrosis completa mientras que la ubicación periférica fue predictor significativo de necrosis completa después de cualquier número de sesiones lo que fue atribuido al ya comentado efecto aislante del tejido graso perirenal y la menor disipación de calor provocado por los vasos renales en tumores centrales [87, 88].

Los pacientes seleccionados para realización de ablación percutánea deben tener un completo estudio imagenológico ya sea con TC contrastado o RNM. Para alcanzar resultados curativos el

tumor no debe comprometer la fascia de Gerota, la vena renal ni tener adenopatías sospechosas (T1-T3a en el sistema TNM). En caso de enfermedad diseminada la ablación puede indicarse como cirugía citoreductora (Debulking) o como maniobra paliativa para el manejo de dolor oncológico o hematuria [89].

4.3.1.2. Contraindicaciones de la Ablación por Radiofrecuencia

Las contraindicaciones para la RF incluyen: coagulopatias, infarto de miocardio reciente, angina inestable o proceso agudo como una infección activa severa. La presencia de uréter o intestino a menos de 1 cm de la zona de ablación puede contraindicar la técnica percutánea pero no la laparoscópica. Se ha descrito para evitar estos problemas, técnicas de instilación de agua estéril, solución de dextrosa al 5%, CO₂ o aire entre el tumor y los órganos vecinos [81, 87]. Los pacientes que no deseen o que no puedan cumplir con el seguimiento imagenológico posterior no se consideran buenos candidatos [90].

4.3.1.3. Complicaciones de la Ablación por Radiofrecuencia

Las complicaciones de la ablación por RF son poco frecuentes y pueden ser divididas en 5 categorías [87, 91, 92]:

- Hemorrágicas
- Lesión de sistema colector (como estenosis ureteral)
- Lesión de órganos cercanos
- Lesión neuromuscular (Neuropraxia)
- Lesiones cutáneas

Siguiendo con la experiencia reportada por Gervais et al , la complicación mas común es la hemorragia, la cual constituye un problema clínico en aproximadamente un 6%. Puede ocurrir en el espacio perinefrítico y/o en el sistema colector, lo que en ocasiones puede llegar a la necesidad de la instalación de un stent ureteral. En dos pacientes fue necesaria la transfusión de concentrados hemáticos pero en ninguno se recurrió a la cirugía. En los 5 pacientes la hemorragia fue diagnosticada durante el procedimiento. Un paciente presentó urinoma y lesión ureteral fue manejado con drenaje percutáneo y catéter nefro-ureteral. Un paciente presentó estenosis ureteral y fue tratado con nefrostomía y stent. No hubo lesiones intestinales. Describen que dos pacientes presentaron dolor neuropático y fueron de difícil manejo inicial pero se resolvieron espontáneamente en los meses posteriores. Finalmente reportan quemaduras de primer y segundo grado en un paciente [87].

1.4.3.1.4. Guía Por Imagen

Las técnicas más utilizadas para guiar la ablación por RF consistente en la utilización de US, TC, RNM o CEUS. Actualmente no disponemos de estudios que comparen los resultados entre estas modalidades [90].

ECOGRAFÍA CONVENCIONAL. La ecografía simple puede ser de utilidad para dirigir la aguja dentro del tumor pero no es eficaz para valorar la extensión de la ablación [93]. Tiene la ventaja de realizar un monitoreo en tiempo real de la ablación y no utiliza radiación ionizante sin embargo es una prueba operador-dependiente y su rendimiento puede estar condicionado por el habito corporal del paciente, la presencia de gas intestinal o de un asa de intestino que debe ser evitado [94]. Sin embargo últimamente varios autores sustentan su utilidad con resultados comparables a la TC en cuanto a complicaciones y resultados a largo plazo [95-97].

TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA. La TC se asocia a menos cambios en el patrón de imagen de la masa renal tratada, sin embargo la hiperdensidad tumoral y el gas generado durante la ablación puede limitar la visualización [98]. La presencia de tumor residual puede ser detectada mediante la administración de contraste ya que las zonas tumorales viables mostrarán captación mientras que las zonas de necrosis no lo harán [99]. Sin embargo, la inyección de contraste puede realizar solo una vez por cada sesión de ablación por lo que alcanzar una ablación completa puede tardar hasta 4 horas [87] sumado a que en algunos tipos de CCR no captantes de contraste la administración de este no permite realizar una monitorización adecuada del proceso [87]. La serie reportada por Gervais et al en 2005 de 100 tumores en 85 pacientes en quienes se realiza ablación por RF guiado por TC describe un 92% de ablación completa en tumores menores de 3 cm alcanzando el 100% con la segunda sesión [87]. Ferakis et al reportan en 2010 una serie de 39 tumores entre 1,3 y 7,5cm y obtienen una sobrevida libre de recidiva de 89% a 5 años [100].

RESONANCIA NUCLEAR MAGNÉTICA. La RNM se ha posicionado como uno de los mejores sistemas para guiar la ablación por RF principalmente por su alto contraste intrínseco en tejidos blandos, su capacidad de generar verdaderas imágenes multiplanares, y por ofrecer la posibilidad de targeting utilizando secuencias fluoroscópicas. La ablación completa se logra al remplazar las señales iso o hiperintensas en T2 del CCR por zonas sin señal. El tumor residual se detecta por la persistencia de zonas con señal iso o hiperintensas y el aplicador puede ser reposicionado para una nueva sesión sin la necesidad de aplicar medios de contraste repetidamente [98]. Se ha reportado 92-100% de ablación completa con una sola sesión ablativa guiado por RNM [101].

ECOGRAFÍA CON CONTRASTE. La reciente aparición de los medios de contraste ecográficos ha significado una revolución en cuanto a las posibilidades de la ecografía y sus alcances y perspectivas futuras están aún por develarse. Zhao et al publican en 2011 una serie de 73 pacientes con tumores de 1,7 a 5,8 cm, dividen dos grupos de pacientes a quienes se les practica una

ablación por RF, un grupo controlado por CEUS y el otro por ecografía convencional y realizan TC a los 7 días. Reportan una ablación completa en 94,6% del grupo con CEUS y de 86,1% en el grupo de ecografía. La supervivencia global fue de 100% durante un seguimiento promedio de 22 meses (rango de 12-42 meses) mientras que el filtrado glomerular no tuvo diferencias significativas al cabo de un seguimiento de 12 meses. Con estos resultados concluyen que la ablación por radiofrecuencia guiada por CEUS permite una monitorización “en tiempo real” de la zona de ablación [102].

1.4.4. Vigilancia Activa

Considerando el aumento en el diagnóstico de MRP en pacientes de edad avanzada y muchas veces afectados de una importante morbilidad, los protocolos de VA están cobrando cada vez más relevancia. En los pacientes manejados inicialmente con VA el patrón radiográfico de crecimiento lineal y volumétrico parece ser un indicador útil para el comportamiento agresivo de las MRP, sugiriendo así la necesidad de un tratamiento activo del tumor [103]. En una evaluación retrospectiva de 537 pacientes mayores de 74 años con un diagnóstico sospechoso de CCR manejados con NR, NP o VA, Lane et al. no hallaron ninguna mejora en la supervivencia global de los pacientes tratados quirúrgicamente en comparación con aquellos manejados con VA [104].

1.5. Resultados de la Ablación Percutánea de las Masas Renales Pequeñas

La IRC está presente en el 11% de la población general adulta y el 17% de la población mayor de 60 años [105]. Otero et al publican en 2010 el “Estudio Epidemiológico de la Insuficiencia Renal en España” en el se analiza una muestra de 2.746 personas mayores de 20 años. En este estudio describe una prevalencia general de IRC estadio 3 o mayor de 6,8% para la población general y de 20% en personas mayores de 64 años [106]. La IRC se ha asociado a aumento del riesgo de hospitalización, eventos cardiovasculares y mortalidad de cualquier etiología [107] [108] y mientras que diversos estudios han demostrado que la nefrectomía radical constituye un factor de riesgo

independiente para desarrollar IRC [72] [109] el abordaje conservador de nefronas con nefrectomía parcial se ha impuesto como el gold estándar cuando es técnicamente posible ya que ha demostrado la preservación de la función renal y resultados oncológicos similares a la NR a largo plazo [110]. En cuanto a las técnicas ablativas y su capacidad conservadora de nefronas, existen varios estudios que sustentan su rol protector de la función renal. Lucas et al publican en 2007 un estudio retrospectivo que incluye 242 pacientes sometidos a tratamiento primario por una MRP unilateral con riñón contralateral normal ya sea con NR (86 pacientes), NP (85 pacientes) o ablación por RF (71 pacientes); calculan la prevalencia de IRC estadio III previo a tratamiento y a los 3 años de seguimiento, reportando una prevalencia pre tratamiento de IRC estadio III o mayor de 26,7% (36 pacientes) sin diferencias significativas en cuanto a filtrado glomerular entre los 3 grupos. Con los pacientes que alcanzan un seguimiento de 3 años realizan un análisis multivariante observando que la NR es un factor independiente para el desarrollo de IRC estadio III o peor comparado con NP o ablación por RF (HR 34.3, 95% IC 4.28–275 and 10.9, 95% IC 1.36–88.7, respectivamente). Altunrende et al publican en 2011 una serie retrospectiva de 65 pacientes monorenos con una MRP, de los cuales 29 fueron tratados con crioterapia y 36 por RF en forma percutánea y guiados por TC con un seguimiento de 15,1 y 38,8 meses respectivamente. Reportan que no hubo diferencias estadísticamente significativas en el filtrado glomerular de ambos grupos durante el seguimiento [111].

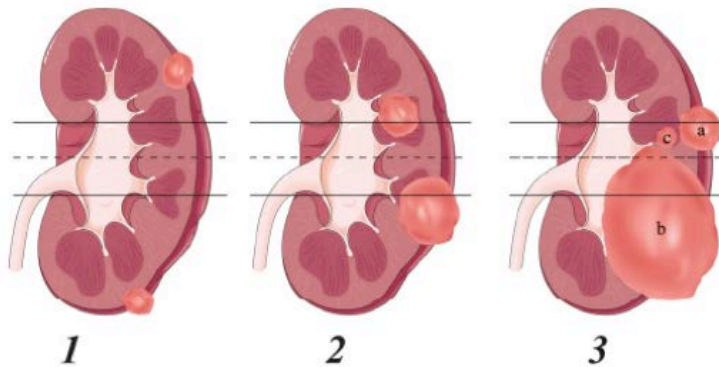
Si bien hay consenso en que aún faltan estudios a largo plazo que confirmen sus resultados, las técnicas ablativas cobran cada vez más interés en la comunidad urológica internacional en el tratamiento de MRPs. Esto principalmente por su capacidad de preservación de la función renal con menor morbilidad que la NP abierta o laparoscópica con buenos resultados oncológicos en series de 5 años de seguimiento [112]. En la Tabla 3 se resumen los principales estudios de MRPs tratadas con radiofrecuencia

1.6. El Índice Nefrométrico R.E.N.A.L.

Teniendo en cuenta la variedad de tratamientos disponibles para tratar las MRPs, existe la necesidad clínica de identificar herramientas predictivas para decidir el tratamiento más adecuado para cada paciente. Respondiendo a esta necesidad se han creado clasificaciones que basándose en los hallazgos de la anatomía macroscópica del tumor en las pruebas de imagen como la TC o la RNM. Sin embargo, a pesar de que muchos trabajos documentan los tamaños tumorales, pocos diferencian su localización, a pesar de que se ha postulado que diferencias de este y otros parámetros de la anatomía tumoral puede influir en el éxito inicial de un tratamiento así como en su resultado a largo plazo [87, 113]. Recientemente se ha difundido el R.E.N.A.L. Nephrometry Score (RNS: Radius, exophytic/endophytic properties, nearness of tumor to the collecting system or sinus (A)nterior/Posterior (L)ocation relative to the polar lines* (* suffix "h" assigned if the tumor touches the main renal artery or vein

FIGURA 1. ÍNDICE NEFROMÉTRICO R.E.N.A.L.

	1pt	2pts	3 pts
(R)adius (maximal diameter in cm)	≤4	>4 but < 7	≥ 7
(E)xophytic/endophytic properties	≥ 50%	<50%	Entirely endophytic
(N)earness of the tumor to the collecting system or sinus (mm)	≥7	>4 but <7	≤4
(A)nterior/Posterior (L)ocation relative to the polar lines*	No points given. Mass assigned a descriptor of a, p, or x		
* suffix "h" assigned if the tumor touches the main renal artery or vein	Entirely above the upper or below the lower polar line	Lesion crosses polar line	>50% of mass is across polar line (a) <u>or</u> mass crosses the axial renal midline (b) <u>or</u> mass is entirely between the polar lines (c)



Tomado de Kutikov and Uzzo 2009, J Urol 182 844-53

in millimeters, anterior/posterior, location relative to polar lines)propuesto por Kutikov y Uzzo en 2009 (Figura 1) [114].El RNS, consiste en un sistema de puntuación para caracterizar la anatomía relevante de los tumores renales considerando principalmente su tamaño, ubicación y profundidad. De esta forma se logra estandarizar los reportes científicos catalogando según la puntuación final como de complejidad baja (4-6), media (7-9) y alta (10-12).

Teniendo en cuenta la poca evidencia científica disponible para establecer la utilidad del índice R.E.N.A.L.en terapias ablativas hemos hecho el siguiente artículo de revisión publicado en Actas Urológicas Españolas.



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Utilidad del índice RENAL –Radius; Exo/endophitic; Nearnes to sinus; Anterior/posterior; Location relative to polar lines– en el manejo de las masas renales



C. Konstantinidis^{a,*}, E. Trilla^{a,b}, D. Lorente^{a,b} y J. Morote^{a,b}

^a Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, España

^b Servicio de Urología y Trasplante Renal, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España

Recibido el 4 de marzo de 2016; aceptado el 8 de abril de 2016

Disponible en Internet el 18 de mayo de 2016

PALABRAS CLAVE

Tumor renal;
Vigilancia activa;
Terapia ablativa;
Nefrectomía parcial;
Pronóstico;
Índice nefrométrico
RENAL

Resumen

Contexto: La creciente incidencia de las masas renales y el amplio abanico de tratamientos disponibles hacen necesario el establecimiento de herramientas predictivas que apoyen la toma de decisiones. El índice RENAL –Radius; Exo/endophitic; Nearnes to sinus; Anterior/posterior; Location relative to polar lines– permite estandarizar la anatomía de una masa renal diferenciando 3 grupos de complejidad. Desde su presentación existe una creciente, y a veces contradictoria, literatura que evalúa la utilidad clínica de su aplicación.

Objetivo: Analizar la evidencia científica sobre la relación entre el índice RENAL y las principales estrategias para el manejo de una masa renal.

Adquisición de la evidencia: Se realizó una búsqueda en la base de datos Medline, encontrando 576 citas bibliográficas sobre el índice RENAL. De acuerdo con la Declaración PRISMA se seleccionaron 100 resúmenes y finalmente se revisaron 96 artículos.

Síntesis de la evidencia: El índice RENAL tiene un alto grado de concordancia interobservador y ha sido validado como nomograma predictivo de resultado histológico. En vigilancia activa se ha relacionado con la velocidad de crecimiento tumoral y la probabilidad de nefrectomía. En terapia ablativa se ha asociado con la eficacia terapéutica, complicaciones y recidiva tumoral. En nefrectomía parcial se ha relacionado con la tasa de complicaciones, la conversión a cirugía radical, el tiempo de isquemia, la preservación funcional y la recidiva tumoral, hallazgo también observado en nefrectomía radical.

Conclusiones: El índice RENAL es un sistema objetivo, reproducible y útil como herramienta predictiva de parámetros clínicos tan relevantes como la tasa de complicaciones, el tiempo de isquemia, la función renal y los resultados oncológicos en los diversos tratamientos actualmente aceptados para el manejo de una masa renal.

© 2016 AEU. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: crislian1979@yahoo.com (C. Konstantinidis).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.acuro.2016.04.007>

0210-4806/© 2016 AEU. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Renal tumour;
Active surveillance;
Ablative therapy;
Partial nephrectomy;
Prognosis;
RENAL nephrometry
index

Utility of the RENAL index –Radius; Exophytic/endophytic; Nearness to sinus; Anterior/posterior; Location relative to polar lines– in the management of renal masses

Abstract

Context: The growing incidence of renal masses and the wide range of available treatments require predictive tools that support the decision making process. The RENAL index –Radius; Exophytic/endophytic; Nearness to sinus; Anterior/posterior; Location relative to polar lines– helps standardise the anatomy of a renal mass by differentiating 3 groups of complexity. Since the introduction of the index, there have been a growing number of studies, some of which have been conflicting, that have evaluated the clinical utility of its implementation.

Objective: To analyse the scientific evidence on the relationship between the RENAL index and the main strategies for managing renal masses.

Acquisition of the evidence: A search was conducted in the Medline database, which found 576 references on the RENAL index. In keeping with the PRISM Declaration, we selected 100 abstracts and ultimately reviewed 96 articles.

Synthesis of the evidence: The RENAL index has a high degree of interobserver correlation and has been validated as a predictive nomogram of histological results. In active surveillance, the index has been related to the tumour growth rate and probability of nephrectomy. In ablative therapy, the index has been associated with therapeutic efficacy, complications and tumour recurrence. In partial nephrectomy, the index has been related to the rate of complications, conversion to radical surgery, ischaemia time, function preservation and tumour recurrence, a finding also observed in radical nephrectomy.

Conclusions: The RENAL index is an objective, reproducible and useful system as a predictive tool of highly relevant clinical parameters such as the rate of complications, ischaemia time, renal function and oncological results in the various currently accepted treatments for the management of renal masses.

© 2016 AEU. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

En los últimos años hemos asistido a importantes cambios en el manejo de las masas renales, con una clara tendencia a la conservación de una mayor cantidad de parénquima renal, lo cual se ha traducido en el posicionamiento de la nefrectomía parcial (NP) como estándar de tratamiento de la mayoría de los tumores renales en estadio T1a. Además, otras estrategias terapéuticas están siendo evaluadas en casos seleccionados, como la vigilancia activa (VA) o las terapias ablativas¹.

Actualmente más del 50% de los diagnósticos de masas renales se realiza como hallazgo incidental en una ecografía o tomografía computarizada². La decisión terapéutica es habitualmente tomada usando la información clínica y las imágenes. En un intento por dar mayor utilidad a la información obtenida a través de la tomografía computarizada, en el año 2009 Kutikov y Uzzo publicaron el índice RENAL –Radius; Exo/endophytic; Nearness to sinus; Anterior/posterior; Location relative to polar lines–, el cual evalúa y estandariza la anatomía tumoral según 5 criterios que permiten estratificar 3 niveles de complejidad para cada lesión³.

A día de hoy no existe un consenso sobre la utilidad del índice RENAL para seleccionar el tratamiento de un paciente con una masa renal. En este artículo se revisa la evidencia científica que relaciona el índice RENAL con aspectos relacionados con el manejo de las masas renales.

Adquisición de la evidencia

Se realizó una búsqueda en Medline limitada a artículos en inglés y en castellano publicados hasta noviembre de 2015 utilizando los siguientes términos: «R.E.N.A.L.» (125 resultados), «Nephrometry» (285 resultados) «Renal Score» (63 resultados), R.E.N.A.L. Score» (29 resultados) y «R.E.N.A.L. Nephrometry Score» (74 resultados). Se obtuvieron 23 citas adicionales provenientes de referencias previas. Se realizó un proceso de selección y descarte de citas acorde con la Declaración PRISMA, y finalmente se revisaron 96 artículos (fig. 1).

Síntesis de la evidencia**Definición y características del índice RENAL**

El índice RENAL consiste en un sistema de puntuación para caracterizar aspectos relevantes de los tumores renales considerando su tamaño, ubicación y profundidad. De esta forma se consigue estandarizar la complejidad tumoral según la puntuación final como baja (4-6), intermedia (7-9) y alta (10-12) (tabla 1, fig. 1)³.

