



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.



CRIOABLACIÓN PERCUTÁNEA EN EL TRATAMIENTO DEL CARCINOMA RENAL

Tesis Doctoral
Amad Abu-Suboh Abadia
2022

PROGRAMA DE DOCTORAT EN CIRURGIA I CIÈNCIES MORFOLÒGIQUES



Universitat Autònoma
de Barcelona

CRIOABLACIÓN PERCUTÁNEA EN EL TRATAMIENTO DEL CARCINOMA RENAL

DOCTORANDO

Amad Abu-Suboh Abadia

TUTOR

Dr. Joan Palou Redorta

DIRECTORES

Dr. Óscar Rodríguez Faba

Dra. Cristina Esquinas López

Barcelona, 2022

PROGRAMA DE DOCTORAT EN CIRURGIA I CIÈNCIES
MORFOLÒGIQUES DEPARTAMENT DE CIRURGIA
FACULTAT DE MEDICINA
UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA

A mis padres, por enseñarme a creer en mí.
A Monder y Anna, solo por vosotros, el viaje ya ha valido la pena.

"Mientras el río corra, los montes hagan sombra y en el cielo haya estrellas, debe durar la memoria del beneficio recibido en la mente del hombre agradecido"

Publio Virgilio, 70 a. de C - 19 d. de C

“Cada persona que pasa por nuestra vida es única. Siempre deja un poco de sí y se lleva un poco de nosotros. Habrá los que se llevan mucho, pero no habrá de los que no nos dejarán nada”

Jorge Luis Borges, 1899-1986

13	AGRADECIMIENTOS
15	ABREVIATURAS
17	1. INTRODUCCIÓN
19	1.1. ¿QUÉ SON LAS MASAS RENALES DE PEQUEÑO TAMAÑO?
19	1.2. ETIOLOGÍA Y EPIDEMIOLOGÍA DE LAS MASAS RENALES DE PEQUEÑO TAMAÑO
22	1.3. TUMORES RENALES T1
24	1.4. SISTEMAS DE NEFROMETRÍA
26	1.5. HISTOLOGÍA DE LAS MASAS RENALES PEQUEÑAS
27	1.6. DIAGNÓSTICO POR IMAGEN DE LAS MASAS RENALES T1a
40	1.7. PAPEL ACTUAL DE LA BIOPSIA
45	1.8. TRATAMIENTO DE LAS MASAS RENALES PEQUEÑAS
55	1.9. BIOLOGIA DE LA CRIOABLACIÓN - CRIOBIOLOGÍA
62	1.10. LA CRIOTERAPIA EN LA FUNDACIÓ PUIGVERT
81	2. JUSTIFICACIÓN
87	3. HIPÓTESIS
93	4. OBJETIVOS
95	4.1. OBJETIVO PRINCIPAL
95	4.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS
97	5. PACIENTES Y MÉTODOS
99	5.1. DISEÑO
99	5.2. POBLACIÓN A ESTUDIO
101	5.3. PROCEDIMIENTO
103	5.4. DEFINICIÓN DE VARIABLES
105	5.5. TRATAMIENTO DE LA LESIÓN
106	5.6. SEGUIMIENTO

108	5.7. TAMAÑO DE LA MUESTRA
108	5.8. MÉTODO PARA LA OBTENCIÓN DE DATOS
108	5.9. ANALISIS ESTADISTICO
110	5.10. ASPECTOS ÉTICOS
113	6. RESULTADOS
115	6.1. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES
116	6.2. CARACTERÍSTICAS DE LOS TUMORES
120	6.3. CARACTERÍSTICAS DEL PROCEDIMIENTO
121	6.4. CARACTERÍSTICAS DE LAS COMPLICACIONES DEL PROCEDIMIENTO
122	6.5. ANALISIS PODER PREDICTIVO DE PADUA - RENAL SCORE PARA COMPLICACIONES
124	6.6. CARACTERÍSTICAS DEL SEGUIMIENTO
128	6.7. RESULTADOS CRIOABLACIÓN vs NEFRECTOMÍA PARCIAL
129	6.8. RESULTADOS PROPENSITY SCORE CRIOABLACIÓN vs NEFRECTOMÍA PARCIAL
135	7. DISCUSIÓN
149	8. CONCLUSIONES
155	9. BIBLIOGRAFÍA
173	10. ANEXO

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, quiero agradecer a mis tutores, el Dr. Óscar Rodríguez Faba y la Dra. Cristina Esquinas López por haberme acompañado durante este camino, su entusiasmo y su dedicación han enriquecido esta tesis, y la han hecho crecer desde el borrador sobre una cuartilla de papel que fue, en la biblioteca de la Fundación Puigvert, hasta el trabajo que hoy tenéis en vuestras manos. Hago extensivo este agradecimiento a mi tutor Dr. Joan Palou, por su proximidad, accesibilidad y predisposición durante la realización de este trabajo.

Quisiera agradecer y hacer una mención especial al Dr. Pablo de la Torre Holguera no solo por haberme enseñado tanto cuanto se acerca de las terapias percutáneas en el tratamiento del tumor renal, si no por animarme a emprender esta aventura, su ejemplo de tenacidad y esfuerzo ha sido una inspiración para mí y estoy seguro de que también para todos los que en algún momento hemos tenido la suerte de haber trabajado con él. En el mismo orden, quiero agradecer al Dr. Jordi Martí Malet por haber puesto la primera piedra de esta obra y al Sr. Pascal García por su tan valiosa ayuda en los inicios de esta contienda.

Estoy especialmente agradecido a mis amigos y compañeros del servicio de Radiología de la Fundació Puigvert, que de un u otro modo han participado en este trabajo. Dra. María José Martínez, Dr. Jhonatan Hernández, Rogelio Velazco, Dra. Claudia Quintan, Dra. Diana Bonnin, Dra. Luisa Granados, Dr. Jaime Samaniego y como no, al Dr. Juan Ignacio Ochoteco, por su ánimo constante y su amistad incondicional. Quiero hacer extensivo este agradecimiento a la unidad de OncoUrología de la Fundación Puigvert, especialmente al Dr. Alberto Breda y al Dr. Antonio Rosales.

No quisiera olvidar a ninguno de los que fueron residentes de Urología en la Fundación Puigvert durante la realización de este trabajo.

