



HOSPITAL UNIVERSITARI
VALL D'HEBRON
Servei de Urología

Manejo de las Lesiones Renales Menores de 4 Centímetros Mediante Ablación por Radiofrecuencia Percutánea

Trabajo de investigación para optar a los 12 créditos correspondientes del Programa de Doctorado de Cirugía de la Universidad Autónoma de Barcelona.

Autor: Cristián Konstantinidis Garay

Directores: Dr. Enrique Trilla Herrera

Prof. Dr. Juan Morote Robles

Juan Morote Robles, Catedrático de Urología de la Universidad Autónoma de Barcelona y Jefe de Servicio de Urología del Hospital Vall d'Hebron y Enrique Trilla Herrera, doctor en Medicina y Cirugía, Facultativo Especialista en Urología y tutor del Programa MIR.

CERTIFICAN QUE el trabajo titulado **Manejo de las Lesiones Renales Menores de 4 Centímetros Mediante Ablación por Radiofrecuencia Percutánea** ha sido realizado bajo su supervisión por Cristián Konstantinidis Garay para optar a los 12 créditos correspondientes del Programa de Doctorado de Cirugía de la Universidad Autónoma de Barcelona.

Y para que conste a los efectos oportunos, firman el presente certificado en Barcelona a 20 de agosto de 2012.

Juan Morote Robles

Catedrático de Urología de la
Universidad Autónoma de Barcelona
Jefe de Servicio de Urología del
Hospital Universitario Vall D'Hebron

Enrique Trilla Herrera

Facultativo Especialista en Urología
Tutor programa MIR de Urología

INDICE

I) Introducción	5
II) Epidemiología	6
III) Historia Natural de las Masas Renales Pequeñas	8
IV) Técnicas de Imagen Para Detección y Diagnóstico	10
V) Opciones Terapéuticas De Las Masas Renales Pequeñas	17
VI) Resultado Funcional y Oncológico de la Ablación Percutánea de las Masas Renales Pequeñas Mediante Ablación por Radiofrecuencia	25
VII) Proyecto de Investigación	27
VIII) Resultados	30
IX) Discusión	40
X) Conclusiones	51
XI) Referencias	52

I) INTRODUCCIÓN

La incidencia del carcinoma de células renales (CCR) ha presentado un importante aumento en los últimos 50 años¹. Este aumento puede ser explicado parcialmente por la gran difusión y desarrollo de nuevas técnicas de imagen de alta resolución que permiten el diagnóstico precoz de lesiones pequeñas asintomáticas como un hallazgo incidental. Por otra parte, el enfoque terapéutico del CCR se encuentra en pleno proceso de cambio ya que la evidencia creciente en cuanto a la relación de la nefrectomía radical y la insuficiencia renal crónica (IRC) con sus importantes eventos cardiovasculares asociados ha implantado a la nefrectomía parcial como el nuevo *gold standard* en el tratamiento del CCR en estadio T12 y ha colocado el concepto de “abordaje conservador de nefronas” (*nephron sparing surgery*) en el inconsciente colectivo de la comunidad urológica internacional. La preservación de la función renal es de especial interés en pacientes de edad avanzada que suelen padecer de importante comorbilidad que los condiciona a no ser buenos candidatos para un procedimiento quirúrgico como una nefrectomía ya sea esta parcial o radical, abierta o laparoscópica. Lo mismo ocurre con pacientes que padecen de un CCR múltiple, con predisposición genética como en la enfermedad de Von Hippel-Lindau, pacientes monorenos, trasplantados, o que ya padecen de una IRC de base. Como respuesta a la necesidad de un tratamiento conservador de nefronas en pacientes no candidatos a cirugía ha habido un interés creciente en las técnicas ablativas de abordaje percutáneo para el tratamiento del CCR, principalmente la ablación por radiofrecuencia y la crioablación.

II) EPIDEMIOLOGÍA

El carcinoma de células renales representa el 2-3% de todos los cánceres del adulto y corresponde al 85% de los tumores renales³. En Estados Unidos (EU) durante el año 2008 se reportaron 54.390 nuevos casos resultando en 13.010 muertes por esta causa¹ y en comparación con el año 1971, estas cifras representan cinco veces más de nuevos casos y una duplicación de la mortalidad⁴. En la Unión Europea (UE) se diagnosticaron 63.300 casos durante el año 2006 y se produjeron 26.400 muertes⁵. 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 años⁶ 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 supervivencia⁷. 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% anual⁸. 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 incidental⁶. 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 periodo⁹. 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 7,8cm en 1989 y disminuyó a 5,3cm en 1998, encontrando además un aumento del 4% al 22% de tumores en estadio pT1¹⁰.

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 aumento¹¹.

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 sintomáticas⁴ con diferencias de 85,3% vs 62,5% observados por Tsui *et al*¹² o de 93% vs 59% según Patard *et al*¹³. El aumento de la mortalidad, estimada en 6,5/100.000 hab. por Hollingsworth *et al*¹⁴ a pesar del diagnóstico y tratamiento precoces y de la mejoría en la SLE ha generado un dilema aún no resuelto. Welch *et al*¹⁵ observaron un aumento de la SLE en 20 tipos de 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 meta-análisis realizado por Chawla *et al*. en 2006¹⁶ en el que sometió a vigilancia activa (VA) a 234 tumores renales con diámetro medio de 2,6cm en 10 centros durante 34 meses describió 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 mortalidad⁴.

III) 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 (MRPs) definidas como lesiones renales menores de 4cm captantes de contraste en la TC, cuya incidencia ha aumentado de 1 a 3,3 por 100.000¹⁴, se ha planteado la necesidad de realizar un cambio en el paradigma terapéutico tradicionalmente utilizado el cual plantea la nefrectomía radical cómo primera opción terapéutica. De esta forma diversos autores señalan la posibilidad de realizar vigilancia activa o técnicas mínimamente invasivas en el manejo de estas lesiones¹⁷, sobre todo considerando que el diagnóstico incidental suele ser en pacientes de edad avanzada en quienes sus comorbilidades los hacen poco candidatos a cirugía convencional¹⁶. 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 ¹⁸. 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 MRP¹⁹. 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 pronóstico²⁰ y apoyaría la intervención más temprana en pacientes jóvenes²¹. Por otra parte, la ausencia de crecimiento durante el seguimiento no parece indicar histología benigna. Kunkle *et al*²² publican 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)²³. 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.

IV) TÉCNICAS DE IMAGEN PARA DETECCIÓN Y DIAGNÓSTICO

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 nefrectomías totales o parciales. 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 mas 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. Hoy en día se considera la Tomografía Computada (TC) la técnica de elección siendo la Ecografía y la Resonancia Magnética (RM) herramientas de segunda línea o en pacientes en quienes esté contraindicado el uso de contraste endovenoso²⁴. La ecografía no se considera una técnica de cribado útil ya que las lesiones menores de 1 cm pueden pasar fácilmente desapercibidas²⁵, aceptándose que para lesiones entre 1 y 3.5 cm la ecografía y la TC son comparables con una correlación anatomopatológica 80 y 82%²⁶

3.1. TOMOGRAFÍA COMPUTADA

Si bien no hay guías que indiquen cual 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^{24,27}. 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 endovenoso²⁸, 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 quistes²⁹. Actualmente se postula que un cambio de 10-20 UH es indeterminado y estaría indicado mayor estudio con ecografía o RM³⁰ 31. 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^{32,33}. 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)^{34,35}. 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 cortical²⁴. 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 AML³⁶. Así, se recomienda considerar malignas las masas que contengan tejido adiposo y calcificaciones²⁴. 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^{37,38}. 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 oncocitoma³⁹. 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 hipervascular 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 histológico⁴⁰. 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 hipervascular y captación de contraste heterogenea 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 cromófobos 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 agresivo⁴¹. En el caso de las lesiones renales quísticas se ha utilizado la clasificación descrita por Bosniak en 1986²⁸ 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 ⁴². 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^{27,43}.

Tabla 1 - Clasificación de Bosniak

Cat.	Descripción	Malignidad
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 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 nodular calcifications 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.	>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%

3.2 RESONANCIA MAGNÉTICA

La RM 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 observados en la TC, sobre todo en las MRP^{44,45}, no suelen darse en la RM^{24,46} por lo que es la prueba confirmatoria en el caso de una TC no concluyente. La RM es adecuada para la detección de lesiones renales quísticas y sólidas con precisión comparable o superior a la TC⁴⁷, además debido a su capacidad de generar imágenes multiplanares puede ser superior a la TC para establecer el origen de una masa renal²⁴. Al compararla con la Ecografía, la técnica de la RM no depende tanto del operario y la calidad de sus imágenes no se tan afectada por el habito corporal del paciente. Por contraparte la RM 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 gadolinio se pensó inocuo, recientemente se ha establecido en pacientes con insuficiencia renal sometidos a RM la relación entre la administración de contraste con gadolinio y la fibrosis sistémica nefrótica, que si bien es poco frecuente se considera potencialmente nociva e incluso fatal⁴⁸. Tradicionalmente la RM 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 cava²⁷, aunque últimamente la introducción de la TC con multidetector ha equiparado las dos técnicas en este aspecto⁴⁹. Actualmente, además de las secuencias de RM 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 pиеnefrosis y recientemente en la investigación de masas renales con resultados prometedores⁵⁰.

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 RM²⁴. Les 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, RM 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)⁵¹. La ecografía se ha usado también como evaluación preoperatoria al planificar una nefrectomía parcial como plantilla de la ecografía intraoperatoria.

3.4 ECOGRAFÍA CON CONTRASTE

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 parenquimatosa⁵². 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 RM, 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 5cc de suero fisiológico, de forma que 1 ml de compuesto reconstituido contiene 8 ml de microburbujas de SF6. 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 isquémica⁵³. 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 extracorpórea⁵⁴. 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 adulto⁵⁵. 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 tumoral⁵⁶ lo que permite una discriminación mas clara de los quistes renales simples de los complejos⁵⁷ y detectar características propias de captación de contraste que permiten una mejor

diferenciación de otras lesiones sólidas benignas como los angiomiolipomas o los hamartomas⁵⁸. 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 mas 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 hipovasculares⁵⁹. 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 diagnostico diferencial de una lesión sólida de parénquima renal menor de 5 cm⁶⁰. 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^{61 62}.

V) OPCIONES TERAPÉUTICAS 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 casos². 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 asociada⁶³ 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.

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 y en el caso de IRC². 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^{10,64}. 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:

1. Resultado oncológico comparable en todos los subtipos histológicos⁶⁵⁻⁶⁹.
2. Entre el 20-25% de las MRPs 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^{2,23,65}.

3. Posibilidad de recidiva contralateral posterior ⁶⁵.
4. Creciente evidencia en cuanto la relación de la NR con la IRC^{70,71,72}

Sin embargo, a pesar las recomendaciones actuales la NR sigue siendo el procedimiento más difundido^{2,73}. 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 cirujanos⁷⁵. En un estudio publicado en 2006 por Huang *et al* se evalúan 662 pacientes que tienen MRP con niveles de creatinina plasmática (CP) 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 padecían⁷².

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^{2,65}. 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 paciente⁷⁶. 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 quirúrgica⁷⁷. 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 urinaria (4.4% vs. 0%) y necesidad de reintervención (4.4%vs. 2.4%)⁷⁸.