La correlación histológica del índice RENAL fue estudiada en 2011 por Uzzo y Kutikov, quienes publicaron un estudio retrospectivo en el que analizaron 525 masas intervenidas quirúrgicamente comparando el índice RENAL

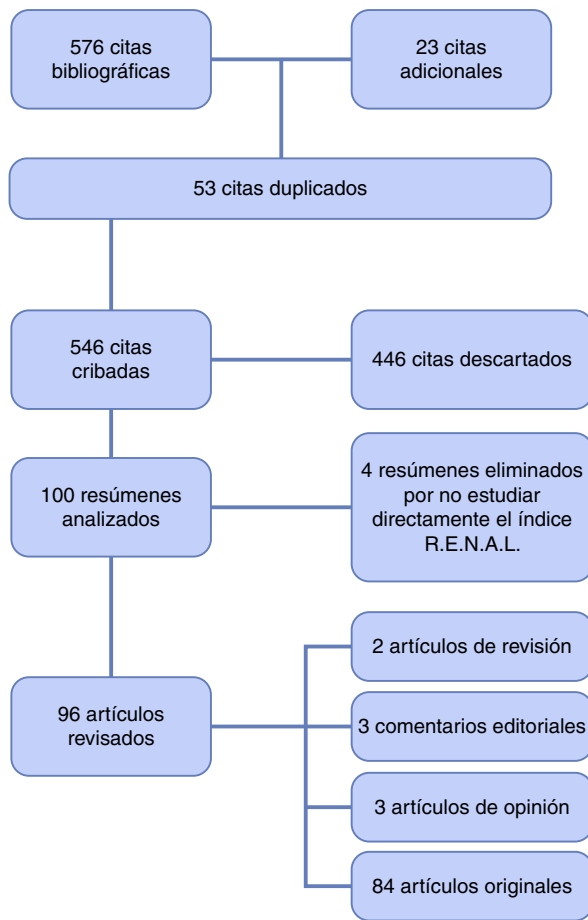


Figura 1 Selección y descarte de citas bibliográficas según la Declaración PRISMA.

con los hallazgos histológicos y observaron una asociación significativa entre el índice RENAL y la malignidad de la masa y el grado de Fuhrman. Los autores desarrollaron un nomograma que incluyó las variables sexo, edad e índice RENAL, el cual puede ser consultado en www.cancernomograms.com/nephrometrynomogram, y que permite calcular la probabilidad de malignidad de una masa renal y de que esta sea de alto grado⁴.

Tabla 1 Sistema de puntuación del índice RENAL

	Un punto	Dos puntos	Tres puntos
Radio máximo (cm)	≤ 4	> 4 pero < 7	> 7
Exofítico o endofítico	> 50%	< 50%	Totalmente endofítico
Cercanía al sistema colector o al seno renal (mm)	≥ 7	> 4 pero < 7	≤ 4
Anterior o posterior	No se asigna puntaje, solo se asigna el sufijo «a», «p» o «x» si no se puede definir		
Localización relativa a las líneas polares	Completamente por arriba o por debajo de las líneas	La lesión cruza alguna línea polar	Más del 50% del tumor cruza alguna línea polar (a) o cruza la línea media axial (b) o se encuentra completamente entre las líneas polares (c)

El sufijo «h» se agrega si el tumor está en contacto con la vena o la arteria renal

Tomada y traducida de Kutikov y Uzzo³.

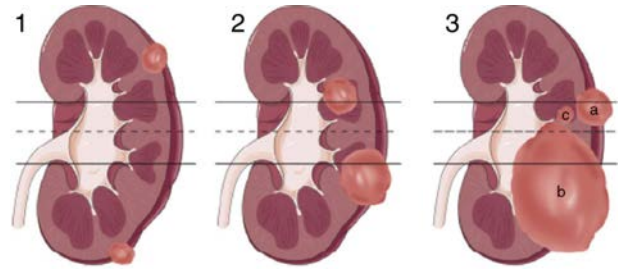


Figura 2 Representación del sistema de puntuación para el cálculo del índice RENAL Tomada de Kutikov y Uzzo³.

Paralelamente, en 2012 Wang et al. publicaron un estudio retrospectivo de validación externa del nomograma en 391 pacientes confirmando su validez⁵. En 2014 Koo et al. realizaron un estudio similar sobre 1.219 masas renales, en el cual confirmaron la validez del modelo exclusivamente para la predicción de malignidad⁶.

Variabilidad interobservador

En 2011, Weight et al. estudiaron la variabilidad para calcular el índice RENAL entre 6 evaluadores: 2 urólogos, un radiólogo, un residente de Urología, un residente de Radiología y un estudiante de Medicina en 96 tumores renales consecutivos, observando un alto nivel de concordancia entre todos los participantes⁷. Otro estudio realizado en 2011 por Kolla et al. comparó la puntuación obtenida por 3 cirujanos para cada una de las variables del índice aplicado a 51 pacientes, observando un índice de concordancia total de 0,80, y para las variables individuales, de 0,95 (R), 0,86 (E), 0,76 (N), 0,84 (A) y 0,73 (L)⁸.

El análisis de la relación entre determinados hallazgos radiológicos y mutaciones genéticas específicas se conoce como radiogenómica y se ha asociado a pronóstico, comportamiento biológico y sensibilidad a fármacos⁹. En 2015, Shinagare et al. publicaron un estudio retrospectivo en el que analizaron masas renales pequeñas (MRP) en 103 pacientes, encontrando una asociación entre el crecimiento exofítico y una mutación de buen pronóstico en el gen de mucina 4¹⁰. Estos hallazgos evidencian que el índice RENAL podría estar relacionado con el comportamiento biológico de una masa renal (fig. 2).

Relación del índice RENAL con la vigilancia activa

En pacientes seleccionados la VA es una estrategia de aceptación creciente en el manejo de una MRP. Varios estudios han observado una tasa de enfermedad metastásica durante el seguimiento menor al 2%. Por otra parte, sabemos por el análisis histológico de las MRP que solo un 20-25% corresponde a un cáncer potencialmente agresivo, mientras que un 60% se debe a un tumor indolente y el 20% restante a lesiones benignas¹¹.

Tomaszewski et al. publicaron en 2014 un estudio retrospectivo que incluyó más de 1.000 pacientes, de los cuales 195 fueron manejados mediante VA, y reportaron que individualmente cada uno de los componente del índice RENAL se relacionaba significativamente con la decisión de VA o tratamiento quirúrgico inmediato. Asimismo, reportaron que tanto la puntuación final como la modificada (que evalúa la morfología tumoral sin considerar su tamaño, eliminando la variable «R») influyen significativamente en la decisión¹².

Cuando se establece un protocolo de VA se utiliza habitualmente la velocidad de crecimiento lineal de la lesión para definir la necesidad de un tratamiento definitivo¹³. Mehrazin et al. realizaron en 2015 un estudio retrospectivo con 346 pacientes y 401 MRP en VA durante 37 meses de seguimiento medio y analizaron la asociación entre el patrón de crecimiento lineal y el índice RENAL. Al comparar los pacientes que se mantuvieron en VA con aquellos que requirieron cirugía, los autores determinaron que los tumores que se ubicaban cerca del sistema colector o que contactaban con la arteria o la vena renal se asociaban significativamente a recibir un tratamiento quirúrgico. Los autores propusieron un modelo predictivo en el cual cada punto del índice RENAL añadiera un aumento por año de 0,037 cm del índice de crecimiento lineal¹⁴.

Relación del índice RENAL con la terapia ablativa

Las terapias ablativas son alternativas de tratamiento a la NP en el manejo de las MRP en pacientes que son malos candidatos a la cirugía o que la rechazan. Aunque este tipo de tratamiento requiere aún una validación a largo plazo, se han reportado tasas de supervivencia libre de recurrencia mayores del 90% y de sobrevida mayores del 95% a 5 años¹⁵.

En 2015 Camacho et al. realizaron un estudio retrospectivo de 5 años en el que se incluyeron 87 pacientes con un total de 101 masas renales con un diámetro promedio de 2 cm (todos con biopsia positiva para CCR). Los pacientes fueron tratados mediante crioterapia o radiofrecuencia percutánea (54 y 46%, respectivamente). Se observó que un índice RENAL superior a 8 se asociaba significativamente a una mayor incidencia de complicaciones, recidiva en el primer año postratamiento y tasa global de recidiva¹⁶.

En 2013 Schmit et al. estudiaron el valor pronóstico del índice RENAL en 627 pacientes y 751 tumores con diámetro medio de 2,7 cm tratados mediante crioterapia (57%) o radiofrecuencia (43%) percutánea, observando una asociación significativa entre el índice RENAL y el fracaso de la ablación (definido como la persistencia de captación de contraste en la zona tratada en los primeros 3 meses) y la

recidiva dentro de los primeros 2 años. Los autores observaron que el índice RENAL medio de los tumores con fracaso ablativo fue de 7,6 vs. 6,7 de los tumores que no fracasaron ($p < 0,001$). También reportaron una asociación significativa entre el índice RENAL y la tasa de complicaciones mayores (Clavien-Dindo ≥ 3); sin embargo, no observaron asociación entre el índice RENAL y la evolución de la función renal¹⁷.

Relación del índice RENAL con la nefrectomía parcial

La NP está considerada como el estándar de tratamiento de las MRP¹. Sus resultados oncológicos son comparables a los de la nefrectomía radical (NR); sin embargo, se asocia a una mayor tasa de complicaciones¹⁸.

En 2011 Simhan et al. realizaron una revisión retrospectiva de 390 pacientes sometidos a NP (abierta 55,4% y robótica 44,6%) por una MRP y estratificaron sus resultados según el índice RENAL (baja 28%, media 55,6% y alta 16,4%), y la severidad de las complicaciones según la clasificación Clavien-Dindo. Los autores observaron que la presencia de complicaciones mayores (Clavien-Dindo 3-4) fue mayor en el grupo de alta complejidad (21,9%, $p = 0,009$) en contraste con los grupos de complejidad media (11,1%) y baja (6,4%). Globalmente, los autores determinaron que los pacientes con una MRP de alta complejidad según el índice RENAL tratados mediante NP tenían una probabilidad 5,4 veces superior de presentar complicaciones mayores¹⁹. Estos resultados son concordantes con los presentados en 2011 por Bruner et al., que en su serie de 124 NP encontraron una asociación significativa entre el índice RENAL y el riesgo de fístula urinaria (siendo el parámetro «E» el que presentó la mayor asociación)²⁰. También son concordantes con los resultados publicados en 2012 por Stroup et al., que analizaron las NP realizadas a 281 pacientes evidenciando una asociación significativa entre el índice RENAL y el desarrollo de fístula urinaria postoperatoria²¹. Así mismo, en 2012 Rosevear et al. observaron en 91 pacientes tratados mediante NP que el índice RENAL fue mayor en aquellos que presentaron alguna complicación (6,9 vs. 6,0, $p = 0,02$); sin embargo, no detectaron diferencias en la severidad de estas según la clasificación de Clavien-Dindo²². Otro estudio publicado en 2013 por Liu et al. analizó 181 NP (128 laparoscópicas y 53 robóticas) en tumores cT1, encontrando diferencias significativas en la tasa de complicaciones postoperatorias, siendo de un 5,8% en el grupo de baja complejidad, de un 16% en el de complejidad intermedia y de un 50% en el de alta complejidad según el índice RENAL. Los autores observaron una asociación significativa entre el índice RENAL y la incidencia de complicaciones mayores (Clavien-Dindo 3)²³.

En contraste con los estudios previos, otros no han encontrado asociación entre el índice RENAL y las tasas de complicaciones. Moreno-Alarcón et al. publicaron en 2014 una revisión retrospectiva de 84 NP sin evidenciar relación significativa entre el índice RENAL y la aparición de complicaciones²⁴. Igualmente, Long et al., en su estudio retrospectivo de 177 NP, no observaron una asociación significativa entre el índice RENAL y el desarrollo de complicaciones postoperatorias; sin embargo, destacan que el

índice RENAL fue un factor predictivo para la conversión a NR y de isquemia caliente prolongada²⁵.

La pérdida de masa renal y un tiempo de isquemia caliente mayor de 25 min son los factores fundamentales que determinan la pérdida de función renal en el contexto de una NP²⁶. En 2014, Tomaszewski et al. realizaron un estudio retrospectivo de 375 pacientes tratados mediante NP asistida por robot, analizando la relación del índice RENAL y la prolongación de isquemia caliente mayor o igual a 30 min. Los autores observaron una asociación significativa entre la isquemia prolongada y un índice RENAL de complejidad intermedia y alta²⁷. Estos resultados son concordantes con los previamente publicados por Altunrende et al. en 2013, en donde se describieron los resultados de 187 NP asistidas por robot, encontrando una diferencia significativa entre los tiempos de isquemia de cada grupo de complejidad (baja 13,6 min; intermedia 20,3 min; alta 28,1 min). Los autores observaron una relación significativa entre el tiempo de isquemia y los parámetros individuales del score «R», «E» y «N»²⁸. Liu et al. también evaluaron las diferencias de tiempo de isquemia entre los 3 grupos de complejidad según el índice RENAL, observando tiempos de 29, 33 y 39 min para los grupos de complejidad baja, intermedia y alta, respectivamente²³. Estos resultados contrastan con los publicados en 2011 por Mufarrij et al. sobre 92 NP asistidas por robot, en las que no observaron relación entre el índice RENAL y el tiempo de isquemia, la tasa de complicaciones, el tiempo operatorio ni la estancia hospitalaria. Sin embargo, los mismos autores destacan que la poca homogeneidad de los grupos analizados (66 pacientes en el grupo de baja complejidad, 22 en el de complejidad intermedia y solo 4 pacientes en el de alta complejidad) podría haber condicionado sus resultados²⁹.

Para hacer una evaluación precisa de la variación de la función renal posterior a una NP y establecer el posible papel predictivo del índice RENAL, Kwon et al. evaluaron la función renal previa y posterior a la cirugía estimando el filtrado glomerular mediante el uso de tecnecio-99m. Los autores realizaron un análisis retrospectivo en 185 pacientes tratados mediante NP en quienes se determinó el filtrado glomerular previo a la cirugía y en los controles postoperatorios a los 6, 18 y 30 meses, observando que los pacientes con un índice RENAL de complejidad intermedia o alta presentaron significativamente un mayor deterioro del filtrado glomerular que aquellos con tumores de baja complejidad³⁰.

Existe poca evidencia científica que relacione el índice RENAL con el resultado oncológico. En 2014, Kopp et al. analizaron a 202 pacientes con un tumor renal cT2 tratados mediante NR (80) o NP (122) con un seguimiento medio de 41 meses. En el análisis general la única diferencia significativa entre estos 2 grupos fue el tamaño tumoral, siendo mayor en el grupo de NR (10,2 vs. 8,8 cm, $p < 0,001$). Al evaluar los resultados según el tipo de cirugía realizada no se observaron diferencias respecto a la supervivencia global, específica para cáncer ni libre de recidiva entre estos 2 tratamientos (NR vs. NP); sin embargo, al dividir 2 grupos según el índice RENAL se observó que los pacientes que tenían tumores con una puntuación mayor o igual a 10 presentaron un riesgo 5 veces superior de recidiva y 7 veces superior de mortalidad global, independientemente de la técnica quirúrgica utilizada³¹.

Relación del índice RENAL con la nefrectomía radical

Existe poca evidencia científica que relacione los resultados de la NR con el índice RENAL. En 2016 Nagahara et al. han publicado un estudio retrospectivo en el que analizaron 91 pacientes sometidos a NR por una masa renal cT1b-T2b, encontrando que los pacientes con tumores con un índice mayor o igual a 10 tuvieron una menor supervivencia libre de recurrencia a 5 y 10 años de seguimiento (70 y 55%, respectivamente) en comparación con el grupo que tenía un índice menor de 10 (95% para ambos)³².

Discusión

El incremento del diagnóstico de masas renales de forma incidental y la creciente oferta de tratamientos hacen necesario disponer de herramientas que permitan elegir la opción más apropiada para cada paciente¹⁷.

El índice RENAL permite estandarizar la complejidad de las masas renales, lo que facilita la comparación de los resultados observados entre las diferentes series³³. Desde el punto de vista clínico permitiría la aproximación individualizada sobre la tasa de complicaciones, la evolución de la función renal y los resultados oncológicos para cada uno de los tratamientos disponibles. Además, algunos autores evidencian que el índice RENAL podría ser usado para adecuar la curva de aprendizaje según la experiencia del cirujano y la complejidad tumoral²¹.

A medida que las técnicas mínimamente invasivas se vuelven más comunes, los urólogos somos cada vez más exigentes en su aplicación. La evaluación de técnicas de reciente aparición puede verse mejorada por la utilización del índice RENAL. Así, tenemos estudios como el publicado por Wang et al., en el que se comparó la NP robótica con la laparoscópica en masas renales con un índice RENAL mayor o igual a 7, observando que ambas estrategias presentaban tasas de complicaciones, preservación de la función renal y resultados oncológicos similares. Sin embargo, observaron que la NP robótica presentó menores tasas de transfusión, mientras que la NP laparoscópica fue la estrategia más eficiente para este tipo de tumores³⁴. En otro estudio publicado por Wang et al. se propone una mini incisión para la realización de una NP abierta en tumores renales con un índice RENAL mayor o igual a 10, concluyendo que esta técnica puede ser beneficiosa en tumores de alta complejidad³⁵.

Además del índice RENAL existen otros sistemas para evaluar la anatomía de las masas renales. Ficarra et al. propusieron en 2009 el sistema *Preoperative Aspects and Dimensions Used for an Anatomical Classification*, más conocido como PADUA³⁶, mientras que Simmons et al. presentaron en 2010 el *C-index*³⁷. Dos años más tarde este último grupo de autores propuso una integración del índice RENAL con el *C-index* para generar el índice DAP, por *diameter-axial-polar nephrometry*³⁸.

Los estudios que comparan estos índices nefrométricos son escasos. En 2011 Okhunov et al. estudiaron la relación entre los resultados de 101 NP y los índices RENAL, PADUA y *C-index*, observando que los 3 tenían una escasa variabilidad interobservador y se asociaban al tiempo de isquemia y la función renal; sin embargo, no observaron ninguna relación

entre ninguno de estos índices y la tasa de complicaciones, el tiempo operatorio ni la estancia hospitalaria³³. La aproximación nefrométrica está teniendo una rápida evolución, y mientras algunos autores cuestionan su aplicabilidad, otros ya plantean nuevas propuestas. Tobert et al. analizaron las variables individuales de los índices RENAL, PADUA y *C-index*, proponiendo un índice de segunda generación compuesto por las variables que fueron estadísticamente significativas de cada uno de ellos³⁹.

Finalmente, creemos que la utilización de un índice nefrométrico que permita estandarizar la anatomía de las masas renales es actualmente imprescindible para evaluar los resultados de la literatura científica y útil en la toma de decisiones en la práctica clínica. El índice RENAL ha sido ampliamente evaluado por diferentes grupos, mostrando una alta concordancia interobservador y un perfil predictivo elevado sobre eventos clínicos tan relevantes como la tasa de complicaciones, la tasa de transfusiones, el tiempo de isquemia caliente, la evolución de la función renal y los resultados oncológicos, por lo que su inclusión en la práctica clínica es, a nuestro juicio, altamente recomendable.