Mención especial al servicio de anestesia, cuya colaboración fue crucial para la realización de las técnicas percutáneas de las que versa este trabajo, en especial a la Dra. Mar González Martí por el asesoramiento en los temas referentes a la anestesia que se incluyen en este texto. Misma mención al servicio de Anatomía Patológica de la

Fundació Puigvert por su amable contribución en este trabajo. Y en el mismo orden, mi agradecimiento a todos los técnicos de radiología y equipo de enfermería de la Fundación Puigvert, con especial cariño al Sr. Eduard Sánchez Casals, por su apoyo y disposición, tanto en el pasado como durante el desarrollo de este trabajo.

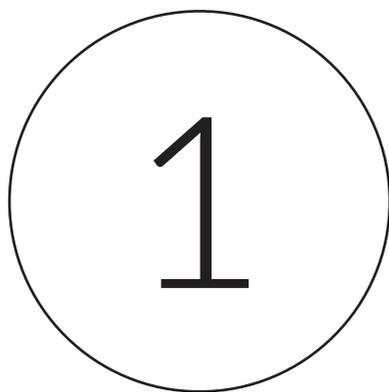
Quiero tener una mención especial para mi amigo el Dr. José Manuel Fernández-Carrera Soler, por haberme animado a tomar este camino, y quiero también agradecer al Dr. Pablo Gómez y al Dr. Manuel Trillo por su flexibilidad, predisposición durante este proceso.

No puedo dejar de agradecer a mis hermanos. Al Dr. Monder Abu-Suboh por ser un ejemplo siempre y por haberme animado a emprender en este viaje (y tantos otros). Y a la Dra. Anna Abu-Suboh, por tanto, pero sobre todo por algo tan maravilloso, como tener siempre la respuesta correcta. Al Dr. Ahmad Abu-Suboh, mi querido padre, y a la Sra. María José Abadía, mi querida madre, por haber sido siempre el modelo a seguir.

A todos ellos, muchísimas gracias.

ABREVIATURAS

SCE	Supervivencia cáncer-específica
SG	Supervivencia global
SLM	Supervivencia libre de metástasis
SLR	Supervivencia libre de
NP	Nefrectomía parcial
AML	Angiomiolipoma
CCR	Carcinoma de células renales
OMS	Organización Mundial de la Salud
VHL	<i>Von Hippel-Lindau</i>
TC	Tomografía computarizada
BTR	Biopsia de tumor renal
DWI	Imágenes ponderadas por difusión
FSE	Eco de espín rápido
FDG	Flúor-18 fluoro-2-desoxiglucosa
GRE	Eco por gradiente
PET	Tomografía por emisión de positrones
US	Ultrasonidos / Ecografía
RM	Resonancia Magnética
CEUS	Ecografía mejorada con contraste
BTR	Biopsia de tumor renal
VA	Vigilancia activa
BHD	<i>Birt-Hogg-Dubé</i>
CA	Crioablación
NP	Nefrectomía parcial
LCA	Crioablación laparoscópica
OR	<i>Odds ratio</i>
RF	Radiofrecuencia
RR	Riesgo Relativo
SLP	Supervivencia libre de progresión
MRP	Masa renal de pequeño tamaño
UH	Unidades Hounsfield
PS	<i>Propensity Score</i> / Puntaje por propensión
AUC	Área bajo la curva
ROC	Característica Operativa del Receptor



INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

1.1. ¿QUÉ SON LAS MASAS RENALES DE PEQUEÑO TAMAÑO?

Las masas renales de pequeño tamaño (MRPs), como entidad clínica, se definen como tumores que captan contraste <4 cm de diámetro, con características de imagen sugestivas de carcinoma de células renales (CCR) en estadio T1aNOMO (1) Un porcentaje nada desdeñable de lesiones en este rango de tamaño corresponden a lesiones quísticas en las que es necesario estudiarlas, cuidadosamente ya que en muchas ocasiones es muy complejo diferenciarlas de los CCR. Estas masas se convierten en todo un reto diagnóstico, tanto en su detección como en su caracterización (2).

- Las masas renales de pequeño tamaño son un grupo heterogéneo de tumores, y sólo el 20% son CCR agresivos (1)
- En general, se prefieren los tratamientos conservadores de nefronas para evitar la enfermedad renal crónica, que a menudo ocurre después de la nefrectomía radical.
- La termoablación y la VA son tratamientos válidos en pacientes seleccionados que no son óptimos candidatos quirúrgicos o que tienen una expectativa de vida limitada.

1.2. ETIOLOGÍA Y EPIDEMIOLOGÍA DE LAS MASAS RENALES DE PEQUEÑO TAMAÑO

En la lista de los tumores malignos más prevalentes, el cáncer renal se sitúa en el lugar número 14, con más de 300.000 casos nuevos diagnosticado al año. Y de entre todos los tipos de cáncer renal, el CCR representa aproximadamente el 90% de todos los tumores renales (3).

La diferencia en la incidencia del CCR entre hombres y mujeres es notable. Se diagnostican un promedio de 200.000 nuevos casos al año en hombres, mientras que esta cifra desciende hasta la mitad en la población femenina (año 2011) (4). Y no solamente existen diferencias entre géneros, también existen diferencias sustanciales en la incidencia entre las diferentes regiones del planeta. Se diagnostican alrededor

de 198.000 nuevos casos en regiones más desarrolladas, y 130.000 en regiones con niveles de desarrollo menor (4). Los tumores renales se diagnostican con mayor frecuencia en Europa, América del Norte y Australia que en India, Japón, África y China. Y en Europa, la mayor incidencia de todo el continente la encontramos en la República Checa, Lituania, Letonia, Estonia e Islandia. Aunque también existen datos que revelan la existencia de una tendencia declive en la incidencia en este tumor en algunos países del norte de Europa, como son Suecia, Polonia, Finlandia y Países Bajos (4).

Las tasas de incidencia en Europa y en los EE. UU. aumentan con la edad. Esta tendencia parece estar en relación con incremento en el uso de pruebas diagnósticas no invasivas, como la ecografía y el TC abdominal, para síntomas que no están estrictamente relacionados con la sospecha de cáncer renal.