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 multifocal². Ambas técnicas se pueden realizar por vía percutánea guiada por Ecografía, Ecografía con contraste, TC o RM; o por vía laparoscópica, la cual se utiliza en caso de ser necesario movilizar estructuras adyacentes⁷⁹. 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.

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 1997⁸⁰. 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 ablación⁸¹. 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 centrales⁸². 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	Generador	Agujas	Lesión
Tyco	Cool-tip™ con circulación interna de agua	200W	Controla impedancia	17 gauge	Ovoidea de 3cm
RITA Medical Systems	StarBurst®. Se abre en varios punzones	250W	Controla temperatura	9 agujas de diferentes tamaños	Esféricas de 2 a 7 cm
Boston Scientifics	LeVeen®. Se abre en forma de paraguas	200W	Controla impedancia	2 agujas diferentes	Esférica de 2 a 5 cm

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 días⁸³. 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 tumores⁸⁴.

4.3.1.1 INDICACIONES DE ABLACIÓN POR RF

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 0,5-1cm⁸⁵; 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 hematuria⁸⁹.

4.3.1.2 CONTRAINDICACIONES DE ABLACIÓN POR RF

Las contraindicaciones para la RF incluyen: coagulopatías, 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 candidatos⁹⁰.

4.3.1.3 COMPLICACIONES DE LA ABLACIÓN POR RF

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

1. Hemorrágicas
2. Lesión de sistema colector (como estenosis ureteral)
3. Lesión de órganos cercanos
4. Lesión neuromuscular (Neuropraxia)
5. 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. Según Baker *et al* este cuadro se presenta mayormente cuando el tumor está muy adherido a la pared abdominal o al diafragma⁹³. Finalmente reportan quemaduras de primer y segundo grado en un paciente ^{87,91}.

4.3.1.4 GUÍA IMAGENOLÓGICA

Las técnicas más utilizadas para guiar la ablación por RF consisten en la utilización de US, TC, RNM o CEUS. Actualmente no disponemos de estudios que comparen los resultados entre estas modalidades⁹⁰.

- A. 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 ablación⁹⁴. Tiene la ventaja de realizar una monitorización 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 hábito corporal del paciente, la presencia de gas intestinal o de un asa de intestino que debe ser evitado⁹⁵. Sin embargo últimamente varios autores sustentan su utilidad con resultados comparables a la TC en cuanto a complicaciones y resultados a largo plazo⁹⁶⁻⁹⁸.
- B. TOMOGRAFÍA COMPUTADA. El 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 visualización⁹⁹. 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 harán¹⁰⁰. 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 horas⁸⁷ sumado a que en algunos tipos de CCR no captantes de contraste la administración de este no permite realizar una monitorización adecuada del proceso⁸⁷. 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 sesión⁸⁷. 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 años¹⁰¹.
- C. 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 T2w 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 repetidamente⁹⁹. Se ha reportado 92-100% de ablación completa con una sola sesión ablativa guiado por RNM¹⁰².

- D. 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 5,8cm, dividen dos grupos de pacientes a quienes se les practicó 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 ($p<0,05$). La sobrevida 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 radio frecuencia guiada por CEUS permite una monitorización “en tiempo real” de la zona de ablación¹⁰³.

VI) RESULTADO FUNCIONAL Y ONCOLÓGICO DE LA ABLACIÓN PERCUTÁNEA DE LAS MASAS RENALES PEQUEÑAS MEDIANTE ABLACIÓN POR RADIOFRECUENCIA

La IRC está presente en el 11% de la población general adulta y el 17% de la población mayor de 60 años¹⁰⁴. 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 años¹⁰⁵. La IRC se ha asociado a aumento del riesgo de hospitalización, eventos cardiovasculares y mortalidad de cualquier etiología^{106,107} y mientras que diversos estudios han demostrado que la nefrectomía radical constituye un factor de riesgo independiente para desarrollar IRC^{72,108} el abordaje conservador de nefronas con nefrectomía parcial se ha impuesto como el *gold standar* cuando es técnicamente posible ya que ha demostrado la preservación de la función renal y resultados oncológicos similares a la NR a largo plazo¹⁰⁹. 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 2008 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 3 previo a tratamiento y a los 3 años de seguimiento, reportando una prevalencia pre tratamiento de IRC estadio 3 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 3 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)¹¹⁰. 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 seguimiento¹¹¹.

Si bien hay consenso en que aún faltan estudios a largo plazo que confirmen sus resultados, las técnicas ablativas cobran cada vez mas 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 seguimiento¹¹². En la Tabla 3 se resumen los resultados iniciales de los principales estudios de MRPs tratadas con radiofrecuencia.

Tabla 3. Principales estudios de MRPs tratados con radiofrecuencia ⁹⁰.

Autor y año	Tumores/Pacientes	Tamaño (cm)	Ablación exitosa inicial (%)
Zagoria (2007)	124/104	0,6-2,8 (2,7)	100 (tumores < 3,6cm) 47 (tumores < 3,7cm)
Breen (2007)	105/97	1,1-6,8 (3,2)	79
Gervais (2005)	100/85	1,1-8,9 (3,2)	100 (tumores < 3cm) 92 (tumores 3-5cm) 25 (tumores > 5cm)
Farrel (2003)	35/20	0,9-3,6 (1,7)	100
Su (2003)	35/29	1-4 (2,2)	94
Mayo (2003)	32/32	1-5 (2,6)	97

VII) PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

5.1 Objetivos:

1. Evaluar el efecto en la función renal de la ablación por radiofrecuencia guiado por CEUS de masas renales pequeñas al año de seguimiento.
2. Valorar la técnica de ablación por RF guiada con CEUS en cuanto a su capacidad ablativa inicial y a la tasa de recidiva tumoral a un año de seguimiento.
3. Describir las complicaciones de la ablación por RF guiada por CEUS.
4. Reportar los resultados de la Anatomía patológica en los casos que se halla obtenido biopsia.

5.2 Pacientes y Métodos:

5.2.1 PACIENTES

5.2.1.1 Procedencia

Constituyen la base del estudio una serie consecutiva de pacientes sometidos a ablación percutánea de una masa renal guiada por ecografía contrastada realizados en el Hospital Universitario Vall D'Hebron (HVH) entre el 1 de enero de 2005 y el 1 de marzo 2011.

Los pacientes que se atienden en el HVH se corresponden fundamentalmente con su área de influencia en el área de *Barcelona Nord* y aquellos que son derivados de hospitales comarcales que dependen de él.

5.2.1.2 Criterios de Selección

Pacientes que por su edad avanzada y/o comorbilidades no son buenos candidatos para una intervención quirúrgica con anestesia general a juicio del urólogo tratante y que presentan una masa renal menor de 4cm de diámetro mayor demostrada por TC o RNM. A todos los pacientes se les realiza una CEUS previa para comprobar la viabilidad de la técnica según las características anatómicas del

paciente y del tumor. Los pacientes que son elegidos cuentan con una CEUS favorable y firman el consentimiento informado se seleccionan.

5.2.1.3 Criterios de exclusión

Se excluyen del estudio los pacientes que cuenten con menos de un año de seguimiento en consultas externas de urología del HVH o que no cuenten con la información mínima de niveles de CP previo al tratamiento y un año posterior a él o que no cuenten con el seguimiento radiológico en forma de informes radiológicos y/o acceso a las imágenes.

5.2.2 MÉTODO

Se obtiene el listado de pacientes sometidos a RF de la base de datos del servicio de urología del HVH.

5.2.2.1 Variables

1. Edad al momento de la RF
2. Sexo
3. Clasificación de riesgo quirúrgico de la Asociación Americana de Anestesia (ASA)
4. Tamaño masa renal
5. Creatinina Plasmática (inicial, a los 6 meses y al año) y Filtrado glomerular (inicial, a los 6 meses y al año) que se calcula según la ecuación del estudio *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD)¹¹³:

$$\text{FG estimado} = 175 \times (\text{CP})^{-1,154} \times (\text{edad})^{-0,203} \times (0,742 \text{ si sexo femenino}) \times (1,210 \text{ si raza negra}).$$

6. Clasificación de la insuficiencia renal según *National Kidney Foundation Classification*¹⁰⁴ (Tabla 4).

Tabla 4. Clasificación de la Insuficiencia renal según la National Kidney Foundation.

Estadio	Descripción	FG (mL por minuto por 1,73m ²)
-	Riesgo incrementado para IRC	> 60 (con factores de riesgo para IRC)
1	Daño renal con FG normal o elevado	> 89
2	Daño renal con disminución leve del FG	60 a 89
3	Disminución moderada del FG	30 a 59
4	Disminución severa del FG	15 a 29
5	Fallo renal	< 15 (o diálisis)

7. N° de sesiones requeridas para ablación total
8. Ablación completa inicial (si o no)
9. Presencia de complicaciones según clasificación de Clavien-Dindo
10. Tiempo de hospitalización (en días)
11. Anatomía Patológica
12. Recidiva en controles a los 3 y 12 meses por CEUS y/o TC
13. Metástasis en controles a los 3 y 12 meses por CEUS y/o TC
14. Mortalidad global y cáncer específica

VIII) RESULTADOS

7.1 Datos generales

Entre enero de 2009 y marzo de 2011 se han sometido a ablación percutánea por radiofrecuencia de tumor renal un total de 43 paciente (47 tumores) en el Hospital Universitario Vall D'Hebron. De ellos se excluyen 6 pacientes por no contar con el seguimiento clínico establecido para este estudio en cuanto a análisis de laboratorio y pruebas de imagen. Por tanto en los resultados se analizan 38 pacientes (41 tumores). Se utiliza para el análisis la información obtenida a través de las historia clínica en físico solicitada al departamento de archivos del hospital así como la información de la historia clínica electrónica.

Los pacientes ingresan el día previo a la realización del procedimiento. Todos cuentan con un análisis preoperatorio que no demuestra hallazgos que contraindiquen la ablación. El proceso se realiza en la sala de ecografías bajo sedación realizada por un médico anestesiólogo. Posterior al procedimiento el paciente retorna a su habitación manteniéndose en reposo absoluto durante 6 horas. Al día siguiente se realiza un hemograma posterior a lo cual se indica alta si no hay contraindicación para ello.

7.2 Datos demográficos

La edad promedio fue de 74,8 años (52-89), con una distribución por sexo de 36,8% femenino y 63,2% masculino. Al aplicar la clasificación ASA se observa que un 50% de los pacientes son ASA 2, 42% ASA 3 y 8% ASA 4, no habiendo pacientes clasificados como ASA 1 ni ASA 5. En la Tabla 5 se resumen los datos demográficos.

Tabla 5. Datos demográficos

Edad	74,9 (52-89)
Sexo	Fem 14 (36,8)
	Masc 24 (63,2)
Clasificación ASA	2 19 (50%)
	3 16 (42%)
	4 3 (8%)

7.3 Comorbilidades

Un 50% de los pacientes presentó como antecedente una patología oncológica y de ellos un 38,8% corresponde a una neoplasia del aparato urinario. 7 pacientes (18,4%) son monorrenos al inicio del estudio, de ellos 3 pacientes son trasplantados renales de los cuales 2 pacientes presentan un tumor en riñón nativo y uno en el injerto. La prevalencia de IRC se comenta en el apartado 7.6. En la tabla 6 se resumen los datos de comorbilidad.