Conclusiones

El índice nefrométrico RENAL permite evaluar la anatomía de una masa renal estableciendo de manera objetiva y reproducible su complejidad, la cual se ha relacionado con resultados clínicos de relevancia como la tasa de complicaciones posquirúrgicas, la evolución de la función renal posterior a una NP y los resultados oncológicos. La aplicación de un índice nefrométrico como el RENAL es de gran utilidad para comparar los resultados de la literatura científica y puede ser provechosa en la toma de decisiones clínicas.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Campbell SC, Novick AC, Belldegrun A, Blute ML, Chow GK, Derweesh IH, et al. Guideline for management of the clinical T1 renal mass. *J Urol*. 2009;182:1271–9.
- Anglada Curado FJ, Campos Hernandez P, Prieto Castro R, Carazo Carazo JL, Regueiro Lopez JC, Vela Jimenez F, et al. New epidemiologic patterns and risk factors in renal cancer. *Actas Urol Esp*. 2009;33:459–67.
- Kutikov A, Uzzo RG. The R.E.N.A.L. nephrometry score: A comprehensive standardized system for quantitating renal tumor size, location and depth. *J Urol*. 2009;182:844–53.
- Kutikov A, Saldone MC, Egleston BL, Manley BJ, Canter DJ, Simhan J, et al. Anatomic features of enhancing renal masses predict malignant and high-grade pathology: A preoperative nomogram using the RENAL Nephrometry score. *Eur Urol*. 2011;60:241–8.
- Wang HK, Zhu Y, Yao XD, Zhang SL, Dai B, Zhang HL, et al. External validation of a nomogram using RENAL nephrometry score to predict high grade renal cell carcinoma. *J Urol*. 2012;187:1555–60.
- Koo KC, Yoo H, Shin TY, Kim J, Choi YD, Rha KH, et al. External validation of the RENAL nephrometry score nomogram for predicting high-grade renal cell carcinoma in solid, enhancing, and small renal masses. *World J Urol*. 2014;32:249–55.
- Weight CJ, Atwell TD, Fazzio RT, Kim SP, Kenny M, Lohse CM, et al. A multidisciplinary evaluation of inter-reviewer agreement of the nephrometry score and the prediction of long-term outcomes. *J Urol*. 2011;186:1223–8.
- Kolla SB, Spiess PE, Sexton WJ. Interobserver reliability of the RENAL nephrometry scoring system. *Urology*. 2011;78:592–4.
- Kuo MD, Yamamoto S. Next generation radiologic-pathologic correlation in oncology: Rad-Path 2.0. *AJR Am J Roentgenol*. 2011;197:990–7.
- Shinagare AB, Vikram R, Jaffe C, Akin O, Kirby J, Huang E, et al. Radiogenomics of clear cell renal cell carcinoma: Preliminary findings of The Cancer Genome Atlas-Renal Cell Carcinoma (TCGA-RCC) Imaging Research Group. *Abdom Imaging*. 2015;40:1684–92.
- Thomas AA, Campbell SC. Small renal masses: Toward more rational treatment. *Cleve Clin J Med*. 2011;78:539–47.
- Tomaszewski JJ, Uzzo RG, Kocher N, Li T, Manley B, Mehrazin R, et al. Patients with anatomically simple renal masses are more likely to be placed on active surveillance than those with anatomically complex lesions. *Urol Oncol*. 2014;32:1267–71.
- Jewett MA, Mattar K, Basiuk J, Morash CG, Pautler SE, Siemens DR, et al. Active surveillance of small renal masses: Progression patterns of early stage kidney cancer. *Eur Urol*. 2011;60:39–44.
- Mehrazin R, Saldone MC, Egleston B, Tomaszewski JJ, Concodora CW, Ito TK, et al. Is anatomic complexity associated with renal tumor growth kinetics under active surveillance? *Urol Oncol*. 2015;33:167.e7–12.
- Psutka SP, Feldman AS, McDougal WS, McGovern FJ, Mueller P, Gervais DA. Long-term oncologic outcomes after radiofrequency ablation for T1 renal cell carcinoma. *Eur Urol*. 2013;63:486–92.
- Camacho JC, Kokabi N, Xing M, Master VA, Pattaras JG, Mittal PK, et al. R.E.N.A.L. (Radius, exophytic/endophytic, nearness to collecting system or sinus, anterior/posterior, and location relative to polar lines) nephrometry score predicts early tumor recurrence and complications after percutaneous ablative therapies for renal cell carcinoma: A 5-year experience. *J Vasc Interv Radiol*. 2015;26:686–93.
- Schmit GD, Thompson RH, Kurup AN, Weisbrod AJ, Boorjian SA, Carter RE, et al. Usefulness of R.E.N.A.L. nephrometry scoring system for predicting outcomes and complications of percutaneous ablation of 751 renal tumors. *J Urol*. 2013;189:30–5.
- Van Poppel H, da Pozzo L, Albrecht W, Matveev V, Bono A, Borowski A, et al. A prospective randomized EORTC intergroup phase 3 study comparing the complications of elective nephron-sparing surgery and radical nephrectomy for low-stage renal cell carcinoma. *Eur Urol*. 2007;51:1606–15.
- Simhan J, Saldone MC, Tsai KJ, Canter DJ, Li T, Kutikov A, et al. Objective measures of renal mass anatomic complexity predict rates of major complications following partial nephrectomy. *Eur Urol*. 2011;60:724–30.
- Bruner B, Breaux RH, Lohse CM, Leibovich BC, Blute ML. Renal nephrometry score is associated with urine leak after partial nephrectomy. *BJU Int*. 2011;108:67–72.
- Stroup SP, Palazzi K, Kopp RP, Mehrazin R, Santomauro M, Cohen SA, et al. RENAL nephrometry score is associated with operative approach for partial nephrectomy and urine leak. *Urology*. 2012;80:151–6.
- Rosevear HM, Gellhaus PT, Lightfoot AJ, Kresowik TP, Joudi FN, Tracy CR. Utility of the RENAL nephrometry scoring system in the real world: Predicting surgeon operative preference and complication risk. *BJU Int*. 2012;109:700–5.
- Liu ZW, Olweny EO, Yin G, Faddegon S, Tan YK, Han WK, et al. Prediction of perioperative outcomes following minimally

- invasive partial nephrectomy: Role of the R.E.N.A.L nephrometry score. *World J Urol.* 2013;31:1183–9.
24. Moreno-Alarcón C, Ramírez-Backhaus M, Pelechano-Gómez P, Ortiz-Rodríguez IM, Rubio-Briones J, Rodríguez-Torreblanca C, et al. Nephrometry scores: Interobserver reproducibility and perioperative factors prediction. *Actas Urol Esp.* 2014;38:523–9.
 25. Long JA, Arnoux V, Fiard G, Autorino R, Descotes JL, Rambeaud JJ, et al. External validation of the RENAL nephrometry score in renal tumours treated by partial nephrectomy. *BJU Int.* 2013;111:233–9.
 26. Mir MC, Campbell RA, Sharma N, Remer EM, Simmons MN, Li J, et al. Parenchymal volume preservation and ischemia during partial nephrectomy: Functional and volumetric analysis. *Urology.* 2013;82:263–8.
 27. Tomaszewski JJ, Smaldone MC, Mehrazin R, Kocher N, Ito T, Abbosh P, et al. Anatomic complexity quantitated by nephrometry score is associated with prolonged warm ischemia time during robotic partial nephrectomy. *Urology.* 2014;84:340–4.
 28. Altunrende F, Laydner H, Hernandez AV, Autorino R, Khanna R, White MA, et al. Correlation of the RENAL nephrometry score with warm ischemia time after robotic partial nephrectomy. *World J Urol.* 2013;31:1165–9.
 29. Mufarrij PW, Krane LS, Rajamahanty S, Hemal AK. Does nephrometry scoring of renal tumors predict outcomes in patients selected for robot-assisted partial nephrectomy? *J Endourol.* 2011;25:1649–53.
 30. Kwon T, Jeong IG, Ryu J, Lee C, Lee C, You D, et al. Renal function is associated with nephrometry score after partial nephrectomy: A study using diethylene triamine penta-acetic acid (DTPA) renal scanning. *Ann Surg Oncol.* 2015;22 Suppl 3:S1594–600.
 31. Kopp RP, Mehrazin R, Palazzi KL, Liss MA, Jabaji R, Mirheydar HS, et al. Survival outcomes after radical and partial nephrectomy for clinical T2 renal tumours categorised by R.E.N.A.L. nephrometry score. *BJU Int.* 2014;114:708–18.
 32. Nagahara A, Uemura M, Kawashima A, Ujike T, Fujita K, Miyagawa Y, et al. R.E.N.A.L. nephrometry score predicts postoperative recurrence of localized renal cell carcinoma treated by radical nephrectomy. *Int J Clin Oncol.* 2016;21:367–72.
 33. Okhunov Z, Rais-Bahrami S, George AK, Waingankar N, Duty B, Montag S, et al. The comparison of three renal tumor scoring systems: C-Index, P.A.D.U.A., and R.E.N.A.L. nephrometry scores. *J Endourol.* 2011;25:1921–4.
 34. Wang Y, Ma X, Huang Q, Du Q, Gong H, Shang J, et al. Comparison of robot-assisted and laparoscopic partial nephrectomy for complex renal tumours with a RENAL nephrometry score ≥ 7 : Peri-operative and oncological outcomes. *BJU Int.* 2016;117:126–30.
 35. Wang H, Sun LA, Wang Y, Xiang Z, Zhou L, Guo J, et al. Mini-flank supra-12th rib incision for open partial nephrectomy for renal tumor with RENAL nephrometry score ≥ 10 : An innovation of traditional open surgery. *Medicine (Baltimore).* 2015;94:e692.
 36. Ficarra V, Novara G, Secco S, Macchi V, Porzionato A, de Caro R, et al. Preoperative aspects and dimensions used for an anatomical (PADUA) classification of renal tumours in patients who are candidates for nephron-sparing surgery. *Eur Urol.* 2009;56:786–93.
 37. Simmons MN, Ching CB, Samplaski MK, Park CH, Gill IS. Kidney tumor location measurement using the C index method. *J Urol.* 2010;183:1708–13.
 38. Simmons MN, Hillyer SP, Lee BH, Fergany AF, Kaouk J, Campbell SC. Diameter-axial-polar nephrometry: Integration and optimization of R.E.N.A.L. and centrality index scoring systems. *J Urol.* 2012;188:384–90.
 39. Tobert CM, Shoemaker A, Kahnoski RJ, Lane BR. Critical appraisal of first-generation renal tumor complexity scoring systems: Creation of a second-generation model of tumor complexity. *Urol Oncol.* 2015;33:167.e1–6.

2. HIPÓTESIS DE TRABAJO

En pacientes con una MRP sometidos a ablación percutánea por RFA guiada con CEUS, la complejidad de la anatomía tumoral expresada a través del RNS predice de los resultados oncológicos, la evolución de la función renal y la tasa de complicaciones así como la estancia hospitalaria.

3. OBJETIVOS

Objetivo 1:

Analizar las características descriptivas y el RNS de la serie de pacientes con MRP sometidos a RFA percutánea guiada con CEUS entre los años 2005 y 2015 en el Hospital Universitario Vall d'Hebron.

Objetivo 2

Analizar la asociación entre el RNS y los resultados oncológicos expresados a través de la persistencia tumoral, recidiva, diseminación metastásica y mortalidad cáncer específica y global.

Objetivo 3

Analizar la asociación entre el RNS y la evolución de la función renal a los 12 meses del tratamiento, expresada a través del diferencia estimado del filtrado glomerular.

Objetivo 4

Analizar la asociación entre el RNS y la tasa y tipo de complicaciones, así como la estancia hospitalaria.

4. METODOLOGÍA

Diseño de estudio

Se trata de un análisis retrospectivo y observacional de los casos clínicos seleccionados de pacientes que presentan una MRP.

Pacientes

Constituye la base del estudio, una serie consecutiva de pacientes sometidos a RFA percutánea guiada con CEUS realizada en el Hospital Universitario Vall d'Hebron (HVH) entre el 1 de enero de 2005 y el 1 de marzo 2015.

Criterios de Selección: Pacientes que presentan una masa renal inferior a 4 cm de diámetro demostrada por TC o RNM y que por su edad avanzada y/o comorbilidades no son candidatos adecuados para una intervención quirúrgica con anestesia general. A todos los pacientes se les realiza previamente una CEUS para comprobar la viabilidad de la técnica según las características anatómicas del paciente y del tumor. Los pacientes que son seleccionados tienen una CEUS favorable que permite a realización del procedimiento.

Criterios de Exclusión: Para el análisis de los resultados oncológicos, se excluyeron los pacientes con menos de un año de seguimiento en consultas externas de urología desde la realización del procedimiento. Asimismo, se excluyeron los casos que no contaron con la información clínica necesaria para realizar los análisis (bioquímica clínica e imágenes médicas).

Intervención

La intervención consistió en el cálculo del RNS en el análisis de las imágenes médicas (TC o RNM) y la categorización de los casos en función de la estimación del grado de complejidad bajo, medio o alto.

Variable de medida de resultado (Outcomes)

- Resultado Oncológico:
 - Persistencia tumoral: Identificación de una lesión renal captante de contraste sobre el lecho de la ablación, en el primer control radiológico posterior a la ablación realizado a los 3 meses.
 - Recurrencia: Identificación de una lesión renal captante de contraste posterior al primer control radiológico negativo.
 - Metástasis: Identificación de progresión tumoral a distancia durante el seguimiento
 - Mortalidad cáncer específica y global.
- Resultado Funcional: Evaluación del filtrado glomerular (eGFR: Estimated Glomerular Filtrate Ratio) previo al tratamiento y al año de seguimiento.
- Complicaciones y tiempo de estancia hospitalaria:
 - Frecuencia y severidad de complicaciones en función de la clasificación de Clavien-Dindo.
 - Tiempo de estancia hospitalaria para la realización del procedimiento expresado en días.

Análisis estadístico

Los datos demográficos, clínico-patológicos y los resultados se analizaron mediante estadística descriptiva. Las variables cuantitativas se expresaron utilizando tasas y porcentajes mientras que el análisis cualitativo se expresó utilizando la media, desviación standard y el rango. La asociación entre las variables de medida de resultado y el RNS se evaluaron utilizando Chi cuadrado y la prueba de Fisher para variables cualitativas y la prueba de Mann Witney y de Wilcoxon para

variables cuantitativas. Para el análisis de la supervivencia libre de recidiva local y para el análisis de la mortalidad, se construyeron curvas actuariales de Kaplan-Meier y se realizaron comparaciones utilizando el test de Log Rank y/o de Breslow. La significación estadística se estableció con un valor de $p < 0.05$. Se utilizó el programa SPSS versión 20.0 para ejecutar todos los análisis.

5. PUBLICACIONES

En este proyecto se han realizado las siguientes publicaciones científicas:

- 1. Utilidad del índice R.E.N.A.L. (Radius; Exo/Endophitic; Nearnnes to sinus; Anterior/Posterior; Location relative to polar lines) en el Manejo de las Masas Renales**
C. Konstantinidis, E. Trilla D. Lorente y J. Morote
Actas Urológicas Españolas, Vol. 40. Núm. 10. Diciembre 2016
- 2. Radiofrecuencia Percutánea Guiada por Ecografía en el Tratamiento de Masas Renales Pequeñas**
E. Trilla, C. Konstantinidis, X. Serres, D. Lorente, J. Planas, J. Placer, C. Salvador, A. Celma, C. Montealegre y J. Morote
Actas Urológicas Españolas, Vol. 41. Núm. 8. Octubre 2017
- 3. Association between the R.E.N.A.L. Nephrometry Score and Clinical Outcomes in Patients with Small Renal Masses Treated with Percutaneous Contrast Enhanced Ultrasound Radiofrequency Ablation**
Cristian Konstantinidis, Enrique Trilla, Xavier Serres, Carolina Montealegre, David Lorente, Rafael Castellón, Juan Morote
Enviado a publicación al Journal of Endourology en marzo de 2018 (anexo)



ARTÍCULO ORIGINAL

Radiofrecuencia percutánea guiada por ecografía en el tratamiento de masas renales pequeñas



E. Trilla^{a,*}, C. Konstantinidis^a, X. Serres^b, D. Lorente^a, J. Planas^a, J. Placer^a, C. Salvador^a, A. Celma^a, C. Montealegre^b y J. Morote^a

^a Servicio de Urología, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universitat Autònoma, Barcelona, España

^b Servicio de Radiodiagnóstico, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universitat Autònoma, Barcelona, España

Recibido el 11 de noviembre de 2016; aceptado el 21 de marzo de 2017
Disponibile en Internet el 28 de abril de 2017

PALABRAS CLAVE

Tumor renal pequeño;
Ablación por radiofrecuencia;
Cáncer renal

KEYWORDS

Small renal tumour;
Radiofrequency ablation;
Renal cancer

Resumen

Introducción: El objetivo del presente estudio ha sido analizar y evaluar la experiencia en ablación por radiofrecuencia de masas renales pequeñas mediante abordaje percutáneo guiado por ecografía con contraste en pacientes no aptos para la resección quirúrgica, y/o que no aceptaron vigilancia u observación.

Material y método: Desde enero de 2007 hasta agosto de 2015 se han realizado 164 tratamientos en un total de 148 pacientes. Se presentan las características clínico-radiológicas de los pacientes, los resultados oncológicos y funcionales a corto y medio plazo.

Resultados: La tasa de éxito técnico global fue del 97,5%, con éxito final en una sesión en el 100% de lesiones ≤ 3 cm y el 92% en lesiones entre 3-5 cm. El diámetro medio de los tumores en los que el tratamiento fue finalmente exitoso fue de 2,7 cm, mientras que el diámetro medio de estos fallos fue de 3,9 cm ($p < 0,05$). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la creatinina sérica y en el filtrado glomerular estimado.

Conclusiones: A pesar de la baja tasa de biopsia renal positiva en la serie, la aplicación de radiofrecuencia percutánea ecoguiada en el tratamiento de lesiones renales pequeñas parece un procedimiento eficaz y seguro, con un mínimo impacto sobre la función renal, un aceptable control oncológico a corto y medio plazo, con una baja tasa de complicaciones.

© 2017 AEU. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Ultrasound-guided percutaneous radiofrequency ablation for treating small renal masses

Abstract

Introduction: The objective of this study was to analyse and assess the experience with radiofrequency ablation of small renal masses using a contrast-enhanced, ultrasound-guided

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: etrilla@vhebron.net (E. Trilla).

percutaneous approach for patients who are not suitable for surgical resection and/or who refused surveillance or observation.

Material and method: From January 2007 to August 2015, 164 treatments were performed on a total of 148 patients. We present the patients' clinical-radiological characteristics, oncological and functional results in the short and medium term.

Results: The overall technical success rate was 97.5%, with a successful outcome in 1 session in 100% of the lesions ≤ 3 cm and 92% in lesions measuring 3-5 cm. The mean tumour diameter in the patients for whom the treatment was ultimately successful was 2.7 cm, while the mean diameter of these in the unsuccessful operations was 3.9 cm ($P < .05$). There were no statistically significant differences in the serum creatinine levels and estimated glomerular filtration rates.

Conclusions: Despite the low rate of positive renal biopsies in the series, ultrasound-guided percutaneous radiofrequency ablation for treating small renal lesions appears to be an effective and safe procedure with a minimum impact on renal function, an acceptable oncologic control in the short and medium term and a low rate of complications.

© 2017 AEU. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Actualmente asistimos a un aumento en el diagnóstico de masas renales de pequeño tamaño (< 4 cm). Las causas parecen deberse al incremento en la detección incidental en estudios de imagen realizados por otros motivos, así como por el aumento progresivo de la incidencia de cáncer renal evidenciado en países desarrollados, probablemente en relación con factores conocidos como el tabaco o la obesidad¹⁻⁴.

La experiencia en cirugía parcial renal ha permitido que cada vez sean más los urólogos capacitados para llevar a cabo procedimientos complejos con resultados oncológicos y funcionales excelentes. A pesar de ello, la nefrectomía parcial es todavía considerada un procedimiento quirúrgico complejo, no exento de complicaciones y que en ocasiones puede requerir de tiempos de isquemia elevados⁵⁻⁷. Otro elemento a tener en cuenta es el incremento del diagnóstico de masas renales pequeñas en edades entre 70-90 años, donde en una elevada proporción tienen un comportamiento poco agresivo, bajas tasas de crecimiento (1-3 mm anuales), bajos grados de Führman y bajo potencial metastásico. En ellos podemos plantear la vigilancia activa como alternativa o llevar a cabo una actitud terapéutica activa en casos concretos. La Asociación Europea de Urología y la AUA apoyan en sus guías el uso de técnicas mínimamente invasivas (grado recomendación A) en pacientes con tumores pequeños o comorbilidad importante no candidatos a cirugía, o afectos de síndromes hereditarios como la enfermedad de Von Hippel Lindau y la enfermedad de Birt-Hogg-Dubé⁷⁻⁹, donde podrían requerir de varios procedimientos quirúrgicos.

Por tanto, las técnicas ablativas podrían representar una opción válida en determinados pacientes con resultados oncológicos comparables a la cirugía a corto y medio plazo¹⁰⁻¹². Nuestro objetivo ha sido evaluar la experiencia inicial de un solo centro con un programa de ablación por radiofrecuencia de masas renales pequeñas con abordaje percutáneo y guiado por ecografía con contraste.