A principios de la pasada década, las muertes por cáncer renal fueron de 143.000 casos al año, con una de tasa bruta del 2% de todas las muertes por cáncer. Repartiéndose entre géneros en 91.000 muertes en hombres (con una tasa bruta del 2,6%) y 52.000 muertes en mujeres (con una tasa bruta del 1,5%). Después de varios años de tendencias crecientes en la mortalidad por cáncer renal, parece que las tasas se están estabilizando o incluso están disminuyendo en muchos países occidentales. En Europa se ha observado una disminución de la mortalidad en los países escandinavos, en Francia, Alemania, Italia, Austria y Países Bajos, mientras que todavía se reportan altas tasas de mortalidad en Irlanda y Eslovenia. (4)

El tabaquismo, el sobrepeso y la obesidad, junto con la hipertensión arterial son los factores de riesgo modificables más prevalentes en CCR, en ambos géneros. Por lo tanto, las estrategias recomendadas para prevenir los cánceres de riñón deben implicar programas para abandonar el hábito tabáquico, reducir el sobrepeso y el tratamiento de la hipertensión (5).

En particular, los pacientes en la etapa terminal de la enfermedad renal o en hemodiálisis a largo plazo que desarrollan enfermedad quística renal adquirida presentan un riesgo significativo de desarrollar CCR. Por lo tanto, estos pacientes deben ser controlados de forma periódica.

Los estudios recientes restan protagonismo al potencial papel de la nutrición y la dieta como factores de riesgo. Se han obtenido datos contradictorios o no concluyentes del papel de proteínas y grasas, vitaminas, frutas y verduras, carnes y pescados, alcohol, café y otras bebidas, así que actualmente no existen recomendaciones dietéticas que podamos ofrecer a nuestros pacientes.

Los estudios epidemiológicos recientes han demostrado que el cáncer renal no debe considerarse como un típico tumor relacionado con la actividad ocupacional. Sin embargo, directrices actuales recomiendan disminuir o prevenir la exposición a carcinógenos ocupacionales como son el asbesto, los hidrocarburos aromáticos policíclicos, los productos de limpieza en seco, los disolventes y el cadmio (4).

Existen factores genéticos implicados en el desarrollo de hasta en el 3% de los síndromes familiares de cáncer renal, como en el síndrome de Von Hippel-Lindau (VHL), en el síndrome de CCR papilar hereditario, en la Leiomiomatosis familiar y en el síndrome de Birt-Hogg-Dubé. Todos estos síndromes se transmiten con herencia autosómica dominante. Las alteraciones más comunes son las mutaciones de la línea germinal en el gen VHL y en estos pacientes podría considerarse el cribado activo para detectar cáncer renal en una etapa lo suficientemente temprana como para permitir un procedimiento mínimamente invasivo.

A pesar de los avances en las técnicas de imagen y el aumento en la detección de los tumores incidentales por pruebas de imagen abdominal, hasta el 30% de los pacientes presentan enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico. Es más, el 30% de los pacientes sometidos a tratamientos quirúrgicos por enfermedad órgano-confinada, tendrá una recidiva local y/o desarrollan metástasis a distancia.

1.3. TUMORES RENALES T1

1.3.1. ESTADIFICACIÓN

En el año 2002 se revisó la clasificación TNM de 1997 y se sub-estadificaron los tumores renales primarios en aquellos que no llegaban a los 4 cm (T1a) y en aquellos que superaban los 4 cm, pero sin superar los 7 cm (T1b). Esta división responde a criterios quirúrgicos, donde se plantea como estrategia de tratamiento la nefrectomía parcial (NP) (6).

En esta introducción, y para el tema que nos acontece en el presente trabajo, nos centraremos en el CCR no metastásico confinado al parénquima y de un tamaño menor o igual a 4 cm, es decir, tumores en estadio T1aN0M0.

El sistema de estadificación TNM de 2009 clasifica los tumores renales órgano-confinados de acuerdo con el corte de tamaño a los 7 cm. Específicamente, las masas de un tamaño menor o igual a 7 cm se clasifican como T1 y mayores tumores como T2.

La última versión de la clasificación TNM añade una estratificación a la cohorte clásica de los tumores T1. Actualmente, en grupo T1 se divide en dos subgrupos diferentes, el T1a y el T1b, según su tamaño sea menor o igual a 4 cm, o mayor a 4 cm. Esta última versión también introduce una estratificación adicional en los tumores T2, dividiéndolos en dos categorías (T2a y T2b), según el corte de tamaño de 10 cm (7), aunque estos quedan fuera del objetivo del presente trabajo.

En la toma de decisiones para el tratamiento de las lesiones en estadio T1N0M0, son varios los factores clínicos que juegan un papel relevante. Y del mismo modo, ciertas características patológicas justifican la adaptación de un plan de manejo postoperatorio y, en el futuro, determinará la selección del adyuvante específico para la terapia. Además, tanto clínica como patológicamente, las características patológicas del tumor son factores clave para predecir el pronóstico de pacientes candidatos a tratamiento quirúrgico. Para mejorar la precisión de las variables pronósticas, se han generado modelos matemáticos, algoritmos y nomogramas (7).

1.3.2. FACTORES CLÍNICOS

Existen variables durante el diagnóstico y en el estudio de las lesiones incidentales renales que influyen en la toma de decisiones sobre el manejo de estas. Los tumores renales T1 se pueden clasificar en variables relacionadas con el paciente, como son la edad, la presencia de comorbilidades y el estado funcional. Y también en variables relacionadas con el tumor, tales como el modo de presentación, el tamaño de la lesión, las características anatómicas y topográficas.

Hay pocos datos disponibles sobre el potencial del impacto de la edad en las características del tumor renal y en su pronóstico. Un estudio multicéntrico demostró que los pacientes menores de 40 años tenían más probabilidades de tener CCR papilar o cromóforo y menos probabilidad de CCR de células claras. Curiosamente, los autores observaron que la edad era un factor predictivo independiente de supervivencia cáncer específica (SCE), concluyendo que los pacientes mayores tienen una SCE significativamente peor (8).

Las comorbilidades de los pacientes deben tenerse en cuenta como criterio de selección para cirugía conservadora. El estado funcional es un predictor independiente de SCE (9), aunque su papel pronóstico parece ser más relevante en pacientes con tumores localmente avanzados o metastásicos (10). Teniendo en cuenta las variables preoperatorias relacionadas con el tumor, el modo de presentación se ha evaluado ampliamente, y su función predictiva independiente sí que se ha demostrado en series de estudios multicéntricas (10). Según la clasificación de Patard, los tumores diagnosticados durante estudios de imagen abdominal, y con síntomas no relacionados con el CCR se clasifican como incidental (S1). Por el contrario, dolor en el flanco, hematuria y la masa en el flanco se consideran síntomas locales (S2). La presencia de síntomas sistémicos en el momento del diagnóstico sugieren enfermedad en etapa avanzada (pérdida de peso, fiebre y síndromes paraneoplásicos) se definen como S3 (11)

También es destacable que los pacientes asintomáticos tienen tasas de SCE más favorables que los pacientes con síntomas locales. Por lo tanto, este parámetro podría considerarse un criterio más en el proceso de toma de decisiones para el tratamiento de tumores T1.