Tabla 6. Comorbilidades

Antecedente oncológico	Negativo	19 (50%)
	Positivo	19 (50%)
Antecedente oncológico urológico	Negativo	31 (81,6%)
	Positivo	7 (18,4%)
Monoreno	Negativo	31 (81,6%)
	Positivo	7 (18,4%)

7.4 Características tumorales

El tamaño tumoral fue de 2,9cm en promedio (1-4,4cm), siendo 17 derechos (41,5%), 23 izquierdos (56,1%) y 1 de un injerto renal (2,4%). 38 tumores (92,7%) fueron unilaterales mientras que 3 (7,3%) fueron bilaterales. En la tabla 7 se desglosa el tamaño tumoral en cuanto a la frecuencia de presentación.

Tabla 7

Tamaño (cm)	Frecuencia
1	1
2	10
2,8	2
2,9	1
3	14
3,2	1
3,4	1
3,8	1
4	9
4,4	1
Total	41

7.5 Características del proceso

- Número de ablaciones: Definidas con el número de veces que se coloca la aguja para realizar la ablación en una sesión de ablación. En 36 tumores (87,8%) se realizó solo una ablación (tumores de 1 a 4,4cm) mientras que en 3 oportunidades se realizó dos veces. Hubo un caso en que se efectuaron 3 ablaciones (tumor de 3cm) y otro caso con 4 (Tumor de 3,8cm) .
- Ablación completa inicial: Definida como la ausencia de captación de contraste endovenoso al finalizar el procedimiento. Se logró una ablación completa en 39 tumores (95,1%). De las 2 lesiones en las que no se logró la ablación completa (4,9%) una medía 2cm y la otra 3cm. La primera no mostró captación de contraste en el control a los 3 meses con TC y CEUS ni tampoco en el control anual. La segunda lesión fue tratada a los 3 meses al evidenciar crecimiento de 0,3cm respecto a la lesión inicial en el control. Se realizó una sesión de RF con ablación completa, sin evidenciarse lesiones residuales ni recidivas en el control posterior. En ninguno de los casos se obtuvo material para anatomía patológica.
- Días de hospitalización posterior al procedimiento: El promedio de hospitalización fue de 1,2 días. 38 pacientes pudieron marchar al día siguiente de la intervención (92,7%), 2 lo hicieron al siguiente y un paciente se mantuvo ingresado durante 8 días por una complicación.
- Biopsia: Se obtuvo muestra para anatomía patológica en 18 tumores (43,9%) con aguja hueca de biopsia tipo tru-cut. En los casos que el abordaje se realizó transhepático se optó por no realizar biopsia.
- Complicaciones: 4 pacientes (10,8%) presentaron alguna complicación que en 3 casos fue un hematoma detectado por ecografía durante el procedimiento. En 2 de ellos el manejo solo consistió en reposo mas profilaxis antibiótica y fueron dados de alta al día siguiente de la realización de la ablación (Grado II Clavien-Dindo). El otro paciente tuvo que ser transfundido con dos unidades de concentrados globulares en una oportunidad, se administró profilaxis antibiótica y se mantuvo ingresado durante 8 días (Grado II Clavien-Dindo). Un paciente reingresó por un cuadro febril que se estudió en urgencias con TC que demostró una colección intraabdominal de 5 cm que fue manejada con antibióticos

endovenosos (Grado II Clavien-Dindo). Se registró un caso de anulación renal una detectada al año de sin causa obstructiva evidente por lo que optó por manejo expectante.

7.6 Función Renal

Los valores de CP y Filtrado glomerular estimado (media y mediana) obtenidos de la primera (inicial), segunda (6 meses) y tercera (12 meses) medición se expresan en la tabla 8. El filtrado glomerular promedio antes de la realización de la ablación fue de 58,11mL/min/1,73² (15-117mL/min/1,73²), mientras que al año de seguimiento fue de 57,53mL/min/1,73² (8-137mL/min/1,73²).

Los gráficos 1 y 2 resumen las mediciones de CP y FG en las tres mediciones.

Tabla 8. Media (IC 95%) y mediana (p25; p75) de Creatinina plasmática (mg/dL) y filtrado glomerular (mL/min/1,73²).

		Medición			Global
		Primera	Segunda	Tercera	
CP	Media (IC 95%)	1.3 (1.1 ; 1.5)	1.4 (1.1 ; 1.8)	1.5 (1.1 ; 1.9)	1.4 (1.2 ; 1.6)
	Mediana (p25;p75)	1.1 (0.9 ; 1.5)	1.1 (0.95 ;1.9)	1.1 (0.93 ; 1.7)	1.1 (0.9 ; 1.7)
FG	Media (IC 95%)	58,11 (50 ; 66)	56 (45 ; 67)	57,53 (48 ; 67)	57 (52 ; 63)
	Mediana (p25;p75)	60 (40 ; 73)	56 (34 ; 73)	58 (38 ; 70)	58 (38 ; 73)

Gráfico 1. Diagrama de cajas para Creatinina plasmática (mg/dL).

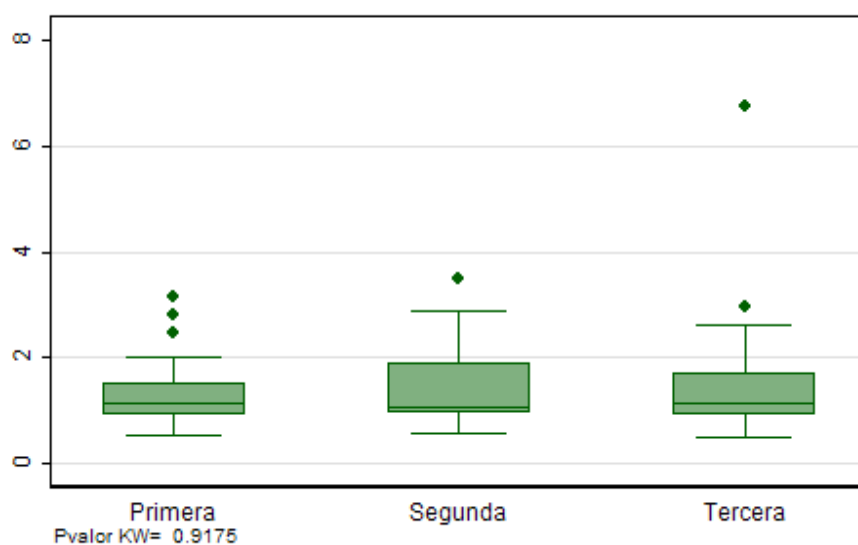
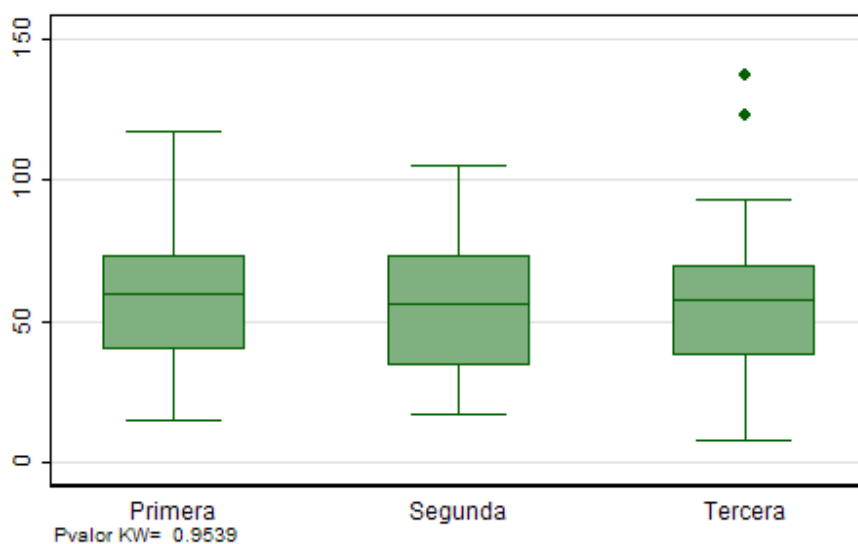


Gráfico 2. Diagrama de cajas para Filtrado Glomerular (mL/min/1,73²).



La distribución de pacientes según la clasificación de IRC de la *National Kidney foundation* previo al tratamiento y al año de seguimiento se presentan en las tablas 9 y 10 respectivamente. De ellas se desprende que la prevalencia de IRC estadio 3 o mayor es de 44,5% previo al tratamiento mientras que al año de realizada la ablación es de 47,2%. Se observa un aumento de los estadios de IRC 4 y 5 de 10,5% previo al tratamiento a 22,2% un año después.

Tabla 9. Prevalencia de IRC previo a la ablación

Est. IRC	Frecuencia	Porcentaje
1	3	7,89
2	16	42,11
3	15	39,47
4	3	7,89
5	1	2,63

Tabla 10. Prevalencia de IRC un año posterior a la ablación

Est. IRC	Frecuencia	Porcentaje
1	3	8,33
2	14	38,89
3	11	30,56
4	5	13,89
5	3	8,33

Para determinar si estas diferencias son estadísticamente significativas se realizó un modelo de regresión mixto tomando en cuenta variaciones individuales. Se estableció un *p-value* menor o igual a 0,05 para considerar un resultado estadísticamente significativo. Las tablas 11 y 12 resumen el modelo aplicado a CP y FG respectivamente. El intercepto es el promedio en la primera medición y cada fila muestra la diferencia de la variable con el valor inicial, su intervalo de confianza y el *p-value* de comparación.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en los modelos realizados para CP ni para FG al evaluar variaciones individuales de las tres mediciones ni tampoco en la evaluación global ($p=0,2880$ para CP y $p= 0,8225$ en el caso de FG). El gráfico 3 representa la evolución de la mediana de FG en las tres mediciones realizadas y los intervalos de confianza (95%) respectivos.