Diseño y población de estudio

Entre enero de 2007 y agosto de 2015 se realizaron un total de 164 procedimientos en 148 pacientes diagnosticados de tumor renal pequeño (T1a) no candidatos a cirugía, de acuerdo con los siguientes criterios: expectativa de vida ≤ 5 años y/o 75 años de edad y/o comorbilidad asociada elevada (ASA III-IV) y/o pacientes monorrenos con tumores de localización compleja para el abordaje quirúrgico. También hemos incluido lesiones renales $\leq 1,5$ cm endofíticas, de valva posterior y polo superior de difícil abordaje mediante laparoscopia, con independencia de la edad y/o comorbilidad asociada.

Evaluación previa y descripción de la técnica

Tras la evaluación preoperatoria (hemograma con pruebas de coagulación y cálculo de la tasa de filtrado glomerular estimado según la fórmula de Cockcroft-Gault) y la firma del consentimiento informado, los pacientes candidatos fueron sometidos a una tomografía axial computarizada (TAC) abdominal basal, y tras la administración de contraste intravenoso, así como una ecografía renal con contraste para determinar con exactitud el tamaño y localización tumoral, y sus relaciones respecto al tracto urinario y los órganos adyacentes.

Todos los casos se realizaron de forma percutánea y mediante control ecográfico con contraste. La ablación se llevó a cabo usando un electrodo-aguja Cool-Tip TM RF ablation system de 15 cm de longitud, con diferentes diámetros de ablación dependiendo del tamaño tumoral (fig. 1). La posición del paciente (supino/lateral/prono) dependió de la localización de la masa, y todos los procedimientos de llevaron a cabo mediante sedoanalgesia consciente, a través de la infusión intravenosa de remifentanilo y anestesia local. Llevamos a cabo biopsia renal previa ecodirigida de la masa mediante aguja de 18 G para estudio histopatológico.

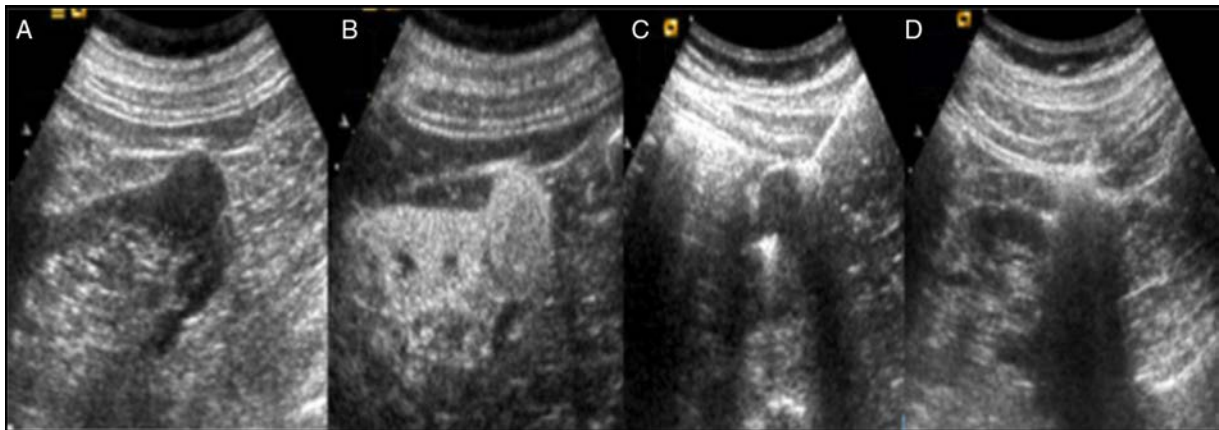


Figura 1 A. Masa isoecogénica exofítica que capta contraste. B. Captación homogénea del contraste. C. Posicionamiento de la aguja-electrodo en el centro tumoral. D. Presencia de vapor tras procedimiento.

Ocasionalmente se practicó abordaje transhepático en aquellos casos en que la localización del tumor no permitió el acceso directo (fig. 2), y en tumores adyacentes al colon se practicó hidrodistensión percutánea previa con suero salino dextrosado al 5% en la grasa perinéfrica para aumentar la distancia entre la masa y el intestino (fig. 3), o infusión de suero salino frío transcáteter ureteral en caso de riesgo térmico ureteral.

El electrodo se posicionó dentro del tumor mediante ecografía a tiempo real y el tumor se trató mediante un ciclo de radiofrecuencia de 12 minutos de duración. Consideramos finalizado el tratamiento cuando la temperatura alcanzada fue igual o superior a 55 grados.

Los pacientes fueron dados de alta a las 24 horas, y se llevó a cabo una ecografía de control postratamiento para detectar posibles complicaciones inmediatas.

Protocolo de seguimiento

El seguimiento se ha llevado a cabo a los 3, 6 y 12 meses durante el primer año y posteriormente semestralmente

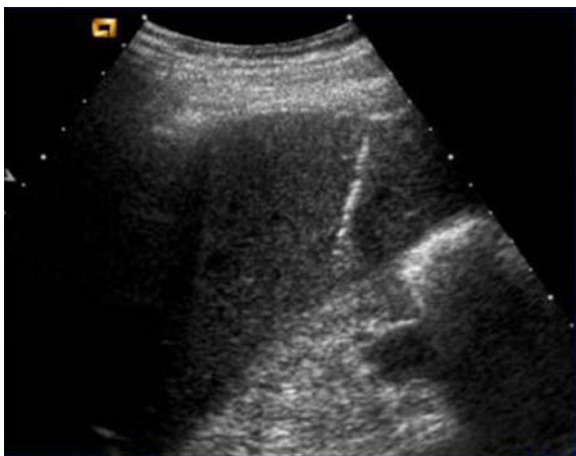


Figura 2 Acceso ecográfico transhepático.

hasta el 5.º año, llevando a cabo de forma alternativa una TAC multifase y una ecografía con contraste. Se definió ablación completa como la ausencia de captación del contraste en la zona tratada al finalizar el procedimiento. La ablación incompleta o persistencia como un incremento en el tamaño de la lesión tratada y/o la presencia de captación residual en el primer control posprocedimiento (3 meses), y la recidiva como la reaparición de tumor con captación de contraste en el lecho de ablación previamente negativo durante el seguimiento.

Resultados

Se trataron un total de 164 lesiones en 148 pacientes. Las características demográficas y de las masas tratadas se expresan en la tabla 1. Excluimos 6 pacientes por datos insuficientes o pérdidas de seguimiento. La edad media fue de 73,6 años (36-92), con un 56% de pacientes mayores de 75 años, un 34% fueron mujeres y un 66% varones. Un 50%

Tabla 1 Características demográficas y patológicas

<i>N.º pacientes</i>	148
<i>Edad, años (media)</i>	73,6 (36-92)
<i>Sexo (V/M)</i>	98/50
<i>No tumores</i>	164
<i>Localización</i>	
Polo I.	61 (37%)
Medio	39 (24%)
Superior	64 (39%)
<i>Tamaño (medio cm)</i>	2,7 (1,2-4,9)
<i>Lado (dcho./izdo.)</i>	80 (49%)/73 (44,5%), un injerto renal
<i>Biopsia (n = 89)</i>	
Benigno	23 (25,8%)
C. células claras	28 (31,4%)
Papilar	16 (17,9%)
Cromóforo	6 (6,7%)
Otros	1 (1,1%)

were men. Mean follow-up time was 33.3 months \pm 20.6 (2-102). The mean RNS was 5.6 \pm 1.52 (4-11), 4.8 \pm 0.8 (4-6) in the low complexity group and 7.8 \pm 0.9 (7-11) in the medium complexity group (p= <0.001). Given that only one case was a highly complex RENAL, this single case was included in the average complexity group. Thus, 121 cases were of low complexity and 42 of medium complexity.

Table 1 General Characteristics of the whole cohort and according RNS

Characteristic	Whole Cohort	Low RNS	Medium RNS	p-value
Patients ¹	149(100)	108 (72.5)	41(27.5)	
Age (years) ²	71.7 \pm 10.7 (36-92)	71.4 \pm 11.3(36-92)	72.5 \pm 9.0(50-86)	0.742
Male ¹	103 (69.1)	74(68.5)	29(70.7)	0.480
Female ¹	46 (30.9)	34(31.5)	12(29.3)	
Basal eGFR ²	66.1 \pm 0.9 (3.7-159.8)	65.5 \pm 24.5(16-160)	70.1 \pm 27(15-114)	0.337
Right Kidney ¹	81 (49.7)	65(53.7)	16 (38.1)	0.167
Left Kidney ¹	81 (49.7)	55(45.5)	26 (61.9)	
Renal graft ¹	1 (0.6)	1(0.8)	0	
Procedures ¹	163 (100)	121(74.2)	42(25.8)	
Follow-up (months) ²	33.3 \pm 20.6 (2-102)	33.3 \pm 19.5(2-100)	33.4 \pm 23.7(2-102)	0.678
Biopsy at the procedure ¹	129 (79.1)	95(73.6)	34(26.4)	0.463
Tumor characteristic				
- Major diameter (cm) ²	2.7 \pm 0.8 (1.2-4.9)	2.6 \pm 0.8(1.2-4.9)	2.9 \pm 0.9(1.5-4.9)	0.015
- Benign ¹	46 (35.7)	36(37.9)	10(29.4)	0.208
- RCC ¹	76 (58.9)	53(55.8)	23(69.7)	0.158
- Non-diagnostic biopsy ¹	7 (5.4)	6(6.3)	1(2.8)	

1: n(%); 2: mean \pm SD (min-max)

Table 2. Main Outcomes of the whole cohort and according RNS

Characteristic	Whole Cohort	Low RNS	Medium RNS	p-value
Complications ¹	9 /163 (5.5)	5/121 (4.1)	4/42 (9.5)	0.230
Hospital stay (days) ²	1.5 \pm 1.9 (1-23)	1.3 \pm 0.6 (1-5)	2.1 \pm 3.5 (1-23)	0.020
Basal eGFR ²	66.6 \pm 25.2 (15.0-159.8)	64.3 \pm 2.6 (15.8-159.8)	72.1 \pm 4.4 (15.0-114.3)	0.298
12 months eGFR ²	63.4 \pm 25.9 (8.6-138.8)	61.2 \pm 2.6 (8.6-138.8)	69.2 \pm 4.6 (8.6-119.8)	0.105
eGFR variation ²	-3.08 \pm 13.3 (-49.4-34.1)	-3.1 \pm 1.3 (-47.8-29.1)	-2.9 \pm 2.6 (-49.4-34.1)	0.936
Persistence ¹	11/163 (6.7)	8/121 (6.6)	3/42 (7.1)	0.570
Recurrence ¹	15/163 (9.2)	10/121 (8.3)	5/42 (11.9)	0.530
Recurrence* ¹	8/76 (10.5)	5 /53 (9.4)	3/23 (13)	0.690
ACM	11.7 %	11.6 %	11.9 %	1.000

1: n/total(%); 2: mean \pm DS (min-max); 2: n(%); *Only RCC proven



Figura 3 A. Masa exofítica en la valva anterior en contacto con el colon. B. Hidrodistensión con suero salino dextrosado. C. Separación de seguridad entre la masa y el tubo digestivo.

fueron ASA II, 42% III y un 8% IV. Se trataron 7 pacientes monorreños, un tumor en un injerto renal y 3 lesiones en riñones nativos con insuficiencia renal crónica terminal en hemodiálisis.

El tamaño medio de las masas fue de 2,7 cm (1,2-4,9), siendo en un 49% riñones derechos y en un 44,5% riñones izquierdos y un riñón trasplantado. La localización fue polo superior en el 39%, mesorrenal en el 24% e inferior en el 37%. En 87,8% se llevó a cabo una única ablación, en 3 casos 2 procedimientos y en un caso (masa > 4 cm) 3 ablaciones. La estancia hospitalaria media fue de 1,2 días (1-6). En relación con las complicaciones significativas (grado II de Clavien-Dindo) fue de 14 casos, de las cuales 10 pacientes sufrieron hematoma subcapsular detectado en la ecografía tras el procedimiento, solucionadas de forma conservadora mediante reposo, excepto un caso que requirió transfusión y antibiotioterapia por sobreinfección del hematoma. Un paciente desarrolló una ureterohidronefrosis, probablemente de origen térmico, y 2 pacientes desarrollaron dolor abdominal con TAC sugestiva de colitis relacionada con daño térmico, tratado con reposo digestivo y antibiotioterapia.

Se valoraron los niveles de creatinina sérica y filtrado glomerular estimado (FGE) basales a los 3, 12, 24 y 36 meses tras el procedimiento (fig. 4). El FGE basal fue de 58,11 ml/min/1.732 (15-117 ml/min/1.732) y de 57,53 ml/min/1.732 a los 24 meses. La prevalencia de enfermedad renal crónica grado III o IV fue del 44,5% antes del

tratamiento y del 47,2% al año. Observamos un incremento del estadio IV al V desde un 10,5% basal hasta un 22,2% al año posprocedimiento, si bien no demostramos diferencias estadísticamente significativas tanto en los niveles de creatinina basal como en FGE a lo largo del tiempo ($p=0,280$ para Cp y de $p=0,822$ para FGE).

La biopsia previa se obtuvo en 89 masas. La media de muestras obtenidas fue de 1,6 (rango 1-6) y la media de tamaño de 1 cm (0,2-2,7). El diagnóstico fue de malignidad en el 57,3% de los casos: carcinoma de célula clara en el 31,4%, carcinoma papilar en el 17,9%, cromóforo en el 6,7% de los casos y carcinoma tubular-mucinoso en el 1,1%. El resultado fue de benignidad en el 25,8% de las biopsias: 20 oncocitomas y 2 angiomiolipomas. En el 14,6% obtuvimos tejido normal renal sin representación tumoral, probablemente por fallo en la toma biopsica ecoguiada. Predominaron los bajos grados de Fürhman (grado I en 67,9%). En el 41,6% se llevaron a cabo estudios de inmunohistoquímica adicionales para completar el diagnóstico.

Los resultados mostraron éxito inicial en 162 masas tratadas, y en 2 casos se objetivó tumor residual que obligó a un segundo procedimiento. La recurrencia tumoral se observó en 2 pacientes. La mediana de seguimiento ha sido de 27 meses (3-96). No hubo progresión ganglionar ni a distancia en los casos tratados, ni mortalidad cáncer específica, si bien 6 de los pacientes tratados fallecieron a lo largo del seguimiento por causas no relacionadas.

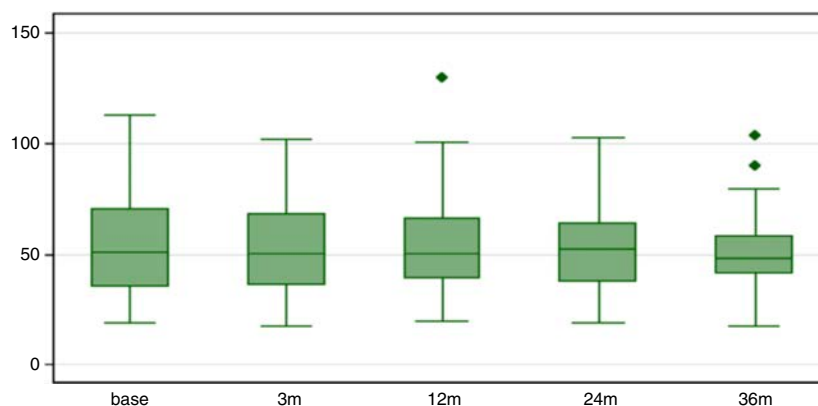


Figura 4 Evolución de los valores de filtrado glomerular estimado (FGE).

Discusión

La detección de masas renales pequeñas (estadio T1a) ha aumentado y representa un nuevo escenario en la práctica habitual urológica¹⁻⁶. Sin embargo, el comportamiento de estas lesiones es heterogéneo y, por tanto, cada vez más se dispone de nuevas opciones de tratamiento. Además, más del 70% se diagnostican en edades avanzadas, donde los tratamientos quirúrgicos se pueden asociar a una mayor morbilidad, por lo que la práctica habitual es divergente en relación con la literatura.

Los procedimientos ablativos abren una nueva posibilidad de tratamiento mínimamente invasivo con resultados aceptables. Tanto mediante la aplicación de frío (crioablación) como mediante calor (radiofrecuencia) constituyen procedimientos ampliamente testados y con buenas tasas de control local^{13,14}. Las ventajas potenciales serían su carácter mínimamente invasivo, sin necesidad de quirófano y con alta precocidad. Inicialmente la energía se aplicaba *in situ* tras un abordaje abierto/laparoscópico, pero actualmente la mayoría de centros abordan las lesiones de forma percutánea, guiado por TAC o ecografía con contraste (Sonovue). Rodríguez Faba et al. demuestran buenos resultados con el abordaje percutáneo de masas renales en 28 pacientes mediante aplicación de crioterapia¹⁵. Las ventajas de la ecografía con contraste respecto a la TAC serían la ausencia de irradiación, su carácter dinámico a la hora de localizar y monitorizar en tiempo real todo procedimiento (desde biopsia inicial hasta la extracción de la aguja tras el procedimiento) y valorar la existencia de complicaciones inmediatas. A pesar de ser operador dependiente, la experiencia del radiólogo es importante para poder acceder y tratar lesiones de localización compleja (anteriores y/o polares superiores). Aunque la mayoría de series son TAC guiadas, existen datos que parecen corroborar que la ecografía con contraste podría tener ventajas en la realización del procedimiento y para evaluar los resultados, si bien se requieren más estudios prospectivos aleatorizados para poder establecer conclusiones¹⁶⁻¹⁸. Es básica una planificación previa del procedimiento (TAC y ecografía con contraste) con el fin de determinar aquellas masas que no pueden ser tratadas debido a su localización, o subsidiarias de medidas especiales para minimizar los riesgos de lesión térmica (hiliares, cerca de la vía urinaria o de estructuras digestivas). Podemos minimizar el riesgo de lesión térmica si realizamos determinadas maniobras, como la hidrodissección con suero salino dextrosado (11 casos), con el objetivo de aumentar la distancia entre la lesión diana y el colon/duodeno, así como la infusión de suero frío transcáteter ureteral en caso de lesiones cercanas a la vía urinaria (un procedimiento)¹⁸⁻²⁰. La biopsia es importante para determinar la naturaleza de las lesiones y establecer un seguimiento posterior, aunque en nuestros primeros casos no la realizamos, y esto podría explicar los buenos resultados de la serie introduciendo un sesgo.

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en los valores de creatinina plasmática basal, a los 6 y a 12 meses, ni en el FGE tal y como viene reflejado en la literatura a pesar de las limitaciones existentes, ya que no hemos correlacionado los datos con otros parámetros como tamaño y localización tumoral como el

algoritmo RENAL u otros. Levinson et al. reportaron un leve incremento de creatinina plasmática de 1,05 mg/dl hasta 1,19 mg/dl en 31 pacientes, mostrando que la ablación no parece tener influencia en la función renal residual incluso en monorrenos²¹. Similares datos se observan en otras series como la de Raman et al.²². Young et al. compararon retrospectivamente pacientes sometidos a ablación percutánea versus radiofrecuencia laparoscópica en 298 pacientes, sin encontrar diferencias significativas en la función renal²³. En todo caso hay que tener en cuenta que los pacientes sometidos a ablación suelen ser de mayor edad y con comorbilidad asociada que determinan una tasa superior a la población de insuficiencia renal crónica previa basal²⁴.

Raman et al. compararon retrospectivamente 47 pacientes sometidos a ablación por radiofrecuencia con 42 pacientes con una masa renal en monorrenos mediante nefrectomía parcial abierta. El grupo sometido a radiofrecuencia tenía una edad superior (65,9 vs 59,6; $p=0,03$), mayor ASA score (3 vs 2, $p=0,01$) y tasa de FGE de 46,5 vs 55,9 ml/min/1,73 m², $p=0,04$). El tamaño tumoral fue superior en el grupo sometido a cirugía parcial (3,9 vs 2,8 cm, $p=0,001$). Al año los pacientes sometidos a cirugía parcial presentaron menor tasa de FGE (24,5% vs el 10,4%, $p=0,01$) respecto a los sometidos a radiofrecuencia, si bien los pacientes sometidos a cirugía abierta sufrieron una isquemia promedio de 27 min (13-47 min). Por tanto, parece que la ablación permitiría una mejor preservación de la función renal a corto y medio plazo dada la ausencia de isquemia²².