1.4. SISTEMAS DE NEFROMETRÍA

1.4.1. RENAL Y PADUA

El tamaño tumoral se reconoce tradicionalmente como un importante factor pronóstico y es criterio para decidir el tipo de tratamiento. En los tumores T1, las guías de la EAU (*European Association of Urology*) para el tratamiento del carcinoma renal recomiendan como estándar la nefrectomía parcial (12). Sin embargo, más que solo el tamaño influye tanto la anatomía, las características topográficas de los tumores renales en estadio T1 y, sobre todo, la experiencia del cirujano. Siendo estos los principales factores que influyen en éxito de la NP.

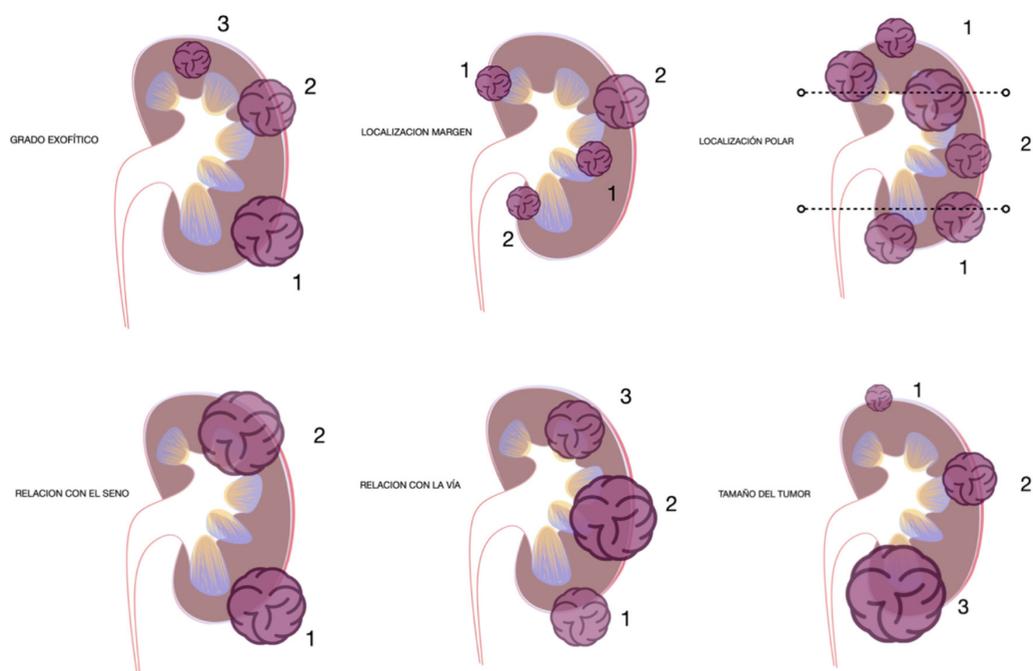


Figura 1: Características incluidas en la clasificación PADUA y puntuación para cada situación

En 2009, dos sistemas de nefrometría, la nefrometría RENAL y la clasificación de PADUA, entran en la escena urológica. Ambos sistemas tienen el mismo objetivo, clasificar los tumores del parénquima renal según sus características anatómicas y topográficas, con el fin de predecir la complejidad quirúrgica. Ambos sistemas nacieron con la intención de refinar los criterios de selección con el objetivo de mejorar los resultados de la NP (13) (14).

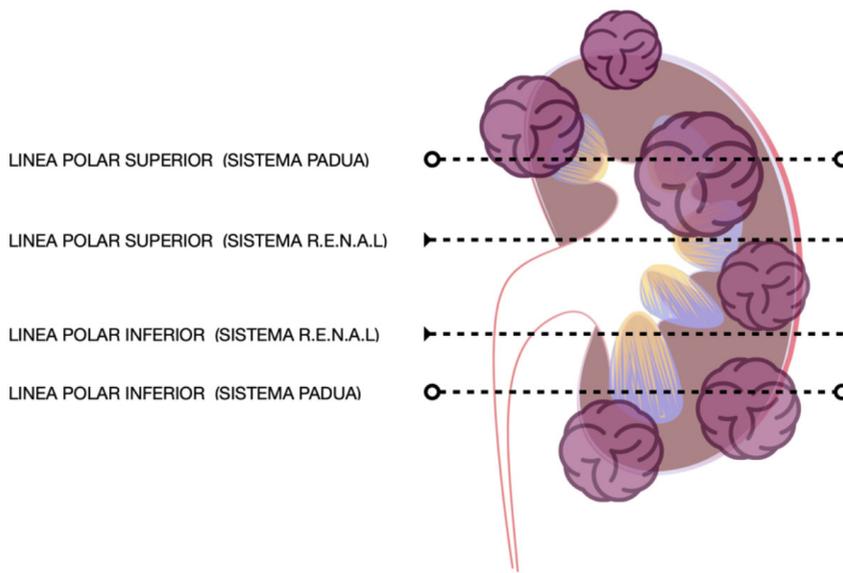


Figura 2: Definición de líneas polares según los sistemas de nefrometría PADUA y RENAL

El sistema PADUA incluye la ubicación del borde y considera la participación del sistema colector urinario y del seno renal, ambas variables por separado. En 2010, Simmons et al. describió el sistema de índice de centralidad (índice c), que da una puntuación única basada enteramente en las variables tamaño tumoral y profundidad tumoral. Este sistema no aporta información sobre ubicación geográfica, pero proporciona información sobre la distancia del tumor al centro renal (15).

Probablemente, la complejidad para calcular esta puntuación es la responsable de que el índice de centralidad tenga una aplicación más limitada que los sistemas de nefrometría PADUA y RENAL. Existen otros sistemas de puntuación adicional, como el llamado Probabilidad adhesiva de Mayo, se ha propuesto por Davidiuk et al. (16) en que se tienen en consideración factores como la presencia de grasas adherente peritumoral, estos sistemas requieren validación externa a gran escala antes de entrar en la práctica clínica.