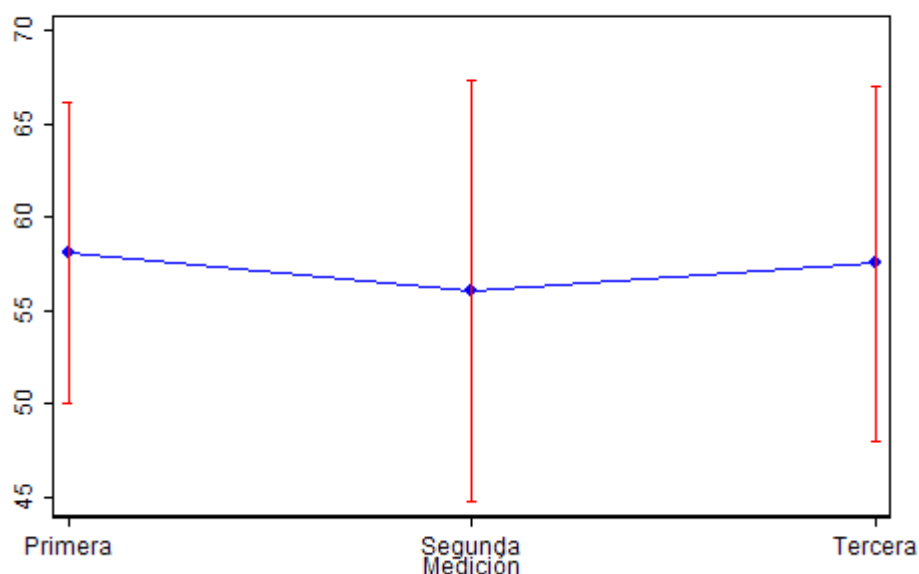
Tabla 11. Regresión ML de efectos mixtos para Creatinina Plasmática

Variable		Diferencia Aritmética	(95% Intervalo de confianza)	p-value	p-value global
Parte fija					
Medición	Primera	0	-	-	0,2880
	Segunda	0,11	(-0,14; 0,35)	0,3934	
	Tercera	0,17	(-0,04; 0,38)	0,1184	
Intercepto		1,31	(1,05; 1,58)	-	
Parte aleatoria					
Entre- Desv. Típica. (Err. Estand.)			0,71 (0,10)		
Residual Desv. Típica. (Err. Estand.)			0,45 (0,04)		

Tabla 12. Regresión ML de efectos mixtos para Filtrado Glomerular

Variable		Diferencia Aritmética	(95% Intervalo de confianza)	p-value	p-value global
Parte Fija					
Medición	Primera	0	-	-	0,8225
	Segunda	-1,45	(-6,38; 3,49)	0,5658	
	Tercera	1,00	(-5,24; 3,24)	0,6433	
Intercepto			(49,84; 66,38)		
Parte Aleatoria					
Entre- Desv. Típica. (Err. Estand.)			24,05 (2,97)		
Residual Desv. Típica. (Err. Estand.)			8,97 (0,84)		

Gráfico 3. Evolución de la mediana de Filtrado Glomerular



7.7 Anatomía Patológica

Se obtuvo muestra para anatomía patológica en 18 tumores (43,9%). De ellos, en 12 lesiones (66%) se confirmó algún tipo de CCR lo que corresponde al 26,8% del total de tumores tratados. La tabla 10 resume sus resultados y las frecuencias de cada tipo histológico.

Tabla 10. Tipos histológicos de los tumores biopsiados

Tipo Histológico	Frecuencia	Porcentaje
Carcinoma Cromóforo	1	5,6
Carcinoma Tubular Mucinoso	1	5,6
Carcinoma de células claras	4	22,2
Carcinoma papilar Renal	6	33,3
Oncocitoma	3	16,7
Otro	3	16,7

7.8. Tumor residual

Definida como la aparición de una tumoración que capta contraste ya sea en CEUS y/o TC a los tres meses de una ablación completa. Todos los pacientes incluidos tenían control a los 3 meses con una prueba de imagen, ya sea CEUS, TC o ambas. El 78,6% de los pacientes se controló con TC, 52% con CEUS y 29% con ambas

técnicas. Hubo dos casos de tumor residual. Uno en una lesión inicial de 2 cm en riñón izquierdo que se trató con una sesión ablativa de la cual no se reportaron complicaciones. La lesión residual fue de 1,2cm y se trató mediante una sola sesión de RF sin complicaciones. El segundo caso de tumor residual fue una lesión inicial de 3cm tratada con dos sesiones de RF sin complicaciones. En el control de los 3 meses se detectó una lesión residual de 2 cm que fue tratada con una sesión de RF sin complicaciones. No se obtuvo material para anatomía patológica en ninguno de los dos casos. En ambos casos la lesión residual fue detectada por CEUS y TC.

7.9. Recidiva

Definida como la aparición de una tumoración que capta contraste ya sea en CEUS y/o TC 12 meses luego de una ablación completa o de una lesión residual posteriormente tratada. Todos los pacientes incluidos tenían control a los 12 meses con una prueba de imagen, ya sea CEUS, TC o ambas. El 66,7% de los pacientes se controló con TC, 52% con CEUS y 26% con ambas técnicas. Al año de seguimiento no se detectaron lesiones sugestivas de recidiva tumoral.

7.10. Metástasis

Ninguno de los pacientes tenía imágenes sugestivas de metástasis al momento del diagnóstico. De los pacientes a quienes se realizó estudio de extensión mediante TC toraco-abdominal durante el seguimiento (78,6% a los tres meses y 66,7% en el control anual) ninguno presentó lesiones sugestivas de recidiva tumoral.

7.11. Mortalidad

Al año de seguimiento se registró una mortalidad global de 14,6% (6 pacientes). De ellos 4 fallecieron por causa no atribuible a una enfermedad oncológica mientras que los dos restantes fallecieron por causa oncológica pero no relacionado al ámbito urológico.

IX) DISCUSIÓN

El tratamiento de las MRPs se encuentra en plena fase de evolución. Las opciones terapéuticas para el manejo de estas lesiones se incrementan con rapidez. Las alternativas varían desde protocolos de vigilancia activa hasta cirugía radical, pasando por una serie de técnicas ablativas como la RF y crioterapia administradas por vía percutánea o quirúrgica, abierta o laparoscópica. Actualmente la NP se ha impuesto como el nuevo *gold standard* en el tratamiento del CCR en estadio T1 al demostrar su igualdad en cuanto a eficacia oncológica al compararla con la nefrectomía radical pero evitando la gran pérdida de masa renal que esta implica⁶⁵. Las técnicas ablativas como la RF, se han posicionado como una interesante posibilidad terapéutica en pacientes que por sus comorbilidades o edad no son buenos candidatos para un tratamiento quirúrgico, sin embargo la comunidad urológica y oncológica reclaman aún resultados a largo plazo para validar su seguridad y sobre todo sus resultados oncológicos. Este punto actualmente es importante tema de debate

En nuestro estudio se sometieron a ablación percutánea por RF 38 pacientes entre 52 y 89 años, con un promedio de edad de 74 años, casi todos ellos ASA 2 o 3 con un tamaño tumoral promedio de 2,9cm. Si consideramos que la expectativa de vida estimada en personas de 75 años en el mundo industrializado es de 10 años, la preservación de la función renal en este grupo de pacientes es mandatoria a la hora planificar cualquier procedimiento ya sea de carácter diagnóstico o terapéutico¹¹⁴ tomando en cuenta que la probabilidad de una disminución del filtrado glomerular menor a 45 ml/min/1,73² de reciente aparición aumenta un 36% en pacientes sometidos a NR en comparación del 5% observado en pacientes en quienes se ha practicado un abordaje conservador de nefronas⁷². En el 95% de pacientes se logró una ablación completa inicial con una sola colocación de la aguja en 87% de los casos. Mas del 97% de los pacientes fueron dados de alta al día siguiente posterior al procedimiento. De los 4 pacientes que presentaron alguna complicación, hubo 3 que presentaron un hematoma que se resolvió con reposo y antibióticos. El cuarto paciente presentó un cuadro febril demostrándose una colección abdominal de 5cm mediante TC abdominal 14 días posterior a la

ablación. Se trataba de una masa de 3,4cm en riñón izquierdo tratado con dos ablaciones logrando completa y sin complicaciones iniciales. El manejo consistió en tratamiento antibiótico endovenoso y una vez afebril y asintomático continuó tratamiento oral ambulatorio observando resolución de la colección mediante TC al mes de terminado el tratamiento. Este mismo paciente presentó en el TC de control a los 12 una ureterohidronefrosis con anulación renal en la cual no se demostró causa obstructiva mediante Renograma Isotópico. Su FG previo a la ablación era de 52,1 ml/min/1,73² y a los 12 meses era de 46,5 ml/min/1,73² por lo que optó por una conducta conservadora.

Además de que los pacientes incluidos en el estudio son en general de edad avanzada, observamos una alta prevalencia de IRC (mayor al 44% de IRC estadio 3 o mayor), lo que es concordante con los criterios de selección de pacientes a quienes se ofrece una técnica ablativa como alternativa a la cirugía y que es mayor a lo reportado por Lucas *et al* que describen una prevalencia de IRC estadio 3 o mayor en torno al 25%¹¹⁰. Esta diferencia está influenciada por el hecho de que en el estudio de Lucas *et al* el promedio de edad se encuentra en torno a los 60 años.

Como ya hemos comentado, la preservación de la función renal es una prioridad en vistas a una mejor calidad de vida y disminución de eventos cardiovasculares¹⁰⁷ y mas aún cuando se trata de pacientes adultos mayores, con importantes comorbilidades o con IRC previa. En este sentido, varios estudios se han realizado para evaluar el impacto sobre la función renal de la ablación por RF. Raman *et al* realizan una comparación retrospectiva de 47 pacientes tratados mediante ablación por RF (38 percutáneas y 9 laparoscópicas) y 42 pacientes tratados con NP abierta que presentaban una MRP en riñón solitario anatómico (82% por nefrectomía radical secundaria a CCR). El grupo tratado con RF tenía una edad promedio mayor (65,9 vs 59,6 años, $p=0,03$), una mayor clasificación ASA (3 vs 2, $p=0,01$) y una tasa de filtrado glomerular menor al compararlo con el grupo sometido a NP (46.5 vs 55.9 mL/min/1.73m² $p= 0.04$). El tamaño tumoral fue mayor en el grupo de NP (3.9 vs 2.8 cm, $p= 0.001$). En todos los pacientes sometidos a NP se realizó isquemia fría con un promedio de 27 minutos (13-47 min). Al año de seguimiento, los pacientes sometidos a NP presentaron una disminución del FG calculado por la ecuación de MDRD de 24,5 mientras que el

grupo de RF presentó una disminución de 10,4% ($p=0,01$). Al evaluar solo pacientes que presentaban lesiones entre 2 y 4 cm las diferencias se mantuvieron con una disminución del FG de 22,4% en el grupo de NP frente al 11,2% de disminución observado en grupo sometido a RF ($p=0,003$)¹¹⁵. Young *et al* compararon retrospectivamente la ablación percutánea contra la laparoscópica mediante RF en un total de 298 pacientes (316 tumores) sin encontrar diferencias significativas en cuanto a complicaciones, función renal ni en el resultado oncológico a los 3 años de seguimiento (Probabilidad libre de recurrencia de 94% en el abordaje laparoscópico frente al 100% percutáneo, $p=0,16$, en pacientes con malignidad demostrada en la biopsia inicial)¹¹⁶. En nuestro estudio, si bien se observa al año de seguimiento un discreto aumento en los valores de creatinina plasmática y una leve disminución del filtrado glomerular, asociado a un aumento del 11,7% de la prevalencia de IRC estadios 4 y 5, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas en nuestro modelo de regresión mixto que considera las diferencias individuales y las globales.

El control oncológico logrado por las técnicas ablativas es actualmente un importante tema de debate en la literatura internacional. Las series publicadas no suelen tener tiempos de seguimientos mayores de 5 años por lo que sus conclusiones deben ser interpretadas con mesura. Si bien nuestro estudio presenta un seguimiento corto de 12 meses, en ningún paciente se evidenció recidiva ni metástasis, ni tampoco constatamos muertes asociadas a una neoplasia urológica. Hubo dos casos de lesión residual en el control de los tres meses evidenciados tanto por TC como por CEUS las que fueron re-tratadas sin complicaciones y sin nuevas lesiones en el control anual.