La ablación es un procedimiento bien tolerado y que permite un alta precoz. En nuestro caso ingresan el mismo día y permanecen ingresados una noche. Somos conscientes de la posibilidad de realizar los tratamientos de forma ambulatoria, lo que mejoraría los costes económicos relacionados con el ingreso, aunque muchos pacientes son añosos y con comorbilidad asociada.

La tasa de éxito global se situó en 97,5%. En 148 (90%) se trató correctamente la lesión en una sola sesión. En tumores menores de 3 cm la tasa de éxito se situó en el 100%. En lesiones entre 3-5 cm (51 casos) se consiguió la ablación completa en una sesión en 37 casos, en 2 sesiones en 10 casos y en 4 casos no se consiguió la ablación completa, indicándose cirugía de rescate en 2, y en los restantes se optó por el seguimiento radiológico persistiendo estable la enfermedad. Parece acertado pensar que el control oncológico es aceptable a pesar de que no existen series con seguimientos a largo plazo, y en nuestra serie la tasa de biopsia positiva en baja. Los escasos estudios comparativos existentes entre ablación y cirugía muestran resultados variables; así, Turna et al. publicaron en 2009 una revisión retrospectiva de 36 nefrectomías parciales versus 36 crioablações y 29 radiofrecuencias sobre masas renales pequeñas con un seguimiento medio de 24 meses y una sobrevida libre de enfermedad del 100%, 69,9% y 33,2% ($p=0,001$)²⁵. En 2010 Takaki et al. compararon retrospectivamente los resultados oncológicos de 54 pacientes sometidos a nefrectomía radical, 10 pacientes sometidos a nefrectomía parcial y 51 pacientes sometidos a ablación por radiofrecuencia, encontrando una sobrevida libre de enfermedad a 5 años del 95%, 75% y 98% respectivamente²⁶. Las diferencias a favor de los pacientes sometidos a ablación por radiofrecuencia podrían

ser debidas a sesgos de selección, ya que en el grupo de radiofrecuencia solo el 23,5% de las lesiones tenían confirmación histológica de malignidad. En 2007 Zagoria et al. publicaron los resultados de ablación percutánea por radiofrecuencia en 48 masas renales con confirmación histológica de 41 pacientes con una media de seguimiento de 56 meses y tamaño tumoral promedio de 2,6 cm (0,7-8,2 cm). Describen un 7% de persistencia tumoral y un 4% de recidivas, y hasta un 7% de pacientes con progresión metastásica, con una sobrevida libre de recidiva del 88%. en tumores menores de 4 cm no se evidenció ninguna recidiva²⁷. Tracy et al. publicaron sus resultados sobre una serie importante de 243 masas renales tratadas mediante radiofrecuencia con abordaje laparoscópico y percutáneo. El tamaño promedio de las lesiones fue de 2,4 cm y un seguimiento medio de 27 meses. Solo hubo confirmación histológica en 179 tumores, con una sobrevida libre de recidiva del 90%, libre de metástasis del 95% y cáncer específica del 99%²⁸.

En conclusión, actualmente disponemos de tratamientos alternativos a la cirugía para el tratamiento de las masas renales pequeñas debido a un mejor conocimiento de la naturaleza, comportamiento e historia natural de las lesiones. Los estudios disponibles sugieren el uso de radiofrecuencia en lesiones pequeñas y abordables en pacientes seleccionados, si bien es necesario aumentar la evidencia mediante estudios aleatorizados y compararlos con la crioterapia y la vigilancia. Aunque el *gold estándar* de tratamiento sigue siendo la cirugía, la ablación por radiofrecuencia percutánea ecoguiada parece ser un procedimiento seguro, con capacidad de preservación de la función renal y tasas aceptables de control oncológico²⁸⁻³⁰. En todo caso hay que tener en cuenta las posibles limitaciones del estudio debido a su carácter descriptivo y basado en la experiencia de un solo centro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Jemal A, Tiwari RC, Murray T, Ghafoor A, Samuels A, Ward E, et al. Cancer Statistics, 2004. *CA Cancer J Clin.* 2004;54:8-29.
- Kassouf W, Aprikian AG, Laplante M, Tanquay S. Natural history of renal masses followed expectantly. *J Urol.* 2004;171:111-3.
- Zagoria RJ. Imaging of small renal masses: A medical success story. *AJR Am J Roentgenol.* 2000;175:945-55.
- Pantuk AJ, Zinman A, Belldegrun AS. The changing natural history of renal cell carcinoma. *J Urol.* 2001;166:1611-23.
- Van Poppel H, Becker F, Cadeddu JA, Gill IS, Janetschek G, Jewett MA, et al. Treatment of localized renal cell carcinoma. *Eur Urol.* 2011;60:662-72.
- Ha SC, Zlomke HA, Cost N, Wilson S. The past, present, and future in management of small renal masses. *J Oncol.* 2015;2015:364807.
- Mukkamala A, He C, Weizer AZ, Hafez KS, Miller DC, Montgomery JS, et al. Long-term renal functional outcomes of minimally invasive partial nephrectomy for renal cell carcinoma. *Urol Oncol.* 2014;32:1247-51.
- Hines-Peralta A, Goldberg SN. Review of radiofrequency ablation for renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2004;10 18 Pt 2:6328S-34S.
- Estebanez J, Artozki E, Aguirreazaldegui L, Crespo I, Bandres F, Sanz JP. Radiofrequency ablation of renal cell carcinoma. *Actas urol Esp.* 2009;33:251-8.
- Del Cura JL, Zabala R, Iriarte JI, Unda M. Treatment of renal tumours by percutaneous ultrasound-guided radiofrequency ablation using a multitined electrode: Effectiveness and complications. *Eur Urol.* 2010;57:459-65.
- Lane BR, Gill IS. 7-year oncological outcomes after laparoscopic and open partial nephrectomy. *J Urol.* 2010;183:473-9.
- Ma Y, Bedir S, Cadeddu JA, Gahan JC. Long-term outcomes in healthy adults after radiofrequency ablation of T1a renal tumours. *BJU Int.* 2014;113:51-5.
- Raman JD, Hall DW, Cadeddu JA. Renal ablative therapy: Radiofrequency ablation and cryoablation. *J Surg Oncol.* 2009;100:639-44.
- Kunkle DA, Uzzo RG. Cryoablation or radiofrequency ablation of the small renal mass: A meta-analysis. *Cancer.* 2008;113:2671-80.
- Rodríguez Faba O, Palou J, Rosales A. Estudio prospectivo de crioterapia renal percutánea ecoguiada: selección de casos como factor de optimización de una técnica. *Actas Urol Esp.* 2015;39:8-12.
- Chen Y, Huang J, Xia L. Monitoring laparoscopic radiofrequency renal lesions in real time using contrast-enhanced ultrasonography: An open-label, randomized, comparative pilot trial. *J Endourol.* 2013;27:697-704.
- Allard CB, Coret A, Dason S. Contrast-enhanced ultrasonography for surveillance of radiofrequency-ablated renal tumors: A prospective, radiologist-blinded pilot study. *Urology.* 2015;86:1174-8.
- Andersson M, Hashimi F, Lyrdal D, Lundstam S, Hellström M. Improved outcome with combined US/CT guidance as compared to US guidance in percutaneous radiofrequency ablation of small renal masses. *Acta Radiol.* 2015;56:1519-26.
- Wah TM, Koenig P, Irving H, Gervais DA, Mueller PR. Radiofrequency ablation of a central renal tumor: Protection of the collecting system with a retrograde cold dextrose pyeloperfusion technique. *J Vasc Interv Radiol.* 2005;16:1551-5.
- Farrell MA, Charboneau JW, Callstrom MR, Reading CC, Engen DE, Blute ML. Paraneurphic water instillation: A technique to prevent bowel injury during percutaneous renal radiofrequency ablation. *AJR Am J Roentgenol.* 2003;181:1315-7.
- Levinson AW, Su LM, Agarwal D, Stroka M, Jarrett TW, Kavoussi LR, et al. Long-term oncological and overall outcomes of percutaneous radio frequency ablation in high risk surgical patients with a solitary small renal mass. *J Urol.* 2008;180:499-504.
- Raman JD, Raj GV, Lucas SM, Williams SK, Lauer EM, Ahrar K, et al. Renal functional outcomes for tumours in a solitary kidney managed by ablative or extirpative techniques. *BJU Int.* 2010;105:496-500.
- Young E, Castle S, Gorbatiy V, Leveillee RJ. Comparison of safety, renal function outcomes and efficacy of laparoscopic and percutaneous radiofrequency ablation of renal masses. *J Urol.* 2012;187:1177-82.
- Wehrenberg-Klee E, Clark TW, Malkowicz SB, Soulen MC, Wein AJ, Mondschein JI, et al. Impact on renal function of percutaneous thermal ablation of renal masses in patients with preexisting chronic kidney disease. *J Vasc Interv Radiol.* 2012;23:41-5.
- Turna B, Kouk JH, Frota R, Stein RJ, Kamoi K, Gill IS, et al. Minimally invasive nephron sparing management for renal tumors in solitary kidneys. *J Urol.* 2009;182:2150-7.
- Tataki H, Yamakado K, Soga N, Arima K, Nakatsuka A, Kashima M, et al. Midterm results of radiofrequency ablation versus nephrectomy for T1a renal cell carcinoma. *Jpn J Radiol.* 2010;28:460-8.

6. DISCUSIÓN

Desde la primera publicación del RNS en 2009, se han publicado varios artículos que evidencian una asociación significativa con varios resultados clínicos [124] como el abordaje quirúrgico [115], complicaciones quirúrgicas [116], resultado funcional renal [117], tiempo de isquemia [118], histología [119] y estancia hospitalaria [120], sin embargo, todavía hay poca evidencia científica con respecto a las técnicas ablativas percutáneas, los que además arrojan resultados contradictorios [121–123, 125].

En nuestro estudio, observamos un 6.7% de persistencia tumoral, el cual es levemente mayor que el 5.9% reportado en la revisión sistemática realizada por Vollherbst et al [126] pero menor que el 13% reportado por Ptsuka et al [127]. Observamos que el tamaño medio del tumor fue significativamente mayor en pacientes que presentaron persistencia tumoral. Ianuccilli et al trataron 203 tumores comprobados por biopsia con RFA percutánea guiada por TC, comprobando que un tamaño tumoral ≥ 3.5 cm confiere un riesgo significativamente mayor de tumor residual [128] mientras que Wah et al. observaron en el análisis de 200 RFA percutáneas que dos predictores independientes de tratamiento exitoso fueron el tamaño tumoral (< 3 cm) y la ubicación exofítica [129]. Evidenciamos que el RNS fue mayor en pacientes con persistencia tumoral, pero esta diferencia no fue significativa, lo cual es concordante con la tasa de falla local reportada por Bhindi et al usando CA (definida como la falla de la bola de hielo de ablación para extenderse más allá del margen tumoral evaluado por TC durante el procedimiento) no estaba asociada al RNS [125].

Encontramos una tasa de recurrencia del 9,2% (10,5% en los casos de CCR probados con biopsia) que se encuentra en la parte superior del intervalo observado en la literatura según la revisión sistemática de Vollherbst et al de 0-10,5% [126]. El tamaño tumoral y el RNS fueron mayores en el grupo con recidiva, sin embargo solo el tamaño tumoral presentó una diferencia significativa. Estos

hallazgos no concuerdan con los resultados de Camacho et al, quienes estudiaron 101 MRP (CCR comprobados con biopsia) tratados con CA (54%) o RFA (46%) encontrando una correlación significativa entre recurrencia y un RNS > 8 [130]. En otro estudio realizado por Schmit et al, se trataron 751 tumores renales mediante abordaje percutáneo con CA (57%) o RFA (43%) y se categorizaron retrospectivamente con respecto al RNS, encontrando que el RNS medio fue de 7,6 frente a 6,9 en pacientes con o sin fallo del tratamiento respectivamente ($p = 0.001$). Estas diferencias pueden explicarse por la falta de un grupo de alta complejidad en nuestro estudio, mientras que el estudio de Camacho et al tuvo 61 pacientes de bajo, 26 medio y 14 pacientes de alta complejidad según el RNS y el estudio de Schmit et al. reportó 351, 330 y 70 casos de baja, media y alta complejidad respectivamente. Por otro lado, Maxwell et al estudiaron 217 MRP comprobadas por biopsia tratadas principalmente con RFA percutánea guiada por TC e informaron que el diámetro máximo del tumor fue el predictor más fuerte de recidiva local con un índice de Harrell-C de 0,81 evidenciando además que el RNS fue significativamente predictivo pero con bajo rendimiento con un índice de Harrell-C = 0,68, lo que limitaría su utilidad en la opinión de los autores [131].

Observamos un solo caso de la progresión metastásica la cual se produjo en un paciente que tenía una tumoración pequeña (2 cm), RNS bajo y bajo grado de Fuhrman, lo que es preocupante teniendo en cuenta nuestro conocimiento actual de la historia natural del CCR que rara vez presenta enfermedad metastásica con un tamaño < 3 cm [127]. Minardi et al estudiaron 48 pacientes con un CCR pT1a tratados con PN evidenciando que la enfermedad metastásica ocurrió en el 2,4% de los pacientes con tumores <3 cm frente al 8,4% de los pacientes con tumores entre 3,1 cm y 4 cm, lo cual concuerda con nuestros resultados [132]. Observamos una mortalidad global de 11.7% sin diferencia estadística entre grupos RNS bajos y medios, mientras que no hubo registro de mortalidad cáncer específica.

Nuestra tasa de complicaciones del 5,5% está dentro del rango de 5,1-37% descrito en la revisión sistemática de Vollherbst et al [126]. El RNS y el diámetro medio tumoral fueron mayores en los casos con complicaciones, sin embargo, no se encontraron diferencias significativas. La duración de la estancia hospitalaria fue mayor en los casos con RNS medio versus los casos de RNS bajo y fue el único parámetro significativamente asociado con el RNS. El tamaño tumoral es considerado un factor importante que influye en la seguridad del procedimiento. En el estudio de Camacho et al., un diámetro tumoral > 2 cm y un RNS > 8 se correlacionaron significativamente con la presencia de complicaciones [130], mientras que en el estudio de Schmit et al, el RNS resultó significativamente más alto (8.1 vs 6.8, $p = 0.001$) en los casos con complicaciones mayores [122]. Una vez más, la falta de un grupo de alta complejidad en nuestro estudio podría explicar estas diferencias.

Observamos una disminución leve pero significativa del eGFR un año después de la primera RFA, lo que refleja la fragilidad de la muestra de pacientes estudiada. No se observaron diferencias significativas del eGFR entre los grupos bajo y medio del RNS. Lucas et al, estudiaron la función renal en pacientes con CCR, encontrando que los pacientes tratados con RN tenían 34,3 veces más probabilidades de desarrollar enfermedad renal crónica en estadio 3 que los pacientes tratados con PN o RFA percutánea [133]. En nuestro estudio, un injerto renal fue tratado con éxito lo cual también había sido descrito por Cool et al, quienes estudiaron los resultados y la viabilidad del injerto después de la RFA percutánea de 12 CCR demostrados por biopsia en aloinjertos de trasplante renal. Los autores informaron un 100% de éxito técnico y ninguna recurrencia ni progresión después de un seguimiento medio de 54 meses, sin evidenciar diferencias significativas en el eGFR previo y 6 meses después del procedimiento [134].

Según las directrices de la Federación Europea de Sociedades de Ultrasonido en Medicina y Biología (del inglés, *European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology*, EFSUMB), el uso de CEUS puede ser útil en el tratamiento de pacientes con CCR sometidos a

procedimientos de ablación debido a la mejor visualización de tumores ambiguos, la evaluación de la eficacia terapéutica durante las primeras 24 horas después de la ablación, la detección de tumores con una ablación incompleta y la progresión tumoral local, y la capacidad de guiar la re-ablación en caso de recurrencias [135]. En nuestro estudio, todos los casos tuvieron una primera evaluación por parte del mismo radiólogo que realizó el procedimiento para evaluar la viabilidad del mismo. Durante la ejecución del tratamiento, se usó CEUS para guiar la aguja y evaluar el éxito de la ablación. En nuestro protocolo de seguimiento, se utilizaron tomografía computarizada y CEUS, sin embargo no se evaluó la concordancia entre la TC y la CEUS para detectar la recurrencia.

Nuestro estudio tiene varias limitaciones. En primer lugar, se trata de un análisis retrospectivo que refleja los primeros diez años de experiencia de un solo hospital. Solo en el 79% de nuestros tratamientos se obtuvo una muestra de biopsia, ya que no era parte de nuestro protocolo en los primeros años. Por otro lado, un sesgo de selección podría estar afectando nuestros resultados dado que nuestra muestra de pacientes careció de un grupo de alta complejidad según el RNS, lo cual podría haber influido en nuestros resultados.

7. CONCLUSIONES

Conclusión 1

Nuestra serie analizó el RNS de 163 MRPs en 149 pacientes sometidos a RFA guiada por CEUS. La edad de los pacientes fue avanzada, siendo superior a 74 años en el 50 % y oscilando entre 36 y 92 años). Existió un predominante de varones (69%). El filtrado glomerular basal medio fue de 66 mL/min. El seguimiento medio fue de 33 meses oscilando entre 2 y 102 meses. El diámetro tumoral medio fue de 2,7 cm oscilando entre 1,2 y 4,9 cm. La complejidad anatómica tumoral expresada a través del RNS fue baja en 121 y media en 48 y alta en 1 paciente.

Conclusión 2

- Las tasas de persistencia y recidiva tumoral fueron respectivamente de 6,7 y 9,2%, existiendo una tendencia no significativa a ser mayores en el grupo de complejidad media-alta.
- Se identificó solamente una diseminación metastásica a nivel ganglionar en un paciente con RNS bajo. La mortalidad global fue levemente superior en el grupo de pacientes con complejidad media-alta y no se identificaron casos con mortalidad cáncer específica.

Conclusión 3

A los 12 meses de seguimiento, no se observó una diferencia significativa del filtrado glomerular diferencial entre los grupos de baja y media-alta complejidad del RNS.

Conclusión 4

Los pacientes con un RNS de complejidad media-alta presentaron un mayor porcentaje de complicaciones que el grupo de pacientes con baja complejidad, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa. Sin embargo, la estancia hospitalaria fue significativamente mayor en

el grupo de pacientes de complejidad media-alta (2,1 días) respecto al grupo con baja complejidad (1,3 días).

A modo de síntesis global, creemos que la RFA percutánea guiada por CEUS es una técnica mínimamente invasiva muy segura y con excelentes resultados oncológicos y funcionales que permite tratar MRPs en pacientes frágiles. Sin embargo, la estimación del RNS no nos ha permitido en nuestra serie predecir la morbilidad, resultados oncológicos y funcionales; solamente una mayor estancia hospitalaria.

COVER LETTER

March 27 of 2018

Dr. John Denstedt
Executive Editor of the Journal of Endourology

Dear Editor

Please find attached our manuscript entitled "**Association between the R.E.N.A.L. Nephrometry Score and Clinical Outcomes in Patients with Small Renal Masses Treated with Percutaneous Contrast Enhanced Ultrasound Radiofrequency Ablation**" which we submit for your consideration to be published as an original article in the Journal of Endourology. As you know, small renal masses management is moving towards nephron sparing approaches like partial nephrectomy, ablative techniques or active surveillance. The R.E.N.A.L. Nephrometry score (RNS) has been proposed, among other advantages, as a helpful decision making tool to decide the best treatment considering tumor's anatomical complexity. The majority of studies in ablative techniques for small renal masses use CT guidance. In our study we used contrast enhanced ultrasound for pre-treatment evaluation and ablation guidance. Using this technique (previously published by Trilla et al. Actas Urol Esp. 2017 Oct;41(8):497-503) we did not find significant association among the RNS and clinical outcomes regarding tumoral persistence, recurrence, mortality, renal function or complications, suggesting that this technique may be useful regardless tumor's complexity expressed by the RNS.