Varios estudios han demostrado que los sistemas RENAL y PADUA son capaces de predecir el resultado perioperatorio como el tiempo de isquemia, la pérdida de sangre y las complicaciones intra y postoperatorias de la NP (17). Por lo tanto, ambos sistemas son ampliamente utilizados en práctica clínica. Sin embargo, pocos estudios han comparado a los Sistemas PADUA y RENAL confrontándolos entre ellos.

Los sistemas de nefrometría RENAL y PADUA puede predecir con precisión la eficacia del tratamiento y complicaciones. Estos sistemas se pueden aplicar también para el abordaje laparoscópico, como lo muestra Klatte et al. en una serie de crioablación (CA) con el sistema PADUA (18) y por Chang et al. en una serie de ablaciones por radiofrecuencia (RF) usando el sistema RENAL (19).

1.5. HISTOLOGÍA DE LAS MASAS RENALES PEQUEÑAS

Los tumores renales representan un grupo de entidades con diferentes características citogenéticas, morfológicas y clínicas. Además, aproximadamente el 20% de las masas renales pequeñas son lesiones benignas. En particular, adenomas papilares, oncocitomas puros y angiomiolipomas, que excepto una rara variante epitelioides, el resto no poseen potencial metastásico.

En el contexto de tumores malignos, el CCR de células claras representa el subtipo histológico más común, representando alrededor del 75% del total de los casos. En los subtipos de CCR no- células claras, los más frecuentes son los papilares (15%), el cromóforo (5%) y el tumor de los conductos de Bellini (<1%). Sin embargo, los avances durante la última década en las técnicas moleculares y citogenéticas para el estudio de cánceres renales, han permitido a los anatomopatólogos describir nuevos subtipos, incluidos recientemente en la Clasificación histológica de tumores renales de la Sociedad Internacional de Patología Urológica (ISUP) en la Modificación de Vancouver OMS (2004) (20).

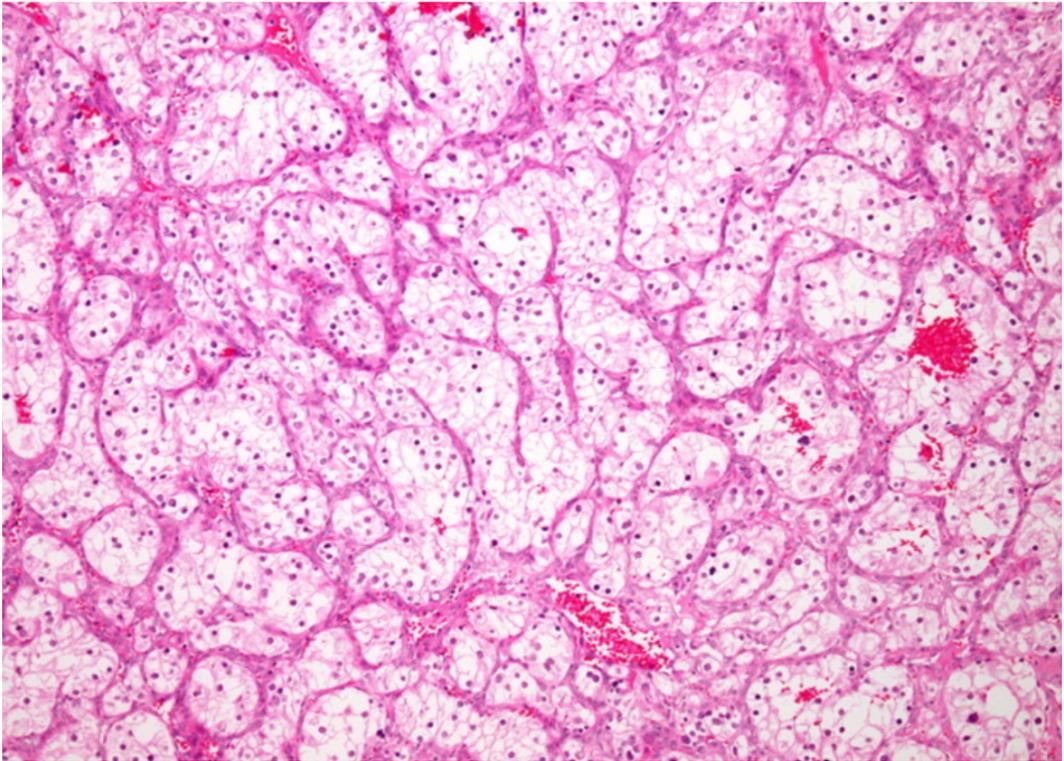


Figura 3: Esta imagen de mediana potencia muestra las células ópticamente claras con un patrón alveolar y trabecular corto con una delicada red vascular. Además del citoplasma ópticamente claro, algunas células tumorales pueden mostrar un citoplasma granular eosinofílico. También se pueden ver gotitas hialinas, hemosiderina y cuerpos similares a Mallory. Webpathology.com
A Collection of Surgical Pathology Images

1.6. DIAGNÓSTICO POR IMAGEN DE LAS MASAS RENALES T1a

La correcta caracterización de las masas renales es fundamental para lograr los mejores resultados en los pacientes con MRPs. El radiólogo, frente al reto del diagnóstico de una masa renal, debe ser capaz de dar respuesta a cuatro cuestiones. En primer lugar, debe poder informar si se trata de una la lesión sólida o quística. En segundo lugar, debe poder aportar información sobre si tiene características radiológicas de benignidad o malignidad. En tercer lugar, discernir si el tumor tiene características de agresividad. Y, por último, debe poder aportar información anatómica que proporcione ayuda tanto para tratamiento quirúrgico como para la toma de otras decisiones terapéuticas.

1.6.1. TC DE LAS MASAS RENALES T1a

La TC es la principal prueba de imagen para identificar y caracterizar MRPs. El TC nos permiten diferenciar entre lesiones sólidas, lesiones quísticas. Y realizar una aproximación de si la lesión en estudio tiene características que sugiera que se trata claramente de una lesión benigna o de una lesión potencialmente maligna.

1.6.1.1. REALCE / CAPTACIÓN DE CONTRASTE EN TC

Entendemos por realce la capacidad propia de una lesión o de una estructura anatómica para aumentar su densidad después de la inyección de contraste. Se considera que el realce de las masas renales, entendiendo por realce su avidez para captar contraste, es el factor más importante para distinguir entre un quiste y una masa renal sólida (21) (22).