Si consideramos que la ablación por RF o por crioterapia son técnicas que llevan tan solo unos 10 años en la práctica clínica es de esperar que hoy por hoy sus resultados estén en plena evaluación. De momento no existen ensayos clínicos aleatorios que comparen una técnica ablativa contra cirugía o vigilancia activa, aunque si disponemos de algunas series de casos que comparan RF contra NP.

Al evaluar la literatura disponible, los resultados publicados son dispares entre las distintas series. Turna *et al* publican en 2009 una revisión retrospectiva de 36 NP laparoscópicas, 36 ablaciones por crioablación y 29 por RF. Tras un seguimiento de

24 meses reportan una sobrevida libre de enfermedad de 100; 69,9 y 33,2% respectivamente ($p=0,001$)¹¹⁷. Por otra parte un estudio publicado en 2010 por Takaki *et al* comparan retrospectivamente el resultado oncológico de 54 pacientes sometidos a NR, 10 pacientes a NP y 51 pacientes a ablación por RF encontrando una sobrevida libre de enfermedad a 5 años de 95, 75 y 98% respectivamente¹¹⁸. Según Faddegon y Caddedu, estas diferencias se pueden explicar por varias razones¹¹⁹:

1. Sesgos de selección

- 1.1. Variables tasas de confirmación histológica previo al tratamiento.

- 1.2 Ubicación y tamaño tumoral variable entre las series.

2. Diferentes definiciones de fallo de tratamiento:

- 2.1. Ambigua distinción entre recidiva local frente a fallo de tratamiento.

- 2.2. Variables criterios para definir la recidiva local (imágenes, biopsia).

3. Variaciones técnicas:

- 3.1. Realización de la técnica por radiólogos en algunos trabajos y por urólogos en otros.

- 3.2. Abordaje: Abierto, laparoscópico o percutáneo.

- 3.3. Experiencia del centro

- 3.4. Guía imagenológica: RNM, TC, ECO o CEUS.

- 3.5. Tipo de anestesia: Anestesia general y sedación intravenosa.

- 3.6. Técnica de ablación: Número de sesiones ablativas y duración.

En el estudio de Takaki, probablemente la sobrevida libre de enfermedad esta sobredimensionada en el grupo de RF ya que solo el 23,5% de las lesiones tratadas por RF tenían confirmación por biopsia de malignidad mientras que todas las lesiones tratadas por NR tenían confirmación patológica de CCR.

Los estudios actualmente disponibles que evalúan el resultado oncológico de la ablación por RF a mediano plazo comienzan publicarse en 2005 cuando McDougal *et al* describen su experiencia en 16 pacientes y 20 tumores menores de 5cm con confirmación histológica de CCR y un mínimo de 4 años de seguimiento. Reportan una sobrevida libre de recidiva de 91% sin presentar casos de mortalidad

específica ni aparición de metástasis¹²⁰. En 2007 Zagoria *et al* publican el tratamiento mediante ablación percutánea por RF de 48 tumores con confirmación histológica de CCR en 41 pacientes con una media de seguimiento de 56 meses y un tamaño tumoral promedio de 2,6cm (0,7-8,2cm). Describen 7% de fallo de tratamiento, 4% de recidiva , 7% de metástasis y 1 una muerte por causa oncológica, con una sobrevida libre de recidiva de 88%. No hubo recidiva en pacientes con lesiones menores de 4cm¹²¹. En 2010 Tracy *et al* publican una serie de 243 MRPs tratadas mediante ablación por RF (Percutánea y laparoscópica) con un tamaño tumoral promedio de 2,4cm y seguimiento promedio de 27 meses. Si consideramos solo los 179 tumores con confirmación histológica de CCR reportan una sobrevida libre de recidiva de 90%, libre de metástasis de 95% y sobrevida cáncer específica de 99%¹²².

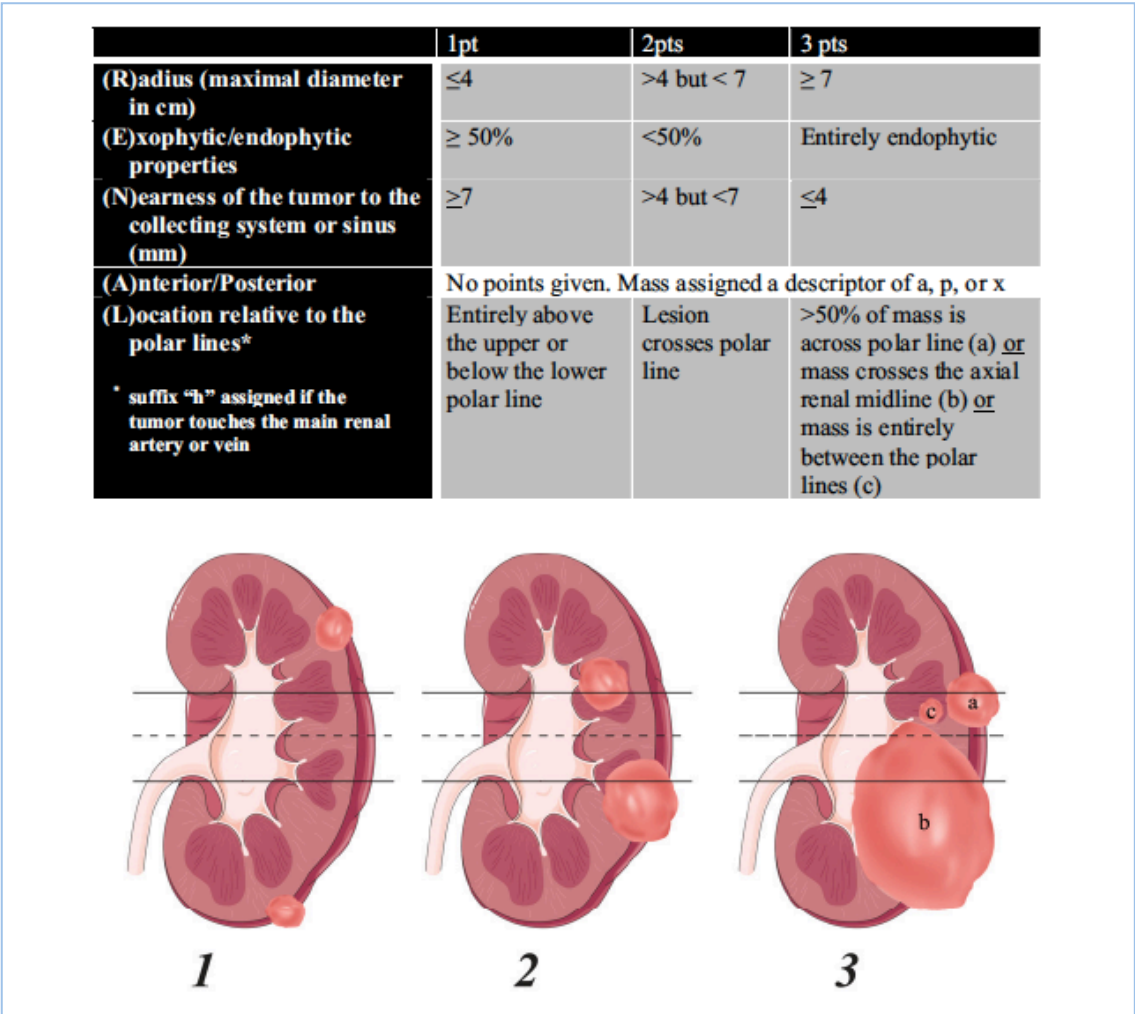
Al analizar los principales estudios que cuentan con un seguimiento al menos a mediano plazo (resumidos en la tabla 11) tenemos que la tasa de recidiva está influenciada principalmente por dos aspectos, primero la confirmación histológica de CCR previo al tratamiento, ya que si consideramos que un 20-25% de las MRP corresponden a lesiones benignas⁶⁵ la inclusión de estas lesiones en los controles oncológicos aumenta falsamente la sobrevida libre de recidiva. Y segundo la definición de recidiva; si consideramos como tal lesiones que en el primer control demuestran captación de contraste en la TC o CEUS la sobrevida libre de recidiva varía entre 33.2 a 88% mientras que si se considera como recidiva una lesión captante que aparece posterior a una prueba que evidencia una ablación satisfactoria, dicha variable aumenta a 90-95%¹¹⁹

Tabla 11. Series de casos de publicadas sobre ablación de tumores renales mediante RF con seguimiento a mediano plazo.

Autor	año	Nº Pac	Nº Tm	Seguimiento promedio (meses)	Tamaño tumoral promedio (cm)	Malignidad demostrada por biopsia (%)	Abordaje	Ablación incompleta (%)	Sobrevida libre de recidiva local (%)	Sobrevida libre de metástasis (%)	Mortalidad específica (%)	Sobrevida global (%)
McDougal <i>et al</i>	2005	16	20	55	3,2	100	Perc	-	91	100	0	68,7
Zagoria <i>et al</i>	2007	41	48	56	2,6 (0,7-8,2)	100	Perc	12	88	93	2,4	66
Levinson <i>et al</i>	2008	18	18	57,4 (41-80)	2,1 (1-4)	51,6	Perc	3	79,9	100	0	58,3
Mylona <i>et al</i>	2009	18	18	31,2 (12-72)	3,5	-	Perc	30	89,9	89	16	72,2
Ferakis <i>et al</i>	2010	31	39	61 (36-84)	3,1 (1,3-7,5)	0	Perc	10	89	100	0	84
Tracy <i>et al</i> (subgrupo con biopsia positiva)	2010	160	179	27 (1,5-90)	2,4	100	Perc. y Lap.	3	90	95	1	85
Kim <i>et al</i>	2011	49	49	31,7	2,4 (1-5)	10	Perc. y Lap.	14	94	100	0	100

Otro aspecto importante para comparar distintas series es la anatomía tumoral. Si bien todos los trabajos documentan los tamaños tumorales, pocos diferencian su localización, 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^{123,124}. Recientemente se ha difundido la clasificación R.E.N.A.L (R.E.N.A.L. *Nephrometry Score*) propuesta por Kutikov y Uzzo en 2009 (Figura 1)¹²⁵ y la clasificación P.A.D.U.A. (*Preoperative Aspects and Dimensions Used for an Anatomical Classification*) propuesta por Ficarra *et al*¹²⁶. El R.E.N.A.L. score 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).

Figura 1. R.E.N.A.L. *Nephrometry Score*.



Si bien esta clasificación está siendo ampliamente evaluada en casos de nefrectomía radical o parcial, abierta, laparoscópica y robótica en cuanto a su utilidad en la toma de decisiones¹²⁷ y como predictor de complicaciones post quirúrgicas¹²⁸ de momento solo un estudio la aplica técnicas ablativas. Reyes *et al* realizan un análisis retrospectivo de 39 pacientes sometidos a una técnica ablativa por una masa renal. El score promedio fue de 6 (4-10). La distribución por complejidad fue baja 20 pacientes (51,3%), moderada 17 (43,6%) y alta 2 (5,1). Seis (15%) pacientes experimentaron una recidiva local, de ellos 5 (83,3%) tenían tumores de moderada complejidad mientras que el restante fue de baja complejidad. En cuanto a complicaciones, 4 (10%) pacientes presentaron una complicación menor (Clavien 1-2) y 1 (3%) una clasificación mayor (Clavien 3-4) todos los cuales tenían tumores de moderada complejidad. Los autores concluyen que el *score* R.E.N.A.L. puede ayudar a predecir la posibilidad de recidiva local y de complicaciones aunque faltan estudios que abalen estos hallazgos¹²⁹.