All authors are aware of and agreed to the submission and they have all contributed sufficiently to be named as authors. All authors declare that there is not any financial interest or other conflicts of interest related with this manuscript.

We look forward to your response.

Best regards

Juan Morote Robles, MD, PhD

Chief of the Urology Department, Hospital Vall d'Hebron
Universitat Autònoma de Barcelona, Spain
jmorote@vhebron.net

Journal of Endourology Manuscript Central: <http://mc.manuscriptcentral.com/liebert/end>

Association between the R.E.N.A.L. Nephrometry Score and Clinical Outcomes in Patients with Small Renal Masses Treated with Percutaneous Contrast Enhanced Ultrasound Radiofrequency Ablation

Journal:	<i>Journal of Endourology</i>
Manuscript ID	Draft
Manuscript Type:	Original Research
Date Submitted by the Author:	n/a
Complete List of Authors:	Konstantinidis, Cristián; Hospital Vall d'Hebron, Urology; Universitat Autònoma de Barcelona Facultat de Medicina, Urology Trilla, Enrique; Hospital Vall d'Hebron, Urology; Universitat Autònoma de Barcelona Facultat de Medicina, Urology Serres, Xavier; Hospital Vall d'Hebron, Radiology Montealegre, Carolina; Hospital Vall d'Hebron, Radiology Lorente, David; Hospital Vall d'Hebron, Urology; Universitat Autònoma de Barcelona Facultat de Medicina, Urology Castellón, Rafael; Hospital Vall d'Hebron, Radiology Morote, Juan; Hospital Vall d'Hebron, Urology; Universitat Autònoma de Barcelona Facultat de Medicina, Urology
Keyword:	Renal Cancer, Image Guided Therapy, Focal Therapy
Manuscript Keywords (Search Terms):	renal cell carcinoma, small renal masses, radiofrequency ablation, R.E.N.A.L. nephrometry score, contrast enhanced ultrasound
Abstract:	<p>Objectives To evaluate the association of the R.E.N.A.L. nephrometry score (RNS) with clinical outcomes in patients with a small renal mass (SRM) treated with Percutaneous Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS) Radiofrequency Ablation (RFA).</p> <p>Patients and Methods Patients with a SRM treated with RFA were retrospectively identified. Only patients with digital images available were included. The association between the RNS and clinical outcomes as tumoral persistence, recurrence, metastasis, mortality, complications, hospital length of stay and renal function were evaluated using parametric and non-parametric analysis.</p> <p>Results The analyzed cohort included 163 SRMs in consecutive 149 patients. The mean age was 71.7 years and 69.1% were men. Mean follow-up time was 33.3 months + 20.6 (2-102). The mean RNS was 5.6 + 1.52 (4-11). 121 (81.2%) cases were assigned to the low complexity group and 42 (25.8%) to medium complexity group. We identified 11 cases of tumor persistence (with no significant difference between RNS groups. We identified 15 (9.2%) cases of tumor recurrence. The mean RNS was 5.57 + 0.1 (4-11)</p>

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

	<p>in the cases without relapse and of 5.73 + 0.4 (4-9) in cases with relapse (p = 0.804). No cases of cancer-specific mortality were identified. 9 (5.5%) cases of complications were observed, with 5 (4.3%) in the low complexity group and 4 cases in the medium complexity group (p = 0.23). The mean length of stay was 1.5 days whit a significant difference between low and medium complexity groups (1.3 vs 2.1 days, p= 0.02). No significant difference was observed on renal function between the low and medium complexity groups.</p> <p>Conclusion</p> <p>The RNS was not associated with tumoral persistence, recurrence, cancer-specific mortality, complications or renal function deterioration 12 months after the first treatment showing significant difference only in length of hospital stay between low and medium complexity groups.</p>

SCHOLARONE™
Manuscripts

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Abbreviations:

RCC, renal cell carcinoma; NSA, Nephron sparing approaches; SRM, small renal masses; PN, partial nephrectomy; RFA, radiofrequency ablation; CA, cryoablation; RNS, R.E.N.A.L. Nephrometry Score; CEUS, Contrast enhanced ultrasound; CT, computed tomography scan; CSM, cancer specific mortality; ACM, all-cause mortality; eGFR, estimated glomerular filtration rate; RN, radical nephrectomy; RRT, renal replacement therapy;

FOR PEER REVIEW ONLY/NOT FOR DISTRIBUTION

Introduction

The incidence of renal cell carcinoma (RCC) has increased significantly in the last 50 years[1]. In Europe on 2008 there were 88.400 new cases and 39.300 kidney cancer-related deaths per year[2]. Nephron sparing approaches (NSA) using minimal invasive techniques are highly aimed specially in small renal masses (SRM) defined as incidentally image-detected, contrast-enhancing renal tumors ≤ 4 cm in diameter[3]. While partial nephrectomy (PN) is the new gold standard of care for T1 RCC, there is a group of patients unfitted for surgery given their short life expectancy, co-morbidities or denial. In response to the need for NSA in patients unfitted for surgery there has been an increasing interest in percutaneous ablation techniques as radiofrequency ablation (RFA) and cryoablation (CA) among others.

RFA for the treatment of kidney tumors was initially described by Zlotta et al in 1997[4] and consist in transferring of alternating monopolar radiofrequency electrical current through needle electrodes into target tissue that results in ionic agitation, heating, and eventual desiccation with sub-sequent coagulative necrosis[5].

In the last years there is a growing knowledge about the influence of the tumor's anatomical complexity rather than just the diameter, in clinical outcomes when treatment for RCC is needed by NSA[6, 7]. In order to measure and standardize that complexity, Kutikov and Uzzo developed the R.E.N.A.L. Nephrometry Score (RNS) in 2009[8] which assigns points considering size, location and deepness of renal tumors classifying complexity in low (4-6), medium (7-9) and high (10-12).

Contrast enhanced ultrasound (CEUS) is a real-time dynamic imaging technique that plays an important role in the management of patients treated with ablation for malignant tumors. Characterization of renal masses and cyst lesions is a well-established indication for CEUS[9]. In patients undergoing renal percutaneous tumor ablation, CEUS may be used as a pre-treatment evaluation, to improve lesion visualization in difficult cases, to guide the placement of ablation devices and to detect residual tumor either immediately or later after ablation[10, 11].

In the present study we analyzed the association among the RNS and clinical outcomes in patients with SRM treated with percutaneous RFA guided by CEUS.

Patients and methods

A retrospective study of consecutive patients who underwent percutaneous CEUS guided RFA performed in a single hospital in Barcelona, Spain between January 2005 and March 2015. Institutional review board ethics approval was obtained. Patients were initially evaluated by a urologist to determine and counsel about the best treatment strategy. If ablation is decided, the patient is referred to an interventional radiologist for feasibility assessment using CEUS. Patients lacking of digital images or other relevant data were excluded. Unless obtained beforehand, simultaneous renal mass biopsy was incorporated as routine practice, specially in later years. We used a 15 cm electrode-needle Cool-Tip™ RF ablation system under conscious sedation plus local anesthesia. When a biopsy was performed, an 18 G needle was used. A bowel hydrodissection, transhepatic approach or a cold saline solution irrigation through an ureteral tube were performed if required. The technique used in our center was described in detail by Trilla et al in 2017[12]. Patients were evaluated in the urology clinic at 3, 6 and 12 months after treatment on the first year, then every 6 months for 4 years and yearly follow-up thereafter, assessing clinical condition, renal function and imaging including Computed Tomography Scan (CT) and/or CEUS.

Outcomes and Definitions

- Tumoral persistence was defined as the presence of a contrast enhanced nodule or soft tissue on treated area at the first 3 month control. In the absence of this findings the technique is considered as successful.
- Oncological Outcomes:
 - Recurrence, defined as a contrast enhanced nodule or soft tissue on treated area after a negative first control.
 - Metastasis.

- Cancer specific mortality (CSM) and all-cause mortality (ACM).
- Complications according to the Clavien–Dindo system and length of hospital stay.
- Functional results, using serum creatinine levels to calculate estimated glomerular filtration rate (eGFR) according to the Modification of Diet in Renal Disease formula. Pre-treatment and 12 months after levels were compared.

Statistical Analysis

Clinicopathological data and outcomes were analyzed using descriptive statistics. Outcomes and R.E.N.A.L. nephrometry scores were compared using Fisher's test for categorical variables and Mann–Whitney's and Wilcoxon's test for quantitative variables. Kaplan–Meier analyses was performed for overall, cancer-specific and local recurrence-free survival. Statistical significance was set at $p \leq 0.05$. SPSS software version 20.0 was used.

Results

A total of 182 procedures were performed in a sample of 166 consecutive patients. We excluded 19 cases as we did not have the images to calculate the RNS, which could be obtained in 163 cases (89.5%) in 149 (89.8%) patients who were included in the analysis. Cohort characteristics are summarized in Table 1. The mean age was 71.7 years and 69.1% were men. Mean follow-up time was 33.3 months \pm 20.6 (2-102). The mean RNS was 5.6 \pm 1.52 (4-11), 4.8 \pm 0.8 (4-6) in the low complexity group and 7.8 \pm 0.9 (7-11) in the medium complexity group ($p = <0.001$). Given that only one case was a highly complex RENAL, this single case was included in the average complexity group. Thus, 121 cases were of low complexity and 42 of medium complexity.

Tumoral Persistence

We identified 11 cases of tumor persistence (6.7%). The mean size of the tumors in the non-persistent cases was 2.6 cm whereas in those with persistence it was 3.3 cm ($p = 0.01$). The mean RNS was 5.58 in the cases with no persistence and of 5.73 in the

1
2
3 cases with persistence ($p = 0.788$). Of the 121 cases of low complexity, 8 (6.6%)
4 presented tumor persistence, whereas of the 42 cases of medium complexity, 3 (7.1%)
5 presented tumor persistence ($p = 0.57$) (Table 2). The 11 cases of persistence were
6 submitted to a second treatment, 9 of them through a second RFA and 2 cases with PN.
7 3 cases presented a relapse after re-treatment. 2 of them were treated with a new RFA
8 while in one case a Radical Nephrectomy (RN) was performed.
9
10
11
12
13
14
15
16

17 Tumor Recurrence

18
19 We identified 15 (9.2%) cases of tumor recurrence. The mean size of the tumors in
20 cases without recurrence was $2.6 \text{ cm} \pm 0.1$ (1.2-4.9) whereas in those with relapse it
21 was $3.2 \text{ cm} \pm 0.2$ (1.9-4.7) ($p = 0.02$). The mean RNS was 5.57 ± 0.1 (4-11) in the cases
22 without recurrence and of 5.73 ± 0.4 (4-9) in cases with recurrence ($p = 0.804$). Of the
23 121 cases of low complexity (Figure 1-a), 10 (8.3%) presented tumor recurrence,
24 whereas of the 42 cases of medium complexity, 5 (11.9%) presented recurrence ($p =$
25 0.53). 11 of the cases of relapse were subjected to a second treatment, 10 RFA and 1
26 RN. In the remaining 4 cases, active surveillance was chosen. Of the 76 biopsy proven
27 RCC cases (Figure 1-b), 8 (10.5%) cases of recurrence were observed, 5 in the low
28 complexity group and 3 in the medium complexity group ($p = 0.690$)
29
30
31
32
33
34
35
36
37

38 Metastasis

39
40 One case (1,3% of biopsy-proven RCC group) of nodal metastasis was identified at 12
41 months after the initial treatment in a patient who had presented tumor persistence
42 that had been secondly treated by PN. The initial tumor was 2 cm with a RNS of 4.
43 Biopsy of the tumor shown a clear cell RCC grade 2 of Fuhrman.
44
45
46
47
48
49
50

51 Mortality

1
2
3 In total, 19 deaths (11.7%), 14 (11.6%) in the low complexity group and 5 (11.9%) in
4 the medium complexity group were identified (p= 1.0). No cases of RCC-specific
5 mortality were identified.
6
7

8 9 Complications and Length of Stay

10
11 A total of 9 (5.5%) cases of complications were observed, with a distribution
12 according to the RNS of 5 cases of 121 (4.3%) in the low complexity group and 4 of 42
13 (9.5%) cases in the medium complexity group (Table 2) (p = 0.23). In the
14 uncomplicated group, the mean RNS was 5.5 ± 0.12 (4-11), while in the group with
15 complications the mean RNS was 6.33 ± 0.5 (5-9) (p = 0.097). In the uncomplicated
16 group the mean tumor diameter was $2.7 \text{ cm} \pm 0.1$ (1.2-4.9) whereas in the group with
17 complications the mean tumor diameter was $3.3 \text{ cm} \pm 0.5$ (1.6-4.9) (p = 0.071). 5
18 complications were Clavien 1, 3 were Clavien 2 and 1 case was Clavien 3a (table 3).
19 The mean length of stay was 1.5 days for the whole group, whit a significant
20 difference between low and medium complexity groups (1.3 vs 2.1 days, p= 0.02).
21
22
23
24
25
26
27
28
29

30 Renal Function

31
32
33 There were 8 patients who were on hemodialysis prior to ablation, so they were
34 excluded from the analysis of renal function. During follow-up 7 patients underwent
35 renal replacement therapy (RRT), 6 of them in a hemodialysis program while 1
36 patient received a renal transplant. Only 1 patient required RRT during the first year
37 of follow-up. The mean preoperative eGFR was 66.6 ± 25.2 (15.0-159.8), being in the
38 low complexity group 64.3 ± 2.6 (15.8-159.8) and in the medium complexity group
39 72.1 ± 4.4 (15.0-114.3) (p = 0.298), while eGFR at 12 months post-ablation was 63.4
40 $\text{mL} / \text{min} \pm 25.9$ (8.6-138.8), being in the low complexity group $61.2 \text{ mL} / \text{min} \pm 2.6$
41 (8.6-138.8) and in the medium complexity group 69.2 ± 4.6 (8.6-119.8) (p = 0.105).
42 The mean difference between preoperative eGFR and estimated at 12 months was -
43 $3.08 \text{ mL} / \text{min} \pm 13.3$ (-49.4-34.1) and was significant (p = 0.008) however this
44 variation did not show significant differences between the low and medium
45 complexity groups (p = 0.936) (Table 2).
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Discussion

Since the first publication of the RNS, there have been many articles showing a significant association with several clinical outcomes[13] such as surgical approach[14], surgical complications[15], renal functional outcome[16], ischemia time[17], histology[18] and hospital stay[19] among other aspects, however there is still few evidence regarding percutaneous ablative techniques with contradictory results[20-23].

We observed a 6.7% of tumoral persistence, which is slightly higher than the 5.9% reported in the Systematic Review performed by Vollherbst et al[24] but lower than the 13% reported by Ptsuka et al[25]. We observed that tumor median size was significantly higher in patients with persistence. Using a CT guide, Ianuccilli et al studied 203 biopsy-proven percutaneous RFA finding that tumor size ≥ 3.5 cm confers a significant increased risk for residual tumor[26] whereas Wah et al found in multivariate logistic regression analysis of 200 percutaneous RFA that two independent predictors of successful RFA in a single setting were tumor size (< 3 cm) and exophytic location[27]. The RNS was higher in in patients with tumoral persistence but this difference was not significative. Concordantly, the local failure ratio reported by Bhindi et al using CA (defined as failure of the ablation ice ball to extend beyond the tumour margin on monitoring CT imaging during the procedure) was neither associated to the RNS[23].

We found a recurrence rate of 9.2% (10.5% in biopsy proven cases) which is on the upper part of the interval (0-10,5%) observed in literature according Vollherbst et al Systematic review[24]. Tumoral size was significantly higher in patients with recurrence. The RNS was higher in patients with recurrence but this difference was not significative. These findings are not concordant with the results of Camacho et al who studied 101 biopsy proven SRMs treated with CA (54%) or RFA (46%) reporting a significant correlation between recurrence and a > 8 RNS[28]. In another study performed by Schmit et al, 751 renal tumor were treated using percutaneous

1
2
3 approach with CA (57%) or RFA (43%) and retrospectively categorized regarding the
4 RNS, finding that mean RNS was 7.6 versus 6.9 in patients with or without treatment
5 failure respectively ($p=0.001$). These differences may be explained by the lack of high
6 complexity group in our study whereas the Camacho et al study had 61 low, 26
7 medium and 14 high patients regarding the RNS while Schmit et al study had 351, 330
8 and 70 low, medium and high complexity cases respectively. On the other hand,
9 Maxwell et al studied 217 biopsy-proven SRMs treated mainly with CT guided
10 percutaneous RFA reporting that maximum tumor diameter was the strongest
11 predictor of local recurrence with a Harrell C index = 0.81 while RNS was found to be
12 significantly predictive but showing poor performance with a Harrell C index = 0.68,
13 limiting their overall utility in authors opinion[29].
14
15

16
17 We had only one case of metastatic progression however it was in a patient who had a
18 small (2 cm), low RNS and low Fuhrman's grade tumor which is concerning
19 considering our current understanding of natural history of SRMs that rarely
20 provoke metastatic disease when sized < 3cm[25]. Minardi et al. studied 48 patients
21 with a pT1a RCC treated with PN founding that distant metastatic disease occurred in
22 2.4% of patients with tumors <3 cm versus 8.4% of patients with tumors between 3.1
23 cm and 4 cm which is concordant with our results[30]. We observed an ACM of 11.7%
24 without statistical difference between low and medium RNS groups.
25
26

27
28 Our complication rate of 5.5% is within the range of 5.1-37% reported by Vollherbst
29 et al Systematic review[24]. RNS and tumor's diameter were higher in the cases with
30 complications, however no significant difference was found. Length of hospital stay
31 was the only issue significantly associated with RNS. Tumoral diameter or size has
32 been considered a significant factor influencing procedure's safety. In the Camacho et
33 al study, a diameter > 2cm and a RNS > 8 were significantly correlated with the
34 presence of complications while in the Schmit et al study, the RNS was found to be
35 significantly higher (8.1 vs 6.8, $p= 0.001$) comparing patients with or without major
36 complications. Again, the lack of a high complexity group in our study could explain
37 these differences.
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

1
2
3 We observed a slightly but significant decrease of eGFR one year after the first RFA
4 which reflects the fragility of this population. No significant difference was observed
5 between RNS groups. Lucas et al studied renal function in patients with RCC, finding
6 that patients treated with RN were 34.3 times more likely to develop stage 3 chronic
7 renal disease than patients treated with PN or percutaneous RFA[31]. In our study,
8 one renal graft was successfully treated. Cool et al studied outcomes and graft viability
9 after percutaneous RFA of 12 biopsy-proven RCC developing within renal transplant
10 allografts. Authors report 100% of technical success and no recurrence nor
11 progression after a mean follow-up of 54 months with no significant difference in
12 eGFR previous and 6 months after the procedure[32].

21 According to the European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and
22 Biology (EFSUMB) guidelines, the use of CEUS can be useful in the management of RCC
23 patients undergoing ablation procedures due to the improved visualization of
24 ambiguous tumors, the assessment of therapeutic efficacy within 24 h after ablation,
25 the detection of unablated tumors and local tumor progression, and the ability to
26 guide re-ablation of recurrent viable tissue[10]. In our study, all cases had a first
27 evaluation by the same radiologist who performed the procedure assessing the
28 reliability of the treatment. During the procedure, CEUS was used to guide the needle
29 and to evaluate ablation's success. In our follow-up protocol CT scan and CEUS were
30 used however we did not evaluate the concordance between CT and CEUS to detect
31 recurrence.