Por este motivo, el protocolo para la adquisición de un estudio de TC de masa renal debe incluir imágenes obtenidas antes y después de la administración de medios de contraste yodados. Las imágenes post-contraste deben adquirirse durante la fase nefrográfica. Y esta fase, la fase nefrográfica, la observamos entre los 85 y los 120 segundos después de haber administrado el contraste endovenoso. En este momento podemos identificar el máximo realce. Siendo este homogéneo en todo el parénquima renal, aumentando así la visibilidad de las masas renales.

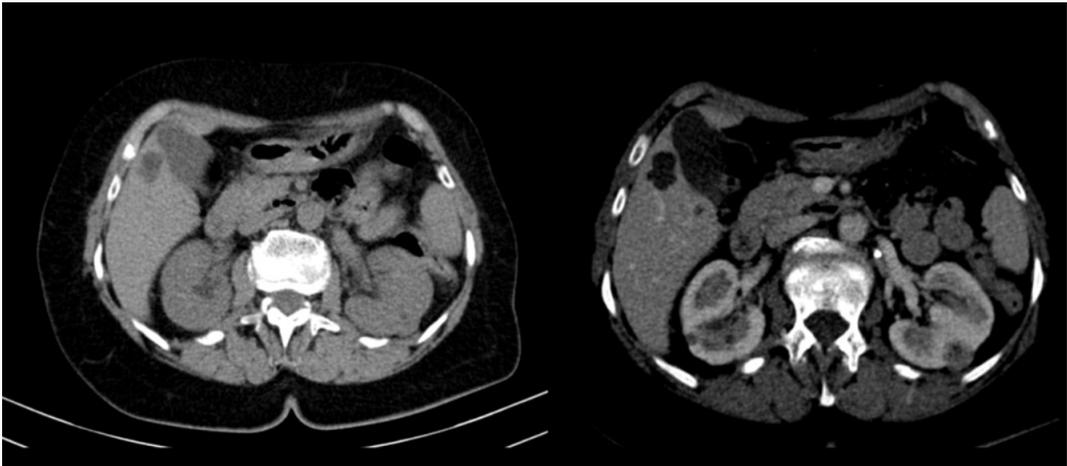


Figura 4: Imagen de TC propia (Amad Abu-Suboh) donde se identifica una lesión en valva posterior con captación de contraste heterogénea sugestiva de tumor renal.

1.6.1.2. MÁS 20 UNIDADES HOUNSFIELD (HU)

Un aumento en los valores de atenuación de una lesión renal de al menos 20 unidades Hounsfield (HU), tras la administración de contraste, debe considerarse como realce significativo y está en consonancia con una lesión sólida o de componente sólido (22)

1.6.1.3. MENOS 20 UNIDADES HOUNSFIELD (HU)

Una lesión con realce post-contraste de menos de 10 HU se clasifica como “sin realce”. Y las lesiones en que los valores de atenuación aumentan entre 10 y 20 HU se consideran lesiones indeterminadas y requerirán una mayor caracterización de las mismas.

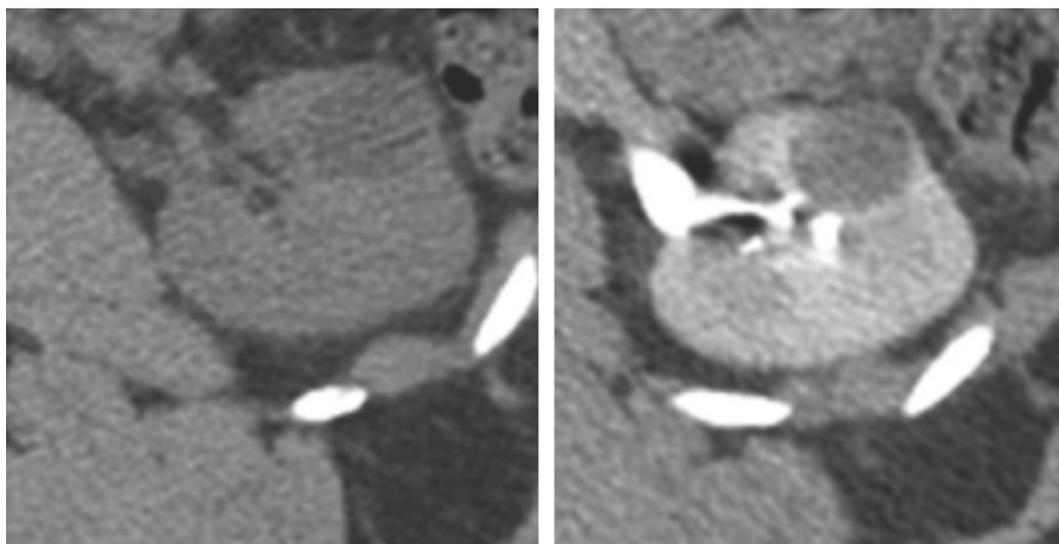


Figura 5: Quiste simple. Las imágenes axiales de CT antes y después del contraste muestran de menos de 10 HU. (Israel GM, Bosniak MA. How I do it: evaluating renal masses. Radiology. 2005 Aug;236(2):441-50. doi: 10.1148/radiol.2362040218. PMID: 16040900.)



Figura 6: Imagen de TC propia (Amad Abu-Suboh) donde se identifica una lesión en valva posterior con captación de contraste de más de 50 UH sugestiva de tumor renal

1.6.1.4. LIMITACIÓN EN LA VALORACIÓN DE LAS UNIDADES HOUNSFIELD (HU)

La principal limitación del uso del realce en la valoración de una masa renal es el tamaño de la lesión. A medida que disminuye el tamaño de la lesión, la presencia de artefactos pueden conducir a resultados erróneos en las mediciones de la atenuación y puede conducir a un error en la clasificación de lesiones renales (22)(23). De hecho, la fiabilidad en valoración de los valores de atenuación en masas subcentimétricas ya ha sido cuestionada por varios autores.

1.6.1.5. GRASA MACROSCÓPICA

La grasa macroscópica dentro de una lesión renal sólida es altamente sugestiva de angiomiolipoma (AML), y esta es la neoplasia renal benigna más frecuente. La grasa macroscópica se valorar mejor con el TC sin contraste, donde es característica la baja atenuación de la lesión, midiendo entre -10 HU y -100 HU.