Últimamente se han publicado estudios que buscan comparar el resultado oncológico de técnicas ablativas frente a la NP. Nuevamente los resultados son variables. Para evaluar estos estudios hay que tener en cuenta algunos factores que pueden inducir a error. La comparación directa de la sobrevida libre de enfermedad entre estas dos técnicas puede sobreestimar la eficacia de las técnicas ablativas ya que las series con NP generalmente incluyen pacientes con lesiones de mayor tamaño y con seguimientos de mayor duración. Por contraparte, la sobrevida global tiende a ser mayor en las series de NP ya que incluyen pacientes mas jóvenes con menor comorbilidad.

Stern *et al* comparan 40 pacientes tratados mediante ablación por RF frente a 37 tratados con NP. Los tamaños tumorales no presentaron diferencias significativas entre ambos grupos (media de 2,4 cm). La recidiva local se definió como una lesión captante de contraste posterior a una ablación completa. Reportan dos casos de recidiva en cada grupo, sin presentar mortalidad cáncer específica mientras que la sobrevida libre de enfermedad a 3 años no presentó diferencias estadísticamente significativas considerando solo las lesiones con histología de CCR (91,4% para RF y 95,2% para NP, $p=0,58$). Los autores concluyen que los resultados oncológicos entre estas dos técnicas son comparables a 3 años de seguimiento¹³⁰.

Recientemente Olweny *et al*¹³¹ publican un estudio retrospectivo de 37 pacientes sometidos a ablación percutánea por RF (Percutánea o laparoscópica) frente 37 pacientes sometidos a NP, todos con un seguimiento mayor a 5 años (media de 6,5 años para RF y 6,1 para NP) y con confirmación histológica de CCR. No hubo diferencias significativas en cuanto a tamaño tumoral, histología ni etnia, sin embargo los pacientes sometidos a RF eran mayores (63,8 frente a 54,8 años, $p=0,001$) y tenían una clasificación ASA mayor (Puntaje >1 de 94,6% vs 75,7%). Al comparar la ablación por RF frente a la NP, describen que no hubo diferencias significativas en la sobrevida global a 5 años (97,2% vs 100% respectivamente, $p=0,31$), ni en la sobrevida cáncer específica (97,2% vs 100%, $p=0,31$), ni en la sobrevida libre de enfermedad (89,2% vs 89,2%), sobrevida libre de recidiva local 91,7% vs 94,6%, $p=0,96$) ni la sobrevida libre de metástasis (97,2% vs 91,8%, $p=0,35$). Los autores concluyen que la ablación por RF presenta resultados equivalentes a la NP. Sin embargo, varias limitaciones de este reciente estudio dificultan la correcta interpretación de sus resultados. Primero no se describen los criterios para asignar los pacientes a un tratamiento o al otro, ni aspectos de la anatomía tumoral (R.E.N.A.L. o P.A.D.U.A.), solo se describe que a los pacientes con tumores centrales o endofíticos se les ofreció primeramente un abordaje laparoscópico ya sea NP o RF lo que genera un importante sesgo de selección. Segundo la muestra de pacientes corresponde al 53% del total de pacientes con histología de CCR por cuanto un número importante de pacientes fueron excluidos por no contra con el seguimiento establecido (30%), muerte por causa no relacionada antes de cumplir el tiempo de seguimiento (15,7%) o por la presencia de un tumor metacrónico (1,4%). Así, el estudio de Olweny tiene una muestra de pacientes extremadamente seleccionada. Tercero, dado el tamaño de muestra reducido asociado a un pequeño número de eventos los autores calculan una potencia de 21% para detectar diferencias del 10% en la variable de sobrevida libre de metástasis (*outcome* primario).

Finalmente, el meta-análisis realizado por Kunkle *et al* en 2008¹³² incluye 99 estudios y 6471 masas renales de las cuales 5037 son tratadas mediante NP, 496 por ablación por crioterapia y 607 mediante ablación por RF mientras que 331 lesiones se mantuvieron en vigilancia activa. La recidiva local fue definida como cualquier captación de contraste después la terapia inicial. Así, la menor tasa de

recidiva se observó con la NP (2,6%) comparado con la crioterapia (4,6%) y la ablación por RF (11,7%), a pesar de que los tumores incluidos en el primer grupo tenían mayor tamaño (3,26cm, 2,69cm y 2,56cm respectivamente) y con un mayor periodo de seguimiento (54 vs 16,4 vs 18,3 meses respectivamente). Comprando con la NP, al realizar el análisis multivariante se reveló un riesgo relativo significativamente superior de recidiva local 7,45 para la crioterapia y 12,23 para la RF, mientras que la sobrevida cáncer específica fueron muy elevados y sin diferencias significativas entre las tres modalidades. Sin embargo los autores describen importantes diferencias metodológicas entre las tres modalidades en cuanto a edad de los pacientes ($p<0,001$), tamaño tumoral ($p<0,001$) y tiempo de seguimiento ($p<0,001$) y además hacen referencia a importantes sesgos de selección existentes en cuanto a la aplicación de estas técnicas lo cual dificulta la interpretación de las series y se concuerda con los sesgos propios de cada serie por separado de los que el meta-análisis se compone incluido la propia definición de recidiva local.

En cuanto a la monitorización radiológica con CEUS utilizada en nuestro estudio existen pocos estudios que la utilizan en comparación con la TC o RNM. Su utilización comienza con el trabajo publicado por Johnson *et al* en 2005¹³³. En él someten a 5 cerdos de experimentación a ablación por RF laparoscópica, se evalúa la ablación generada por CEUS transdérmica y posteriormente se extirpan los riñones comparando el tamaño medido por CEUS y el observado directamente en el riñón sin encontrar diferencias significativas entre las dos mediciones. Los autores concluyen que CEUS parece ser una modalidad precisa para valorar los defectos producidos por la ablación por RF. Posteriormente en 2011 Zhao *et al* comparan CEUS frente a ecografía convencional con tasas de ablación completa de 94,6% vs 84,1% ($p<0,05$) para tumores menores de 4 cm y de 83,3% frente a 40% en lesiones mayores de 4 cm al controlarlas con TC 7 días posterior a la ablación. En nuestro estudio, 29% de los pacientes tuvieron control tanto con TC como con CEUS a los 3 meses posterior a la ablación, mientras que en el control anual un 23% de los pacientes se realizaron ambas técnicas. Las dos lesiones residuales detectadas a los 3 meses se detectaron por ambas técnicas. Actualmente los métodos de seguimiento radiológico tras la ablación se encuentran en evaluación. Un estudio realizado por Weight *et al* evaluó el control radiográfico de 109 MRPs

sometidas a ablación por RF percutánea. Se realizó un control a los 6 meses mediante TC o RNM y se comparó con un control histopatológico. Se obtuvieron 62 casos de ablación completa por TC/RNM (85%) mientras que por biopsia solo se obtuvieron 24 (64,8%) al control de los 6 meses.

Las limitaciones presentes en este estudio son similares a las comentadas para otros. El carácter retrospectivo, el reducido tiempo de seguimiento y de casos obligan a interpretar nuestros resultados con moderación, sumado a que la anatomía tumoral no fue documentada con un método estandarizado. Sin embargo creemos que nuestra descripción apoya la hipótesis planteada por otros investigadores en relación a las virtudes que ofrece la ablación percutánea mediante RF en tratamiento de las MRPs en pacientes seleccionados en cuanto a sus resultados oncológicos aún en evaluación pero aparentemente favorables y sus excelentes resultados funcionales cada vez mas evidentes.

X) CONCLUSIONES

El manejo de las MRP presenta importantes cambios en los últimos 20 años. El mayor conocimiento de su histología, historia natural, características radiológicas e influencia pronóstica permite hoy considerar tratamientos menos invasivos en pacientes del alto riesgo que no son candidatos a cirugía. Actualmente los estudios disponibles avalan el uso de la ablación por RF percutánea para el tratamiento de tumores renales menores de 4 cm, sin embargo estos estudios en general consisten en series de casos pequeñas y con tiempos de seguimiento reducidos por lo que aún no disponemos de evidencia fuerte que sustente protocolos de actuación en base a estos. A pesar de ello, si hay consenso en que la ablación percutánea por RF es un procedimiento seguro en cuanto a sus complicaciones y en cuanto su capacidad de preservación de la función renal, lo cual también se observa en nuestros resultados. Los trabajos venideros deben considerar varios aspectos para que sus resultados puedan ser validados: Incluir solo lesiones con histología confirmada de CCR, tiempos de seguimiento de 10 años, estandarización de anatomía renal (por ejemplo aplicando la clasificación R.E.N.A.L.) y definición clara de los conceptos de lesión residual y recidiva. También queda por definir cual es la mejor método de monitorización de la ablación, los tiempos y los métodos de seguimiento (radiológicos y/o histopatológicos) de seguimiento posterior. Finalmente, en base a todo lo anteriormente expuesto, coincidimos con lo expresado por Gorin y Allaf: Aún queda mucho trabajo por hacer¹³⁴.

XI) REFERENCIAS

1. Jemal, A. et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* **58**, 71-96 (2008).
2. Thomas, A. A. & Campbell, S. C. Small renal masses: toward more rational treatment. *Cleve Clin J Med* **78**, 539-547 (2011).
3. Eggener, S. E. et al. Renal tumors in young adults. *J Urol* **171**, 106-110 (2004).
4. G. Joel DeCastro, J. M. M. Epidemiología, estadificación clínica y presentación del carcinoma de células renales. *Urological clinics of north america* **35**, 581-592 (2008).
5. Ferlay, J. et al. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol* **18**, 581-592 (2007).
6. Anglada Curado, F. J. et al. [New epidemiologic patterns and risk factors in renal cancer]. *Actas Urol Esp* **33**, 459-467 (2009).
7. Stafford, H. S. et al. Racial/ethnic and gender disparities in renal cell carcinoma incidence and survival. *J Urol* **179**, 1704-1708 (2008).
8. Pascual, D. & Borque, A. Epidemiology of kidney cancer. *Adv Urol* 782381 (2008).
9. Kane, C. J., Mallin, K., Ritchey, J., Cooperberg, M. R. & Carroll, P. R. Renal cell cancer stage migration: analysis of the National Cancer Data Base. *Cancer* **113**, 78-83 (2008).
10. Lee, C. T. et al. Surgical management of renal tumors 4 cm. or less in a contemporary cohort. *J Urol* **163**, 730-736 (2000).
11. Woldrich, J. M., Mallin, K., Ritchey, J., Carroll, P. R. & Kane, C. J. Sex differences in renal cell cancer presentation and survival: an analysis of the National Cancer Database, 1993-2004. *J Urol* **179**, 1709-13; discussion 1713 (2008).
12. Tsui, K. H. et al. Prognostic indicators for renal cell carcinoma: a multivariate analysis of 643 patients using the revised 1997 TNM staging criteria. *J Urol* **163**, 1090-5; quiz 1295 (2000).
13. Patard, J. J., Rodriguez, A., Rioux-Leclercq, N., Guille, F. & Lobel, B. Prognostic significance of the mode of detection in renal tumours. *BJU Int* **90**, 358-363 (2002).
14. Hollingsworth, J. M., Miller, D. C., Daignault, S. & Hollenbeck, B. K. Rising incidence of small renal masses: a need to reassess treatment effect. *J Natl Cancer Inst* **98**, 1331-1334 (2006).
15. Welch, H. G., Schwartz, L. M. & Woloshin, S. Are increasing 5-year survival rates evidence of success against cancer? *JAMA* **283**, 2975-2978 (2000).