41 Our study has several limitations. First of all, we performed a retrospective analysis
42 reflecting the first ten years experience of a single hospital. Only in 79% of our
43 treatments a biopsy sample was obtained as this was not part of our protocol in the
44 first years. On the other hand, a selection bias could be affecting as we had a lack of
45 high complexity group according the RNS which could have influenced our results
46 having a very homogeneous sample of patients that could prevented us from finding
47 more significant outcomes.
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

1
2
3 In conclusion, percutaneous CEUS-RFA is a feasible technique with excellent
4 functional and oncological outcomes and low rate of complications. The RNS was not
5 associated with tumoral persistence, recurrence, cancer specific mortality,
6 complications or renal function showing significance difference only in length of
7 hospital stay between low and medium complexity groups.
8
9

10 11 12 **Conflict of Interest**

13
14
15 None declared
16
17

18 **Abbreviations:** RCC, renal cell carcinoma; NSA, Nephron sparing approaches; SRM,
19 small renal masses; PN, partial nephrectomy; RFA, radiofrequency ablation; CA,
20 cryoablation; RNS, R.E.N.A.L. Nephrometry Score; CEUS, Contrast enhanced
21 ultrasound; CT, computed tomography scan; CSM, cancer specific mortality; ACM, all-
22 cause mortality; eGRF, estimated glomerular filtration rate; RN, radical nephrectomy;
23 RRT, renal replacement therapy;
24
25
26
27
28

29 30 **References**

- 31
32 1. Jemal A, Siegel R, Ward E et al. Cancer statistics, 2008. CA Cancer J Clin.
33 2008;58:71-96.
34
35
36 2. Ljungberg B, Bensalah K, Canfield S et al. EAU guidelines on renal cell
37 carcinoma: 2014 update. Eur Urol. 2015;67:913-924.
38
39
40 3. Finelli A, Ismaila N, Russo P. Management of Small Renal Masses: American
41 Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Summary. J Oncol Pract.
42 2017;13:276-278.
43
44
45 4. Zlotta AR, Wildschutz T, Raviv G et al. Radiofrequency interstitial tumor
46 ablation (RITA) is a possible new modality for treatment of renal cancer: ex vivo and
47 in vivo experience. J Endourol. 1997;11:251-258.
48
49
50 5. Carraway WA, Raman JD, Cadeddu JA. Current status of renal radiofrequency
51 ablation. Curr Opin Urol. 2009;19:143-147.
52
53
54
55
56
57
58
59
60

- 1
2
3 6. Breen DJ, Rutherford EE, Stedman B et al. Management of renal tumors by
4 image-guided radiofrequency ablation: experience in 105 tumors. *Cardiovasc*
5 *Intervent Radiol.* 2007;30:936-942.
6
7
- 8
9 7. Gervais DA, McGovern FJ, Arellano RS, McDougal WS, Mueller PR.
10 Radiofrequency ablation of renal cell carcinoma: part 1, Indications, results, and role
11 in patient management over a 6-year period and ablation of 100 tumors. *AJR Am J*
12 *Roentgenol.* 2005;185:64-71.
13
14
- 15
16 8. Kutikov A, Uzzo RG. The R.E.N.A.L. nephrometry score: a comprehensive
17 standardized system for quantitating renal tumor size, location and depth. *J Urol.*
18 2009;182:844-853.
19
20
- 21
22 9. Wilson SR, Burns PN. Microbubble-enhanced US in body imaging: what role.
23 *Radiology.* 2010;257:24-39.
24
25
- 26
27 10. Piscaglia F, Nolsøe C, Dietrich CF et al. The EFSUMB Guidelines and
28 Recommendations on the Clinical Practice of Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS):
29 update 2011 on non-hepatic applications. *Ultraschall Med.* 2012;33:33-59.
30
31
- 32
33 11. Meloni MF, Smolock A, Cantisani V et al. Contrast enhanced ultrasound in the
34 evaluation and percutaneous treatment of hepatic and renal tumors. *Eur J Radiol.*
35 2015;84:1666-1674.
36
37
- 38
39 12. Trilla E, Konstantinidis C, Serres X et al. Ultrasound-guided percutaneous
40 radiofrequency ablation for treating small renal masses. *Actas Urol Esp.* 2017
41
42
- 43
44 13. Konstantinidis C, Trilla E, Lorente D, Morote J. Utility of the RENAL index -
45 Radius; Exophytic/endophytic; Nearness to sinus; Anterior/posterior; Location
46 relative to polar lines- in the management of renal masses. *Actas Urol Esp.*
47 2016;40:601-607.
48
49
- 50
51 14. Tobert CM, Kahnoski RJ, Thompson DE, Anema JG, Kuntzman RS, Lane BR.
52 RENAL nephrometry score predicts surgery type independent of individual surgeon's
53 use of nephron-sparing surgery. *Urology.* 2012;80:157-161.
54
55
56
57
58
59
60

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

15. Rosevear HM, Gellhaus PT, Lightfoot AJ, Kresowik TP, Joudi FN, Tracy CR. Utility of the RENAL nephrometry scoring system in the real world: predicting surgeon operative preference and complication risk. *BJU Int.* 2012;109:700-705.

16. Simmons MN, Hillyer SP, Lee BH, Fergany AF, Kaouk J, Campbell SC. Nephrometry score is associated with volume loss and functional recovery after partial nephrectomy. *J Urol.* 2012;188:39-44.

17. Zhang ZY, Tang Q, Li XS et al. [Clinical analysis of the application of R.E.N.A.L. nephrometry score for the nephron sparing surgery]. *Beijing Da Xue Xue Bao.* 2012;44:539-543.

18. Kutikov A, Smaldone MC, Egleston BL et al. Anatomic features of enhancing renal masses predict malignant and high-grade pathology: a preoperative nomogram using the RENAL Nephrometry score. *Eur Urol.* 2011;60:241-248.

19. Ellison JS, Montgomery JS, Hafez KS et al. Association of RENAL nephrometry score with outcomes of minimally invasive partial nephrectomy. *Int J Urol.* 2012

20. McClure TD, Chow DS, Tan N, Sayre JA, Pantuck AJ, Raman SS. Intermediate outcomes and predictors of efficacy in the radiofrequency ablation of 100 pathologically proven renal cell carcinomas. *J Vasc Interv Radiol.* 2014;25:1682-1688.

21. Schmit GD, Thompson RH, Kurup AN et al. Usefulness of R.E.N.A.L. nephrometry scoring system for predicting outcomes and complications of percutaneous ablation of 751 renal tumors. *J Urol.* 2013;189:30-35.

22. Seideman CA, Gahan J, Weaver M et al. Renal tumour nephrometry score does not correlate with the risk of radiofrequency ablation complications. *BJU Int.* 2013;112:1121-1124.

23. Bhindi B, Thompson RH, Mason RJ et al. Comprehensive assessment of renal tumour complexity in a large percutaneous cryoablation cohort. *BJU Int.* 2017;119:905-912.

- 1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
24. Vollherbst D, Bertheau R, Kauczor HU, Radeleff BA, Pereira PL, Sommer CM. Treatment Failure After Image-Guided Percutaneous Radiofrequency Ablation (RFA) of Renal Tumors - A Systematic Review with Description of Type, Frequency, Risk Factors and Management. *Rofo*. 2017;189:219-227.
25. Psutka SP, Feldman AS, McDougal WS, McGovern FJ, Mueller P, Gervais DA. Long-term oncologic outcomes after radiofrequency ablation for T1 renal cell carcinoma. *Eur Urol*. 2013;63:486-492.
26. Iannuccilli JD, Dupuy DE, Beland MD, Machan JT, Golijanin DJ, Mayo-Smith WW. Effectiveness and safety of computed tomography-guided radiofrequency ablation of renal cancer: a 14-year single institution experience in 203 patients. *Eur Radiol*. 2016;26:1656-1664.
27. Wah TM, Irving HC, Gregory W, Cartledge J, Joyce AD, Selby PJ. Radiofrequency ablation (RFA) of renal cell carcinoma (RCC): experience in 200 tumours. *BJU Int*. 2014;113:416-428.
28. Camacho JC, Kokabi N, Xing M et al. R.E.N.A.L. (Radius, exophytic/endophytic, nearness to collecting system or sinus, anterior/posterior, and location relative to polar lines) nephrometry score predicts early tumor recurrence and complications after percutaneous ablative therapies for renal cell carcinoma: a 5-year experience. *J Vasc Interv Radiol*. 2015;26:686-693.
29. Maxwell AWP, Baird GL, Iannuccilli JD, Mayo-Smith WW, Dupuy DE. Renal Cell Carcinoma: Comparison of RENAL Nephrometry and PADUA Scores with Maximum Tumor Diameter for Prediction of Local Recurrence after Thermal Ablation. *Radiology*. 2017;283:590-597.
30. Minardi D, Lucarini G, Mazzucchelli R et al. Prognostic role of Fuhrman grade and vascular endothelial growth factor in pT1a clear cell carcinoma in partial nephrectomy specimens. *J Urol*. 2005;174:1208-1212.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

31. Lucas SM, Stern JM, Adibi M, Zeltser IS, Cadeddu JA, Raj GV. Renal function outcomes in patients treated for renal masses smaller than 4 cm by ablative and extirpative techniques. J Urol. 2008;179:75-9; discussion 79.

32. Cool DW, Kachura JR. Radiofrequency Ablation of T1a Renal Cell Carcinomas within Renal Transplant Allografts: Oncologic Outcomes and Graft Viability. J Vasc Interv Radiol. 2017;28:1658-1663.

Characteristic	Whole Cohort	Low RNS	Medium RNS	p-value
Patients ¹	149(100)	108 (72.5)	41(27.5)	
Age (years) ²	71.7±10.7 (36-92)	71.4±11.3(36-92)	72.5±9.0(50-86)	0.742
Male ¹	103 (69.1)	74(68.5)	29(70.7)	
Female ¹	46 (30.9)	34(31.5)	12(29.3)	0.480
Basal eGFR ²	66.1 ± 0.9 (3.7-159.8)	65.5±24.5(16-160)	70.1±27(15-114)	0.337
Right Kidney ¹	81 (49.7)	65(53.7)	16 (38.1)	
Left Kidney ¹	81 (49.7)	55(45.5)	26 (61.9)	0.167
Renal graft ¹	1 (0.6)	1(0.8)	0	
Procedures ¹	163 (100)	121(74.2)	42(25.8)	
Follow-up (months) ²	33.3 ± 20.6 (2-102)	33.3±19.5(2-100)	33.4±23.7(2-102)	0.678
Biopsy at the procedure ¹	129 (79.1)	95(73.6)	34(26.4)	0.463
Tumor characteristic				
- Major diameter (cm) ²	2.7 ± 0.8 (1.2-4.9)	2.6±0.8(1.2-4.9)	2.9±0.9(1.5-4.9)	0.015
- Benign ¹	46 (35.7)	36(37.9)	10(29.4)	0.208
- RCC ¹	76 (58.9)	53(55.8)	23(69.7)	0.158
- Non-diagnostic biopsy ¹	7 (5.4)	6(6.3)	1(2.8)	

1: n(%); 2: mean ± SD (min-max)

229x157mm (72 x 72 DPI)

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Characteristic	Whole Cohort	Low RNS	Medium RNS	p-value
Complications ¹	9 /163 (5.5)	5/121 (4.1)	4/42 (9.5)	0.230
Hospital stay (days) ²	1.5 ± 1.9 (1-23)	1.3±0.6 (1-5)	2.1±3.5 (1-23)	0.020
Basal eGFR ²	66.6 ± 25.2 (15.0-159.8)	64.3 ± 2.6 (15.8-159.8)	72.1 ± 4.4 (15.0-114.3)	0.298
12 months eGFR ²	63.4 ± 25.9 (8.6-138.8)	61.2 ± 2.6 (8.6-138.8)	69.2 ± 4.6 (8.6-119.8)	0.105
eGFR variation ²	-3.08 ± 13.3 (-49.4-34.1)	-3.1 ± 1.3 (-47.8-29.1)	-2.9 ± 2.6 (-49.4-34.1)	0.936
Persistence ¹	11/163 (6.7)	8/121 (6.6)	3/42 (7.1)	0.570
Recurrence ¹	15/163 (9.2)	10/121 (8.3)	5/42 (11.9)	0.530
Recurrence* ¹	8/76 (10.5)	5 /53 (9.4)	3/23 (13)	0.690
ACM	11.7 %	11.6 %	11.9 %	1.000

*1: n/total(%); 2: mean ± DS (min-max); 2: n(%); *Only RCC proven*

228x96mm (72 x 72 DPI)

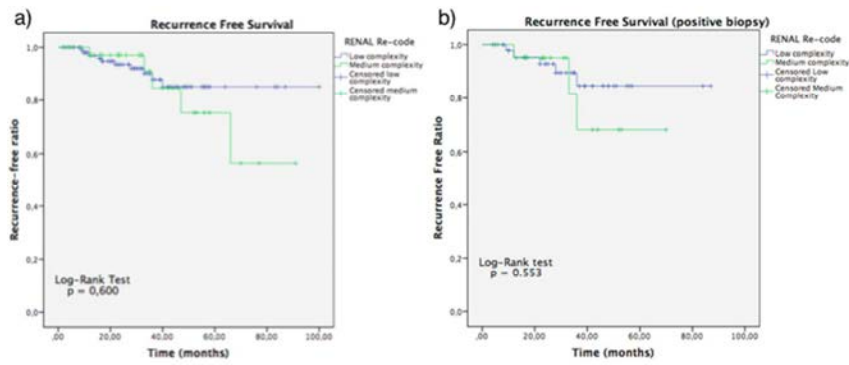
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

	Clavien	Low RNS	Medium RNS	Total
Subcapsular Haematoma	1	3	2	5
Subcapsular Haematoma	2	0	2	2
Abdominal collection	2	1	0	1
Skin burns	3a	1	0	1
Total		5	4	9

228x52mm (72 x 72 DPI)

view Only/Not for Distribution

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

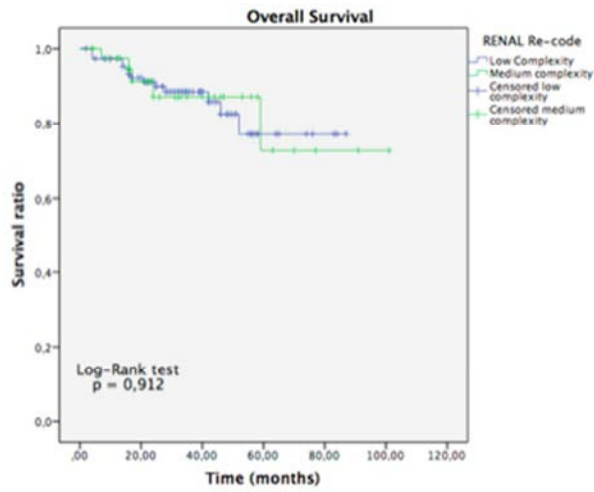


No significant differences in recurrence free survival were observed between RNS complexity groups assessing the whole cohort (a) or assessing only the biopsy-proven RCC subgroup (b).

238x100mm (72 x 72 DPI)

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

FOU



No significant difference was observed in overall survival between RNS complexity groups.

125x101mm (72 x 72 DPI)

Not for Distribution

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Eggener SE, Rubenstein JN, Smith ND et al. Renal tumors in young adults. *J Urol*. 2004;171:106-110.
2. Jemal A, Siegel R, Ward E et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin*. 2008;58:71-96.
3. G. Joel DeCastro JMM. Epidemiología, estadificación clínica y presentación del carcinoma de células renales. *Urological clinics of north america*. 2008;35:581-592.
4. Ferlay J, Autier P, Boniol M et al. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol*. 2007;18:581-592.
5. Anglada Curado FJ, Campos Hernandez P, Prieto Castro R et al. [New epidemiologic patterns and risk factors in renal cancer]. *Actas Urol Esp*. 2009;33:459-467.
6. Stafford HS, Saltzstein SL, Shimasaki S et al. Racial/ethnic and gender disparities in renal cell carcinoma incidence and survival. *J Urol*. 2008;179:1704-1708.
7. Pascual D, Borque A. Epidemiology of kidney cancer. *Adv Urol*. 2008;78:23-31.
8. Kane CJ, Mallin K, Ritchey J et al. Renal cell cancer stage migration: analysis of the National Cancer Data Base. *Cancer*. 2008;113:78-83.
9. Lee CT, Katz J, Shi W et al. Surgical management of renal tumors 4 cm. or less in a contemporary cohort. *J Urol*. 2000;163:730-736.
10. Woldrich JM, Mallin K, Ritchey J et al. Sex differences in renal cell cancer presentation and survival: an analysis of the National Cancer Database, 1993-2004. *J Urol*. 2008;179:1709-1713.
11. Tsui KH, Shvarts O, Smith RB et al. Prognostic indicators for renal cell carcinoma: a multivariate analysis of 643 patients using the revised 1997 TNM staging criteria. *J Urol*. 2000;163:1090-1095.
12. Patard JJ, Rodriguez A, Rioux-Leclercq N et al. Prognostic significance of the mode of detection in renal tumours. *BJU Int*. 2002;90:358-363.
13. Hollingsworth JM, Miller DC, Daignault S et al. Rising incidence of small renal masses: a need to reassess treatment effect. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98:1331-1334.
14. Welch HG, Schwartz LM, Woloshin S. Are increasing 5-year survival rates evidence of success against cancer? *JAMA*. 2000;283:2975-2978.
15. Chawla SN, Crispen PL, Hanlon AL et al. The natural history of observed enhancing renal masses: meta-analysis and review of the world literature. *J Urol*. 2006;175:425-431.

-
16. Iriarte Soldevilla JI, Senarriaga Ruiz de la Illa N, Lacasa Viscasillas I et al. [Current treatment of small renal masses]. *Actas Urol Esp.* 2009;33:505-513.
 17. Michael A.S. Jewett A. Evolución natural de los tumores renales: fundamento teórico y papel de la vigilancia activa. *Urological clinics of north america.* 2008;35:627-634.
 18. Bosniak MA, Birnbaum BA, Krinsky GA et al. Small renal parenchymal neoplasms: further observations on growth. *Radiology.* 1995;197:589-597.
 19. Kouba E, Smith A, McRackan D et al. Watchful waiting for solid renal masses: insight into the natural history and results of delayed intervention. *J Urol.* 2007;177:466-470.
 20. Jewett MA, Mattar K, Basiuk J et al. Active surveillance of small renal masses: progression patterns of early stage kidney cancer. *Eur Urol.* 2011;60:39-44.
 21. Kunkle DA, Crispin PL, Chen DY et al. Enhancing renal masses with zero net growth during active surveillance. *J Urol.* 2007;177:849-853.
 22. Frank I, Blute ML, Cheville JC et al. Solid renal tumors: an analysis of pathological features related to tumor size. *J Urol.* 2003;170:2217-2220.
 23. Bach AM, Zhang J. Contemporary radiologic imaging of renal cortical tumors. *Urol Clin North Am.* 2008;35:593-604.
 24. Warshauer DM, McCarthy SM, Street L et al. Detection of renal masses: sensitivities and specificities of excretory urography/linear tomography, US, and CT. *Radiology.* 1988;169:363-365.
 25. Jamis-Dow CA, Choyke PL, Jennings SB et al. Small (< or = 3-cm) renal masses: detection with CT versus US and pathologic correlation. *Radiology.* 1996;198:785-788.
 26. Leveridge MJ, Bostrom PJ, Koulouris G et al. Imaging renal cell carcinoma with ultrasonography, CT and MRI. *Nat Rev Urol.* 2010;7:311-325.
 27. Bosniak MA. The current radiological approach to renal cysts. *Radiology.* 1986;158:1-10.
 28. Birnbaum BA, Maki DD, Chakraborty DP et al. Renal cyst pseudoenhancement: evaluation with an anthropomorphic body CT phantom. *Radiology.* 2002;225:83-90.
 29. Israel GM, Bosniak MA. How I do it: evaluating renal masses. *Radiology.* 2005;236:441-450.
 30. Israel GM, Bosniak MA. Pitfalls in renal mass evaluation and how to avoid them. *Radiographics.* 2008;28:1325-1338.
 31. Daniel WWJ, Hartman GW, Witten DM et al. Calcified renal masses. A review of ten years experience at the Mayo Clinic. *Radiology.* 1972;103:503-508.