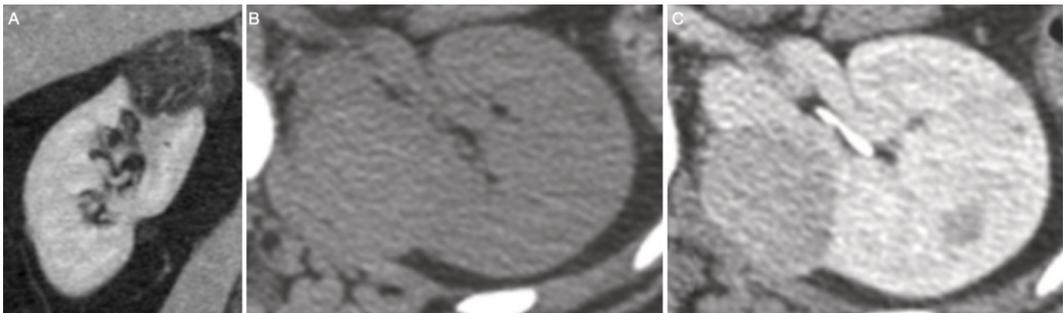


Figura 7: (A) Imagen de TC coronal post contraste que muestra una lesión en el polo superior derecho que contiene grasa macroscópica. Las imágenes axiales de CT antes (B) y (C) después del contraste muestran una lesión con realce sin grasa macroscópica visible en un paciente con esclerosis tuberosa que la biopsia dio como resultado AML (Israel GM, Bosniak MA. How I do it: evaluating renal masses. *Radiology*. 2005 Aug;236(2):441-50. doi:10.1148/radiol.2362040218. PMID: 16040900.)

Los AML se clasifican patológicamente como coristomas, que contiene músculo, grasa y tejido vascular. Las proporciones relativas de estos tejidos varían entre AML, pero la mayoría de las lesiones son ricas en grasa, siendo este el hallazgo clásico de la imagen de grasa macroscópica. Entre el 3–4.5% de AML contienen grasa microscópica que

no es detectable por TC (24) (25) y pueden ser erróneamente diagnosticados como CCR. Existe aún una mayor confusión diagnóstica cuando el CCR contienen grasa macroscópica (26) (27)(28) (29). Y un hallazgo que puede ayudar a diferenciar entre AML pobre en grasa y contenido graso por RCC es la presencia de calcificación (26) que ocurre dentro de las grasas que contienen CCR pero es extremadamente raro en el AML. Es decir, a presencia de calcificaciones en la grasa, orienta a al diagnóstico de CCR.

1.6.1.6. VALORACIÓN DE LA TASA DE CRECIMIENTO EN EL TC

Se ha demostrado en múltiples estudios en los que se apunta, contrariamente a lo que parecería lógico pensar, que la tasa de crecimiento tiene una utilidad limitada para distinguir entre masas renales benignas y malignas.

Los tumores crecen lentamente independientemente del subtipo histopatológico con tasas de crecimiento promedio de 0,28 cm/año (rango de 0,09 a 0,86 cm/año) (30). El 70% de las masas renales pequeñas que se controlan por imagen, no muestran un crecimiento cuantificable durante períodos de seguimiento de hasta 32 meses (31) (32) (33) (34).

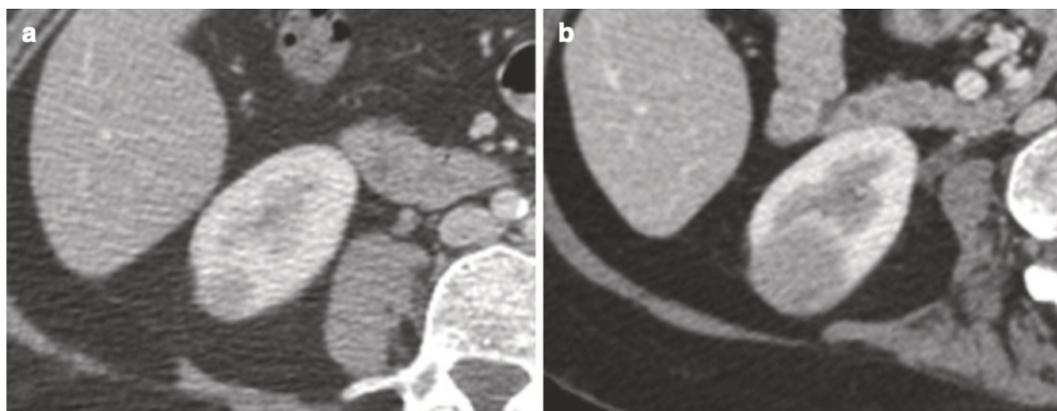


Figura 8: Imágenes axiales de TC post-contraste de un CCR de células claras durante un período de 5 años que muestra un crecimiento lento típico (Kunkle DA, Crispen PL, Chen DY, Greenberg RE, Uzzo RG. Enhancing renal masses with zero net growth during active surveillance. *J Urol.* 2007 Mar;177(3):849-53; discussion 853-4. doi: 10.1016/j.juro.2006.10.073. PMID: 17296355.)

Tanto es así, que Kunkle et al. publican en 2007 un estudio en el que se valoraron el seguimiento en masas renal de pequeño tamaño durante 24 meses, donde se observa que tanto la la probabilidad de malignidad en las lesiones que se mantenían estables (83%) era la misma que en aquellas que si crecieron (89%) (35). Y en el mismo orden, no parece existir diferencias estadísticamente significativas en las tasas de crecimiento entre CCR pequeños y oncocitomas (30) (34).

Sin embargo, las tasas de crecimiento rápido dentro del primer año si parece ser un indicador potencialmente útil de tumores agresivos. En un metanálisis en el que se recogen 284 lesiones sólidas, solo el 2% de los pacientes desarrollaron metástasis en un seguimiento medio de 33,5 meses. Sin embargo, la tasa media de crecimiento de las lesiones que presentaron metástasis fue el doble que el del resto de lesiones, a 0,8 cm/ año (35).

1.6.1.7. VALORACIÓN DE LA CICATRIZ CENTRAL EN EL TC

Los oncocitomas son el segundo grupo más frecuente de lesión renal benigna y representa aproximadamente entre el 3-7% de todas las lesiones renales (36). La presencia de una cicatriz central en forma de estrella, a veces también llamada imagen en rueda de carro, a menudo se sugiere como una característica diagnóstica de oncocitoma. Sin embargo, esto no es un hallazgo radiológico determinante. Menos de la mitad de todos los oncocitomas muestran una cicatriz central (37). Algunos autores postulan que esta característica está presente en tan solo el 11% de los casos (38).