16. Chawla, S. N. et al. The natural history of observed enhancing renal masses: meta-analysis and review of the world literature. *J Urol* **175**, 425-431 (2006).
17. Iriarte Soldevilla, J. I. et al. [Current treatment of small renal masses]. *Actas Urol Esp* **33**, 505-513 (2009).
18. Michael A. S. Jewett, A. Evolución natural de los tumores renales: fundamento teórico y papel de la vigilancia activa. *Urological clinics of north america* **35**, 627-634 (2008).
19. Bosniak, M. A., Birnbaum, B. A., Krinsky, G. A. & Waisman, J. Small renal parenchymal neoplasms: further observations on growth. *Radiology* **197**, 589-597 (1995).
20. Kouba, E., Smith, A., McRackan, D., Wallen, E. M. & Pruthi, R. S. Watchful waiting for solid renal masses: insight into the natural history and results of delayed intervention. *J Urol* **177**, 466-70; discussion 470 (2007).
21. Jewett, M. A. et al. Active surveillance of small renal masses: progression patterns of early stage kidney cancer. *Eur Urol* **60**, 39-44 (2011).
22. Kunkle, D. A., Crispen, P. L., Chen, D. Y., Greenberg, R. E. & Uzzo, R. G. Enhancing renal masses with zero net growth during active surveillance. *J Urol* **177**, 849-53; discussion 853-4 (2007).
23. Frank, I. et al. Solid renal tumors: an analysis of pathological features related to tumor size. *J Urol* **170**, 2217-2220 (2003).
24. Bach, A. M. & Zhang, J. Contemporary radiologic imaging of renal cortical tumors. *Urol Clin North Am* **35**, 593-604; vi (2008).
25. Warshauer, D. M. et al. Detection of renal masses: sensitivities and specificities of excretory urography/linear tomography, US, and CT. *Radiology* **169**, 363-365 (1988).
26. Jamis-Dow, C. A. et al. Small (≤ 3 -cm) renal masses: detection with CT versus US and pathologic correlation. *Radiology* **198**, 785-788 (1996).
27. Leveridge, M. J., Bostrom, P. J., Koulouris, G., Finelli, A. & Lawrentschuk, N. Imaging renal cell carcinoma with ultrasonography, CT and MRI. *Nat Rev Urol* **7**, 311-325 (2010).
28. Bosniak, M. A. The current radiological approach to renal cysts. *Radiology* **158**, 1-10 (1986).
29. Birnbaum, B. A., Maki, D. D., Chakraborty, D. P., Jacobs, J. E. & Babb, J. S. Renal cyst pseudoenhancement: evaluation with an anthropomorphic body CT phantom. *Radiology* **225**, 83-90 (2002).
30. Israel, G. M. & Bosniak, M. A. How I do it: evaluating renal masses. *Radiology* **236**, 441-450 (2005).
31. Israel, G. M. & Bosniak, M. A. Pitfalls in renal mass evaluation and how to avoid them. *Radiographics* **28**, 1325-1338 (2008).

32. Daniel, W. W. J., Hartman, G. W., Witten, D. M., Farrow, G. M. & Kelalis, P. P. Calcified renal masses. A review of ten years experience at the Mayo Clinic. *Radiology* **103**, 503-508 (1972).
33. Israel, G. M. & Bosniak, M. A. Calcification in cystic renal masses: is it important in diagnosis? *Radiology* **226**, 47-52 (2003).
34. Sherman, J. L. et al. Angiomyolipoma: computed tomographic-pathologic correlation of 17 cases. *AJR Am J Roentgenol* **137**, 1221-1226 (1981).
35. Bosniak, M. A. Angiomyolipoma (hamartoma) of the kidney: a preoperative diagnosis is possible in virtually every case. *Urol Radiol* **3**, 135-142 (1981).
36. D'Angelo, P. C., Gash, J. R., Horn, A. W. & Klein, F. A. Fat in renal cell carcinoma that lacks associated calcifications. *AJR Am J Roentgenol* **178**, 931-932 (2002).
37. Choudhary, S., Rajesh, A., Mayer, N. J., Mulcahy, K. A. & Haroon, A. Renal oncocytoma: CT features cannot reliably distinguish oncocytoma from other renal neoplasms. *Clin Radiol* **64**, 517-522 (2009).
38. Prasad, S. R., Surabhi, V. R., Menias, C. O., Raut, A. A. & Chintapalli, K. N. Benign renal neoplasms in adults: cross-sectional imaging findings. *AJR Am J Roentgenol* **190**, 158-164 (2008).
39. Kim, J. K., Park, S. Y., Shon, J. H. & Cho, K. S. Angiomyolipoma with minimal fat: differentiation from renal cell carcinoma at biphasic helical CT. *Radiology* **230**, 677-684 (2004).
40. Sheir, K. Z., El-Azab, M., Mosbah, A., El-Baz, M. & Shaaban, A. A. Differentiation of renal cell carcinoma subtypes by multislice computerized tomography. *J Urol* **174**, 451-5; discussion 455 (2005).
41. Zhang, J. et al. Solid renal cortical tumors: differentiation with CT. *Radiology* **244**, 494-504 (2007).
42. Bosniak, M. A. Problems in the radiologic diagnosis of renal parenchymal tumors. *Urol Clin North Am* **20**, 217-230 (1993).
43. Warren, K. S. & McFarlane, J. The Bosniak classification of renal cystic masses. *BJU Int* **95**, 939-942 (2005).
44. Bosniak, M. A. & Rofsky, N. M. Problems in the detection and characterization of small renal masses. *Radiology* **200**, 286-287 (1996).
45. Scialpi, 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* **175**, 751-757 (2000).
46. Pretorius, E. S., Wickstrom, M. L. & Siegelman, E. S. MR imaging of renal neoplasms. *Magn Reson Imaging Clin N Am* **8**, 813-836 (2000).
47. Semelka, R. C., Shoenut, J. P., Kroeker, M. A., MacMahon, R. G. & Greenberg, H. M. 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* **182**, 425-430 (1992).

48. Sadowski, E. A. et al. Nephrogenic systemic fibrosis: risk factors and incidence estimation. *Radiology* **243**, 148-157 (2007).
49. Guzzo, T. J., Pierorazio, P. M., Schaeffer, E. M., Fishman, E. K. & Allaf, M. E. The accuracy of multidetector computerized tomography for evaluating tumor thrombus in patients with renal cell carcinoma. *J Urol* **181**, 486-90; discussion 491 (2009).
50. Zhang, J. et al. Renal masses: characterization with diffusion-weighted MR imaging--a preliminary experience. *Radiology* **247**, 458-464 (2008).
51. Raj, G. V. et al. Predicting the histology of renal masses using preoperative Doppler ultrasonography. *J Urol* **177**, 53-58 (2007).
52. Kumada, T. et al. Assessment of tumor hemodynamics in small hepatocellular carcinoma: comparison of Doppler ultrasonography, angiography-assisted computed tomography, and pathological findings. *Liver Int* **24**, 425-431 (2004).
53. Nicolau Molina, C. et al. [Usefulness of contrast-enhanced ultrasonography in daily clinical practice: a multicenter study in Spain]. *Radiologia* **52**, 144-152 (2010).
54. Jakobsen, J. A., Oyen, R., Thomsen, H. S. & Morcos, S. K. Safety of ultrasound contrast agents. *Eur Radiol* **15**, 941-945 (2005).
55. Claudon, M. et al. Guidelines and good clinical practice recommendations for contrast enhanced ultrasound (CEUS) - update 2008. *Ultraschall Med* **29**, 28-44 (2008).
56. Filippone, A. et al. Color Doppler flow imaging of renal disease. Value of a new intravenous contrast agent: SH U 508 A (Levovist). *Radiol Med* **87**, 50-58 (1994).
57. Kim, A. Y., Kim, S. H., Kim, Y. J. & Lee, I. H. Contrast-enhanced power Doppler sonography for the differentiation of cystic renal lesions: preliminary study. *J Ultrasound Med* **18**, 581-588 (1999).
58. Correas, J. M., Claudon, M., Tranquart, F. & Helenon, O. [Contrast-enhanced ultrasonography: renal applications]. *J Radiol* **84**, 2041-2054 (2003).
59. Tamai, H. et al. Contrast-enhanced ultrasonography in the diagnosis of solid renal tumors. *J Ultrasound Med* **24**, 1635-1640 (2005).
60. Fan, L., Lianfang, D., Jinfang, X., Yijin, S. & Ying, W. Diagnostic efficacy of contrast-enhanced ultrasonography in solid renal parenchymal lesions with maximum diameters of 5 cm. *J Ultrasound Med* **27**, 875-885 (2008).
61. Ignee, A. et al. The value of contrast enhanced ultrasound (CEUS) in the characterisation of patients with renal masses. *Clin Hemorheol Microcirc* **46**, 275-290 (2010).

62. Ignee, A., Straub, B., Schuessler, G. & Dietrich, C. F. Contrast enhanced ultrasound of renal masses. *World J Radiol* **2**, 15-31 (2010).
63. Smaildone, M. C. et al. Small renal masses progressing to metastases under active surveillance: A systematic review and pooled analysis. *Cancer* (2011).
64. Huang, W. C., Elkin, E. B., Levey, A. S., Jang, T. L. & Russo, P. Partial nephrectomy versus radical nephrectomy in patients with small renal tumors--is there a difference in mortality and cardiovascular outcomes? *J Urol* **181**, 55-61; discussion 61-2 (2009).
65. Campbell, S. C. et al. Guideline for management of the clinical T1 renal mass. *J Urol* **182**, 1271-1279 (2009).
66. Leibovich, B. C. 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* **171**, 1066-1070 (2004).
67. Dash, A. et al. Comparison of outcomes in elective partial vs radical nephrectomy for clear cell renal cell carcinoma of 4-7 cm. *BJU Int* **97**, 939-945 (2006).
68. Gill, I. S. et al. Comparison of 1,800 laparoscopic and open partial nephrectomies for single renal tumors. *J Urol* **178**, 41-46 (2007).
69. Crepel, M. et al. A population-based comparison of cancer-control rates between radical and partial nephrectomy for T1A renal cell carcinoma. *Urology* **76**, 883-888 (2010).
70. Lau, W. K., Blute, M. L., Weaver, A. L., Torres, V. E. & Zincke, H. Matched comparison of radical nephrectomy vs nephron-sparing surgery in patients with unilateral renal cell carcinoma and a normal contralateral kidney. *Mayo Clin Proc* **75**, 1236-1242 (2000).
71. McKiernan, J., Simmons, R., Katz, J. & Russo, P. Natural history of chronic renal insufficiency after partial and radical nephrectomy. *Urology* **59**, 816-820 (2002).
72. Huang, W. C. et al. Chronic kidney disease after nephrectomy in patients with renal cortical tumours: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol* **7**, 735-740 (2006).
73. Kates, M., Badalato, G., Pitman, M. & McKiernan, J. Persistent overuse of radical nephrectomy in the elderly. *Urology* **78**, 555-559 (2011).
74. Miller, D. C., Hollingsworth, J. M., Hafez, K. S., Daignault, S. & Hollenbeck, B. K. Partial nephrectomy for small renal masses: an emerging quality of care concern? *J Urol* **175**, 853-7; discussion 858 (2006).
75. Lane, B. R. & Gill, I. S. 7-year oncological outcomes after laparoscopic and open partial nephrectomy. *J Urol* **183**, 473-479 (2010).
76. Ljungberg, B. et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: the 2010 update. *Eur Urol* **58**, 398-406 (2010).