-
32. Israel GM, Bosniak MA. Calcification in cystic renal masses: is it important in diagnosis? *Radiology*. 2003;226:47-52.
 33. Sherman JL, Hartman DS, Friedman AC et al. Angiomyolipoma: computed tomographic-pathologic correlation of 17 cases. *AJR Am J Roentgenol*. 1981;137:1221-1226.
 34. Bosniak MA. Angiomyolipoma (hamartoma) of the kidney: a preoperative diagnosis is possible in virtually every case. *Urol Radiol*. 1981;3:135-142.
 35. D'Angelo PC, Gash JR, Horn AW et al. Fat in renal cell carcinoma that lacks associated calcifications. *AJR Am J Roentgenol*. 2002;178:931-932.
 36. Choudhary S, Rajesh A, Mayer NJ et al. Renal oncocytoma: CT features cannot reliably distinguish oncocytoma from other renal neoplasms. *Clin Radiol*. 2009;64:517-522.
 37. Prasad SR, Surabhi VR, Menias CO et al. Benign renal neoplasms in adults: cross-sectional imaging findings. *AJR Am J Roentgenol*. 2008;190:158-164.
 38. Kim JK, Park SY, Shon JH et al. Angiomyolipoma with minimal fat: differentiation from renal cell carcinoma at biphasic helical CT. *Radiology*. 2004;230:677-684.
 39. Sheir KZ, El-Azab M, Mosbah A et al. Differentiation of renal cell carcinoma subtypes by multislice computerized tomography. *J Urol*. 2005;174:451-5; discussion 455.
 40. Zhang J, Lefkowitz RA, Ishill NM et al. Solid renal cortical tumors: differentiation with CT. *Radiology*. 2007;244:494-504.
 41. Bosniak MA. Problems in the radiologic diagnosis of renal parenchymal tumors. *Urol Clin North Am*. 1993;20:217-230.
 42. Warren KS, McFarlane J. The Bosniak classification of renal cystic masses. *BJU Int*. 2005;95:939-942.
 43. Bosniak MA, Rofsky NM. Problems in the detection and characterization of small renal masses. *Radiology*. 1996;200:286-287.
 44. Scialpi M, Di Maggio A, Midiri M et al. Small renal masses: assessment of lesion characterization and vascularity on dynamic contrast-enhanced MR imaging with fat suppression. *AJR Am J Roentgenol*. 2000;175:751-757.
 45. Pretorius ES, Wickstrom ML, Siegelman ES. MR imaging of renal neoplasms. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2000;8:813-836.
 46. Semelka RC, Shoenut JP, Kroeker MA et al. Renal lesions: controlled comparison between CT and 1.5-T MR imaging with nonenhanced and gadolinium-enhanced fat-suppressed spin-echo and breath-hold FLASH techniques. *Radiology*. 1992;182:425-430.

-
47. Sadowski EA, Bennett LK, Chan MR et al. Nephrogenic systemic fibrosis: risk factors and incidence estimation. *Radiology*. 2007;243:148-157.
 48. Guzzo TJ, Pierorazio PM, Schaeffer EM et al. The accuracy of multidetector computerized tomography for evaluating tumor thrombus in patients with renal cell carcinoma. *J Urol*. 2009;181:486-90; discussion 491.
 49. Zhang J, Tehrani YM, Wang L et al. Renal masses: characterization with diffusion-weighted MR imaging--a preliminary experience. *Radiology*. 2008;247:458-464.
 50. Raj GV, Bach AM, Iasonos A et al. Predicting the histology of renal masses using preoperative Doppler ultrasonography. *J Urol*. 2007;177:53-58.
 51. Kumada T, Nakano S, Toyoda H et al. Assessment of tumor hemodynamics in small hepatocellular carcinoma: comparison of Doppler ultrasonography, angiography-assisted computed tomography, and pathological findings. *Liver Int*. 2004;24:425-431.
 52. Nicolau Molina C, Fontanilla Echeveste T, Del Cura Rodriguez JL et al. [Usefulness of contrast-enhanced ultrasonography in daily clinical practice: a multicenter study in Spain]. *Radiologia*. 2010;52:144-152.
 53. Jakobsen JA, Oyen R, Thomsen HS et al. Safety of ultrasound contrast agents. *Eur Radiol*. 2005;15:941-945.
 54. Claudon M, Cosgrove D, Albrecht T et al. Guidelines and good clinical practice recommendations for contrast enhanced ultrasound (CEUS) - update 2008. *Ultraschall Med*. 2008;29:28-44.
 55. Filippone A, Muzi M, Basilico R et al. Color Doppler flow imaging of renal disease. Value of a new intravenous contrast agent: SH U 508 A (Levovist). *Radiol Med*. 1994;87:50-58.
 56. Kim AY, Kim SH, Kim YJ et al. Contrast-enhanced power Doppler sonography for the differentiation of cystic renal lesions: preliminary study. *J Ultrasound Med*. 1999;18:581-588.
 57. Correas JM, Claudon M, Tranquart F et al. [Contrast-enhanced ultrasonography: renal applications]. *J Radiol*. 2003;84:2041-2054.
 58. Tamai H, Takiguchi Y, Oka M et al. Contrast-enhanced ultrasonography in the diagnosis of solid renal tumors. *J Ultrasound Med*. 2005;24:1635-1640.
 59. Fan L, Lianfang D, Jinfang X et al. Diagnostic efficacy of contrast-enhanced ultrasonography in solid renal parenchymal lesions with maximum diameters of 5 cm. *J Ultrasound Med*. 2008;27:875-885.

-
60. Ignee A, Straub B, Brix D et al. The value of contrast enhanced ultrasound (CEUS) in the characterisation of patients with renal masses. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2010;46:275-290.
 61. Ignee A, Straub B, Schuessler G et al. Contrast enhanced ultrasound of renal masses. *World J Radiol.* 2010;2:15-31.
 62. Thomas AA, Campbell SC. Small renal masses: toward more rational treatment. *Cleve Clin J Med.* 2011;78:539-547.
 63. Smaldone MC, Kutikov A, Egleston BL et al. Small renal masses progressing to metastases under active surveillance: A systematic review and pooled analysis. *Cancer.* 2011
 64. Huang WC, Elkin EB, Levey AS et al. Partial nephrectomy versus radical nephrectomy in patients with small renal tumors--is there a difference in mortality and cardiovascular outcomes? *J Urol.* 2009;181:55-61; discussion 61.
 65. Campbell SC, Novick AC, Belldegrun A et al. Guideline for management of the clinical T1 renal mass. *J Urol.* 2009;182:1271-1279.
 66. Leibovich BC, Blute ML, Cheville JC et al. Nephron sparing surgery for appropriately selected renal cell carcinoma between 4 and 7 cm results in outcome similar to radical nephrectomy. *J Urol.* 2004;171:1066-1070.
 67. Dash A, Vickers AJ, Schachter LR et al. Comparison of outcomes in elective partial vs radical nephrectomy for clear cell renal cell carcinoma of 4-7 cm. *BJU Int.* 2006;97:939-945.
 68. Gill IS, Kavoussi LR, Lane BR et al. Comparison of 1,800 laparoscopic and open partial nephrectomies for single renal tumors. *J Urol.* 2007;178:41-46.
 69. Crepel M, Jeldres C, Sun M et al. A population-based comparison of cancer-control rates between radical and partial nephrectomy for T1A renal cell carcinoma. *Urology.* 2010;76:883-888.
 70. Lau WK, Blute ML, Weaver AL et al. Matched comparison of radical nephrectomy vs nephron-sparing surgery in patients with unilateral renal cell carcinoma and a normal contralateral kidney. *Mayo Clin Proc.* 2000;75:1236-1242.
 71. McKiernan J, Simmons R, Katz J et al. Natural history of chronic renal insufficiency after partial and radical nephrectomy. *Urology.* 2002;59:816-820.
 72. Huang WC, Levey AS, Serio AM et al. Chronic kidney disease after nephrectomy in patients with renal cortical tumours: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol.* 2006;7:735-740.
 73. Kates M, Badalato G, Pitman M et al. Persistent overuse of radical nephrectomy in the elderly. *Urology.* 2011;78:555-559.

-
74. Miller DC, Hollingsworth JM, Hafez KS et al. Partial nephrectomy for small renal masses: an emerging quality of care concern? *J Urol.* 2006;175:853-7; discussion 858.
 75. Lane BR, Gill IS. 7-year oncological outcomes after laparoscopic and open partial nephrectomy. *J Urol.* 2010;183:473-479.
 76. Ljungberg B, Cowan NC, Hanbury DC et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: the 2010 update. *Eur Urol.* 2010;58:398-406.
 77. Gill IS, Aron M, Gervais DA et al. Clinical practice. Small renal mass. *N Engl J Med.* 2010;362:624-634.
 78. Van Poppel H, Da Pozzo L, Albrecht W et al. A prospective randomized EORTC intergroup phase 3 study comparing the complications of elective nephron-sparing surgery and radical nephrectomy for low-stage renal cell carcinoma. *Eur Urol.* 2007;51:1606-1615.
 79. Hafron J, Kaouk JH. Ablative techniques for the management of kidney cancer. *Nat Clin Pract Urol.* 2007;4:261-269.
 80. Zlotta AR, Wildschutz T, Raviv G et al. Radiofrequency interstitial tumor ablation (RITA) is a possible new modality for treatment of renal cancer: ex vivo and in vivo experience. *J Endourol.* 1997;11:251-258.
 81. Estebanez Zarranz J, Artozki Morras E, Aguirreazaldegui Garcia L et al. [Radiofrequency ablation of renal cell carcinoma]. *Actas Urol Esp.* 2009;33:514-521.
 82. Volpe A, Cadeddu JA, Cestari A et al. Contemporary management of small renal masses. *Eur Urol.* 2011;60:501-515.
 83. Hsu TH, Fidler ME, Gill IS. Radiofrequency ablation of the kidney: acute and chronic histology in porcine model. *Urology.* 2000;56:872-875.
 84. Matlaga BR, Zagoria RJ, Woodruff RD et al. Phase II trial of radio frequency ablation of renal cancer: evaluation of the kill zone. *J Urol.* 2002;168:2401-2405.
 85. Ogan K, Jacomides L, Dolmatch BL et al. Percutaneous radiofrequency ablation of renal tumors: technique, limitations, and morbidity. *Urology.* 2002;60:954-958.
 86. Arima K, Yamakado K, Kinbara H et al. Percutaneous radiofrequency ablation with transarterial embolization is useful for treatment of stage 1 renal cell carcinoma with surgical risk: results at 2-year mean follow up. *Int J Urol.* 2007;14:585-90; discussion 590.
 87. Gervais DA, McGovern FJ, Arellano RS et al. Radiofrequency ablation of renal cell carcinoma: part 1, Indications, results, and role in patient management over a 6-year period and ablation of 100 tumors. *AJR Am J Roentgenol.* 2005;185:64-71.

-
88. Goldberg SN, Hahn PF, Tanabe KK et al. Percutaneous radiofrequency tissue ablation: does perfusion-mediated tissue cooling limit coagulation necrosis? *J Vasc Interv Radiol.* 1998;9:101-111.
 89. Zagoria RJ. Imaging of small renal masses: a medical success story. *AJR Am J Roentgenol.* 2000;175:945-955.
 90. Venkatesan AM, Wood BJ, Gervais DA. Percutaneous ablation in the kidney. *Radiology.* 2011;261:375-391.
 91. McDougal WS. Radiofrequency ablation of renal cell carcinoma. *BJU Int.* 2007;99:1271-1272.
 92. Weizer AZ, Raj GV, O'Connell M et al. Complications after percutaneous radiofrequency ablation of renal tumors. *Urology.* 2005;66:1176-1180.
 93. Gill IS, Hsu TH, Fox RL et al. Laparoscopic and percutaneous radiofrequency ablation of the kidney: acute and chronic porcine study. *Urology.* 2000;56:197-200.
 94. Maybody M, Solomon SB. Image-guided percutaneous cryoablation of renal tumors. *Tech Vasc Interv Radiol.* 2007;10:140-148.
 95. Lyrdal D, Andersson M, Hellstrom M et al. Ultrasound-guided percutaneous radiofrequency ablation of small renal tumors: Clinical results and radiological evolution during follow-up. *Acta Radiol.* 2010;51:808-818.
 96. Veltri A, Garetto I, Pagano E et al. Percutaneous RF thermal ablation of renal tumors: is US guidance really less favorable than other imaging guidance techniques? *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2009;32:76-85.
 97. McGahan JP, Loh S, Fitzgerald E et al. Pretreatment imaging can be used to select imaging guidance, ultrasound alone versus CT plus ultrasound, for percutaneous renal radiofrequency ablation. *AJR Am J Roentgenol.* 2011;197:1244-1250.
 98. Boss A, Clasen S, Kuczyk M et al. Image-guided radiofrequency ablation of renal cell carcinoma. *Eur Radiol.* 2007;17:725-733.
 99. Crowley JD, Shelton J, Iverson AJ et al. Laparoscopic and computed tomography-guided percutaneous radiofrequency ablation of renal tissue: acute and chronic effects in an animal model. *Urology.* 2001;57:976-980.
 100. Ferakis N, Bouropoulos C, Granitsas T et al. Long-term results after computed-tomography-guided percutaneous radiofrequency ablation for small renal tumors. *J Endourol.* 2010;24:1909-1913.

-
101. Boss A, Clasen S, Kuczyk M et al. Magnetic resonance-guided percutaneous radiofrequency ablation of renal cell carcinomas: a pilot clinical study. *Invest Radiol.* 2005;40:583-590.
 102. Zhao X, Wang W, Zhang S et al. Improved outcome of percutaneous radiofrequency ablation in renal cell carcinoma: a retrospective study of intraoperative contrast-enhanced ultrasonography in 73 patients. *Abdom Imaging.* 2011
 103. Brunocilla E, Borghesi M, Schiavina R et al. Active surveillance for small renal masses diagnosed in elderly or comorbid patients: looking for the best treatment strategy. *Actas Urol Esp.* 2014;38:1-6.
 104. Lane BR, Abouassaly R, Gao T et al. Active treatment of localized renal tumors may not impact overall survival in patients aged 75 years or older. *Cancer.* 2010;116:3119-3126.
 105. Levey AS, Coresh J, Balk E et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med.* 2003;139:137-147.
 106. Otero A, de Francisco A, Gayoso P et al. Prevalence of chronic renal disease in Spain: results of the EPIRCE study. *Nefrologia.* 2010;30:78-86.
 107. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Hypertension.* 2003;42:1050-1065.
 108. Go AS, Chertow GM, Fan D et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med.* 2004;351:1296-1305.
 109. Weight CJ, Larson BT, Fergany AF et al. Nephrectomy induced chronic renal insufficiency is associated with increased risk of cardiovascular death and death from any cause in patients with localized cT1b renal masses. *J Urol.* 2010;183:1317-1323.
 110. Van Poppel H, Becker F, Cadeddu JA et al. Treatment of localised renal cell carcinoma. *Eur Urol.* 2011;60:662-672.
 111. Altunrende F, Autorino R, Hillyer S et al. Image guided percutaneous probe ablation for renal tumors in 65 solitary kidneys: functional and oncological outcomes. *J Urol.* 2011;186:35-41.
 112. Dominguez-Escrig JL, Sahadevan K, Johnson P. Cryoablation for small renal masses. *Adv Urol.* 2008479495.

-
113. Breen DJ, Rutherford EE, Stedman B et al. Management of renal tumors by image-guided radiofrequency ablation: experience in 105 tumors. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2007;30:936-942.
 114. Kutikov A, Uzzo RG. The R.E.N.A.L. nephrometry score: a comprehensive standardized system for quantitating renal tumor size, location and depth. *J Urol*. 2009;182:844-853.
 115. Tobert CM, Kahnoski RJ, Thompson DE et al. RENAL nephrometry score predicts surgery type independent of individual surgeon's use of nephron-sparing surgery. *Urology*. 2012;80:157-161.
 116. Rosevear HM, Gellhaus PT, Lightfoot AJ et al. Utility of the RENAL nephrometry scoring system in the real world: predicting surgeon operative preference and complication risk. *BJU Int*. 2012;109:700-705.
 117. Simmons MN, Hillyer SP, Lee BH et al. Nephrometry score is associated with volume loss and functional recovery after partial nephrectomy. *J Urol*. 2012;188:39-44.
 118. Zhang ZY, Tang Q, Li XS et al. [Clinical analysis of the application of R.E.N.A.L. nephrometry score for the nephron sparing surgery]. *Beijing Da Xue Xue Bao*. 2012;44:539-543.
 119. Kutikov A, Smaldone MC, Egleston BL et al. Anatomic features of enhancing renal masses predict malignant and high-grade pathology: a preoperative nomogram using the RENAL Nephrometry score. *Eur Urol*. 2011;60:241-248.
 120. Ellison JS, Montgomery JS, Hafez KS et al. Association of RENAL nephrometry score with outcomes of minimally invasive partial nephrectomy. *Int J Urol*. 2012
 121. McClure TD, Chow DS, Tan N et al. Intermediate outcomes and predictors of efficacy in the radiofrequency ablation of 100 pathologically proven renal cell carcinomas. *J Vasc Interv Radiol*. 2014;25:1682-1688.
 122. Schmit GD, Thompson RH, Kurup AN et al. Usefulness of R.E.N.A.L. nephrometry scoring system for predicting outcomes and complications of percutaneous ablation of 751 renal tumors. *J Urol*. 2013;189:30-35.
 123. Seideman CA, Gahan J, Weaver M et al. Renal tumour nephrometry score does not correlate with the risk of radiofrequency ablation complications. *BJU Int*. 2013;112:1121-1124.
 124. Konstantinidis C, Trilla E, Lorente D et al. Utility of the RENAL index -Radius; Exophytic/endophytic; Nearness to sinus; Anterior/posterior; Location relative to polar lines- in the management of renal masses. *Actas Urol Esp*. 2016;40:601-607.

-
125. Bhindi B, Thompson RH, Mason RJ et al. Comprehensive assessment of renal tumour complexity in a large percutaneous cryoablation cohort. *BJU Int.* 2017;119:905-912.
 126. Vollherbst D, Bertheau R, Kauczor HU et al. Treatment Failure After Image-Guided Percutaneous Radiofrequency Ablation (RFA) of Renal Tumors - A Systematic Review with Description of Type, Frequency, Risk Factors and Management. *Rofo.* 2017;189:219-227.
 127. Psutka SP, Feldman AS, McDougal WS et al. Long-term oncologic outcomes after radiofrequency ablation for T1 renal cell carcinoma. *Eur Urol.* 2013;63:486-492.
 128. Iannuccilli JD, Dupuy DE, Beland MD et al. Effectiveness and safety of computed tomography-guided radiofrequency ablation of renal cancer: a 14-year single institution experience in 203 patients. *Eur Radiol.* 2016;26:1656-1664.
 129. Wah TM, Irving HC, Gregory W et al. Radiofrequency ablation (RFA) of renal cell carcinoma (RCC): experience in 200 tumours. *BJU Int.* 2014;113:416-428.
 130. Camacho JC, Kokabi N, Xing M et al. R.E.N.A.L. (Radius, exophytic/endophytic, nearness to collecting system or sinus, anterior/posterior, and location relative to polar lines) nephrometry score predicts early tumor recurrence and complications after percutaneous ablative therapies for renal cell carcinoma: a 5-year experience. *J Vasc Interv Radiol.* 2015;26:686-693.
 131. Maxwell AWP, Baird GL, Iannuccilli JD et al. Renal Cell Carcinoma: Comparison of RENAL Nephrometry and PADUA Scores with Maximum Tumor Diameter for Prediction of Local Recurrence after Thermal Ablation. *Radiology.* 2017;283:590-597.
 132. Minardi D, Lucarini G, Mazzucchelli R et al. Prognostic role of Fuhrman grade and vascular endothelial growth factor in pT1a clear cell carcinoma in partial nephrectomy specimens. *J Urol.* 2005;174:1208-1212.
 133. Lucas SM, Stern JM, Adibi M et al. Renal function outcomes in patients treated for renal masses smaller than 4 cm by ablative and extirpative techniques. *J Urol.* 2008;179:75-79,.
 134. Cool DW, Kachura JR. Radiofrequency Ablation of T1a Renal Cell Carcinomas within Renal Transplant Allografts: Oncologic Outcomes and Graft Viability. *J Vasc Interv Radiol.* 2017;28:1658-1663.
 135. Piscaglia F, Nolsøe C, Dietrich CF et al. The EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Practice of Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS): update 2011 on non-hepatic applications. *Ultraschall Med.* 2012;33:33-59.