77. Gill, I. S., Aron, M., Gervais, D. A. & Jewett, M. A. Clinical practice. Small renal mass. *N Engl J Med* **362**, 624-634 (2010).
78. Van Poppel, H. 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* **51**, 1606-1615 (2007).
79. Hafron, J. & Kaouk, J. H. Ablative techniques for the management of kidney cancer. *Nat Clin Pract Urol* **4**, 261-269 (2007).
80. Zlotta, A. R. 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* **11**, 251-258 (1997).
81. Estebanez Zarranz, J. et al. [Radiofrequency ablation of renal cell carcinoma]. *Actas Urol Esp* **33**, 514-521 (2009).
82. Volpe, A. et al. Contemporary management of small renal masses. *Eur Urol* **60**, 501-515 (2011).
83. Hsu, T. H., Fidler, M. E. & Gill, I. S. Radiofrequency ablation of the kidney: acute and chronic histology in porcine model. *Urology* **56**, 872-875 (2000).
84. Matlaga, B. R., Zagoria, R. J., Woodruff, R. D., Torti, F. M. & Hall, M. C. Phase II trial of radio frequency ablation of renal cancer: evaluation of the kill zone. *J Urol* **168**, 2401-2405 (2002).
85. Ogan, K. et al. Percutaneous radiofrequency ablation of renal tumors: technique, limitations, and morbidity. *Urology* **60**, 954-958 (2002).
86. Arima, K. 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* **14**, 585-90; discussion 590 (2007).
87. Gervais, D. A., McGovern, F. J., Arellano, R. S., McDougal, W. S. & Mueller, P. R. 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* **185**, 64-71 (2005).
88. Goldberg, S. N. et al. Percutaneous radiofrequency tissue ablation: does perfusion-mediated tissue cooling limit coagulation necrosis? *J Vasc Interv Radiol* **9**, 101-111 (1998).
89. Zagoria, R. J. Imaging of small renal masses: a medical success story. *AJR Am J Roentgenol* **175**, 945-955 (2000).
90. Venkatesan, A. M., Wood, B. J. & Gervais, D. A. Percutaneous ablation in the kidney. *Radiology* **261**, 375-391 (2011).
91. McDougal, W. S. Radiofrequency ablation of renal cell carcinoma. *BJU Int* **99**, 1271-1272 (2007).

92. Weizer, A. Z. et al. Complications after percutaneous radiofrequency ablation of renal tumors. *Urology* **66**, 1176-1180 (2005).
93. Baker, M., Anderson, J. K., Jaffer, O., Trimmer, C. & Cadeddu, J. A. Pain after percutaneous radiofrequency ablation of renal tumors. *J Endourol* **21**, 606-609 (2007).
94. Gill, I. S. et al. Laparoscopic and percutaneous radiofrequency ablation of the kidney: acute and chronic porcine study. *Urology* **56**, 197-200 (2000).
95. Maybody, M. & Solomon, S. B. Image-guided percutaneous cryoablation of renal tumors. *Tech Vasc Interv Radiol* **10**, 140-148 (2007).
96. Lyrdal, D., Andersson, M., Hellstrom, M., Sternal, J. & Lundstam, S. Ultrasound-guided percutaneous radiofrequency ablation of small renal tumors: Clinical results and radiological evolution during follow-up. *Acta Radiol* **51**, 808-818 (2010).
97. Veltri, A. et al. Percutaneous RF thermal ablation of renal tumors: is US guidance really less favorable than other imaging guidance techniques? *Cardiovasc Intervent Radiol* **32**, 76-85 (2009).
98. McGahan, J. P. 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* **197**, 1244-1250 (2011).
99. Boss, A., Clasen, S., Kuczyk, M., Schick, F. & Pereira, P. L. Image-guided radiofrequency ablation of renal cell carcinoma. *Eur Radiol* **17**, 725-733 (2007).
100. Crowley, J. D. et al. Laparoscopic and computed tomography-guided percutaneous radiofrequency ablation of renal tissue: acute and chronic effects in an animal model. *Urology* **57**, 976-980 (2001).
101. Ferakis, N., Bouropoulos, C., Granitsas, T., Mylona, S. & Poulias, I. Long-term results after computed-tomography-guided percutaneous radiofrequency ablation for small renal tumors. *J Endourol* **24**, 1909-1913 (2010).
102. Boss, A. et al. Magnetic resonance-guided percutaneous radiofrequency ablation of renal cell carcinomas: a pilot clinical study. *Invest Radiol* **40**, 583-590 (2005).
103. Zhao, X. 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).
104. Levey, A. S. et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med* **139**, 137-147 (2003).
105. Otero, A., de Francisco, A., Gayoso, P. & Garcia, F. Prevalence of chronic renal disease in Spain: results of the EPIRCE study. *Nefrologia* **30**, 78-86 (2010).
106. Sarnak, M. J. 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* **42**, 1050-1065 (2003).

107. Go, A. S., Chertow, G. M., Fan, D., McCulloch, C. E. & Hsu, C. Y. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* **351**, 1296-1305 (2004).
108. Weight, C. J. 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* **183**, 1317-1323 (2010).
109. Van Poppel, H. et al. Treatment of localised renal cell carcinoma. *Eur Urol* **60**, 662-672 (2011).
110. Lucas, S. M. et al. Renal function outcomes in patients treated for renal masses smaller than 4 cm by ablative and extirpative techniques. *J Urol* **179**, 75-9; discussion 79-80 (2008).
111. Altunrende, F. et al. Image guided percutaneous probe ablation for renal tumors in 65 solitary kidneys: functional and oncological outcomes. *J Urol* **186**, 35-41 (2011).
112. Dominguez-Escrig, J. L., Sahadevan, K. & Johnson, P. Cryoablation for small renal masses. *Adv Urol* 479495 (2008).
113. Klahr, S. The modification of diet in renal disease study. *N Engl J Med* **320**, 864-866 (1989).
114. Roos, F. C., Hampel, C. & Thuroff, J. W. Renal cancer surgery in the elderly. *Curr Opin Urol* **19**, 459-464 (2009).
115. Raman, J. D. et al. Renal functional outcomes for tumours in a solitary kidney managed by ablative or extirpative techniques. *BJU Int* **105**, 496-500 (2010).
116. Young, E. E., Castle, S. M., Gorbatiy, V. & Leveillee, R. J. Comparison of safety, renal function outcomes and efficacy of laparoscopic and percutaneous radio frequency ablation of renal masses. *J Urol* **187**, 1177-1182 (2012).
117. Turna, B. et al. Minimally invasive nephron sparing management for renal tumors in solitary kidneys. *J Urol* **182**, 2150-2157 (2009).
118. Takaki, H. et al. Midterm results of radiofrequency ablation versus nephrectomy for T1a renal cell carcinoma. *Jpn J Radiol* **28**, 460-468 (2010).
119. Faddegon, S. & Cadeddu, J. A. Does renal mass ablation provide adequate long-term oncologic control? *Urol Clin North Am* **39**, 181-90, vi (2012).
120. McDougal, W. S., Gervais, D. A., McGovern, F. J. & Mueller, P. R. Long-term followup of patients with renal cell carcinoma treated with radio frequency ablation with curative intent. *J Urol* **174**, 61-63 (2005).
121. Zagoria, R. J. et al. Oncologic efficacy of CT-guided percutaneous radiofrequency ablation of renal cell carcinomas. *AJR Am J Roentgenol* **189**, 429-436 (2007).

122. Tracy, C. R., Raman, J. D., Donnally, C., Trimmer, C. K. & Cadeddu, J. A. Durable oncologic outcomes after radiofrequency ablation: experience from treating 243 small renal masses over 7.5 years. *Cancer* **116**, 3135-3142 (2010).
123. Breen, D. J. et al. Management of renal tumors by image-guided radiofrequency ablation: experience in 105 tumors. *Cardiovasc Intervent Radiol* **30**, 936-942 (2007).
124. Gervais, D. A., Arellano, R. S., McGovern, F. J., McDougal, W. S. & Mueller, P. R. Radiofrequency ablation of renal cell carcinoma: part 2, Lessons learned with ablation of 100 tumors. *AJR Am J Roentgenol* **185**, 72-80 (2005).
125. Kutikov, A. & Uzzo, R. G. The R.E.N.A.L. nephrometry score: a comprehensive standardized system for quantitating renal tumor size, location and depth. *J Urol* **182**, 844-853 (2009).
126. Ficarra, V. 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* **56**, 786-793 (2009).
127. Canter, D. et al. Utility of the R.E.N.A.L. nephrometry scoring system in objectifying treatment decision-making of the enhancing renal mass. *Urology* **78**, 1089-1094 (2011).
128. Simhan, J. et al. Objective measures of renal mass anatomic complexity predict rates of major complications following partial nephrectomy. *Eur Urol* **60**, 724-730 (2011).
129. Reyes, J. et al. Thermal ablation of the small renal mass: Case selection using the R.E.N.A.L-Nephrometry Score. *Urol Oncol* (2012).
130. Stern, J. M. et al. Intermediate comparison of partial nephrectomy and radiofrequency ablation for clinical T1a renal tumours. *BJU Int* **100**, 287-290 (2007).
131. Olweny, E. O. et al. Radiofrequency ablation versus partial nephrectomy in patients with solitary clinical T1a renal cell carcinoma: comparable oncologic outcomes at a minimum of 5 years of follow-up. *Eur Urol* **61**, 1156-1161 (2012).
132. Kunkle, D. A., Egleston, B. L. & Uzzo, R. G. Excise, ablate or observe: the small renal mass dilemma--a meta-analysis and review. *J Urol* **179**, 1227-33; discussion 1233-4 (2008).
133. Johnson, D. B., Duchene, D. A., Taylor, G. D., Pearle, M. S. & Cadeddu, J. A. Contrast-enhanced ultrasound evaluation of radiofrequency ablation of the kidney: reliable imaging of the thermolesion. *J Endourol* **19**, 248-252 (2005).
134. Gorin, M. A. & Allaf, M. E. Kidney cancer: Radiofrequency ablation of small renal masses--more work required. *Nat Rev Urol* **9**, 297-298 (2012).