La necrosis dentro de CCR puede llevar a áreas centrales de baja atenuación simulando una cicatriz. Actualmente no existen criterios de imagen por TC que discriminen de forma segura entre el RCC del oncocitoma.

1.6.1.8. TC DE PEQUEÑAS MASAS RENALES QUÍSTICAS

Los quistes renales son hallazgos comunes, se estima que están presentes en el 50% de los adultos mayores de 50 años (39). Sin embargo, como se ha demostrado que el 6 % de las masas renales asintomáticas son neoplasias malignas renales quísticas (40), es necesario un método sólido para evaluar las masas renales quísticas.

La clasificación de Bosniak de las lesiones quísticas renales se describe por primera vez en 1986 y, posteriormente, obtuvo una amplia aceptación (41). Bosniak describió cinco categorías de masa renal quística ordenadas según la probabilidad creciente de malignidad. Esta clasificación fue actualizada en 2019, incluyendo criterios de resonancia magnética.

Una serie que evaluó 116 masas renales quísticas encontró una buena concordancia entre la clasificación de Bosniak y la histopatología, y los autores concluyeron que la clasificación de Bosniak es útil para separar las lesiones quísticas quirúrgicas de las no quirúrgicas (42). La TC de alta resolución tiene una importancia determinante en la caracterización precisa de las masas renales quísticas (43) (41) (44).

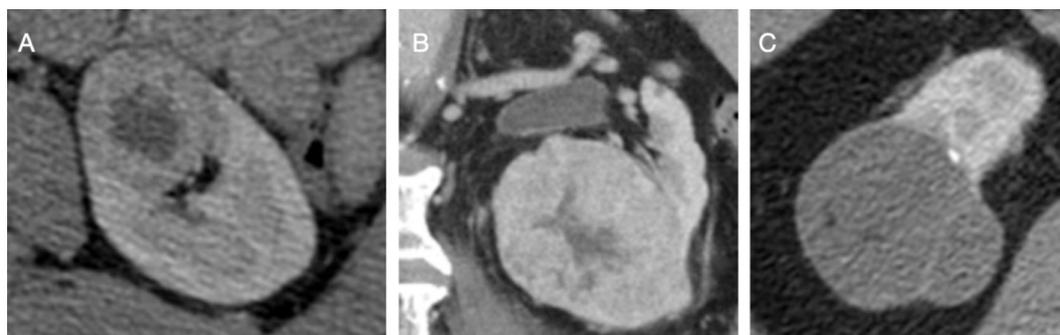


Figura 9: (A) Imagen coronal de TC post contraste de una lesión en el polo inferior izquierdo con cicatriz central. La histología confirmó que se trataba de un oncocitoma. (B) Imagen axial de TC post contraste de una masa renal con realce y con un área central de baja atenuación que simulaba una cicatriz. La histología demostró ser un RCC de células claras (C) imagen de TC axial post contraste muestra una masa con realce que contiene grasa macroscópica y un pequeño foco de calcificación periférica. Biopsia comprobada como CCR papilar tipo I. (Kunkle DA, Crispen PL, Chen DY, Greenberg RE, Uzzo RG. Enhancing renal masses with zero net growth during active surveillance. *J Urol.* 2007 Mar;177(3):849-53; discussion 853-4. doi: 10.1016/j.juro.2006.10.073. PMID: 17296355.)

1.6.1.9. RESONANCIA MAGNÉTICA DE LAS MASAS RENALES T1a

La resonancia magnética es una alternativa a la tomografía computarizada para la evaluación de MRPs y es la modalidad de imagen de elección en pacientes que tienen una lesión nodular con captación de contraste en el estudio TC, es decir, para completar

el estudio en los casos en que existe una lesión nodular en pacientes alérgicos a los medios de contraste yodados, aunque es cierto que existen pautas de premedicación en estos casos que permiten la realización de TC con contraste.

Si bien los agentes de contraste de RM no se deben administrar en la insuficiencia renal terminal, es probable que una RM sin contraste brinde mejor información diagnóstica que una TC sin contraste. La resonancia magnética también es útil en pacientes que probablemente se someterán a múltiples controles seriados, para disminuir la carga de la radiación ionizante.

1.6.1.10. PROTOCOLO DE RESONANCIA MAGNÉTICA

Los protocolos de resonancia magnética utilizados para evaluar las masas renales varían según el fabricante y la institución. Sin embargo, un protocolo de masa renal genérico debe incluir secuencias eco de espín rápido T2 (FSE) en tres planos, T1 axial dentro y fuera de fase, eco de gradiente recordado (GRE) 3D saturado de grasa antes y después del contraste (gadolinio) e imágenes ponderadas en difusión (DWI).

1.6.1.11. REALCE / CAPTACIÓN DE CONTRASTE EN RESONANCIA MAGNÉTICA

Del mismo modo que en los estudios de TC, la presencia de realce después del contraste intravenoso es un factor clave para distinguir las neoplasias renales sólidas de los quistes. Sin embargo, a diferencia del TC, la respuesta del tejido a los agentes de contraste de RM no es lineal y, en consecuencia, no existe una técnica universalmente aceptada para medir este realce (22). Aunque si existen distintas técnicas descritas y estas incluyen la comparación visual subjetiva, la sustracción de imágenes y el aumento cuantitativo de la intensidad de la señal (45)(46).

Se acepta que un aumento cuantitativo en la intensidad de la señal en una masa renal en las imágenes ponderadas en T1 post-contraste, superior al 15%, representa realce. Este umbral del 15 % para el aumento de la intensidad de la señal tiene una sensibilidad del 100% para el tumor renal y da como resultado una tasa de falsos positivos inferior al 6% (47).

Las imágenes por sustracción implican la sustracción digital de imágenes ponderadas en T1 sin contraste de una secuencia idéntica realizada después de la administración de contraste. Esta técnica tiene una sensibilidad del 99% para tumores renales sólidos (46). La mayor resolución de contraste en la RM puede superar el problema del pseudorealce de TC, lo que permite una caracterización más precisa de las masas renales pequeñas [42].

1.6.1.12. CARACTERIZACIÓN DE LOS TEJIDOS BLANDOS POR RESONANCIA MAGNÉTICA

La RM proporciona un contraste de tejidos blandos superior al TC, lo que confiere una serie de ventajas potenciales al evaluar masas renales pequeñas.

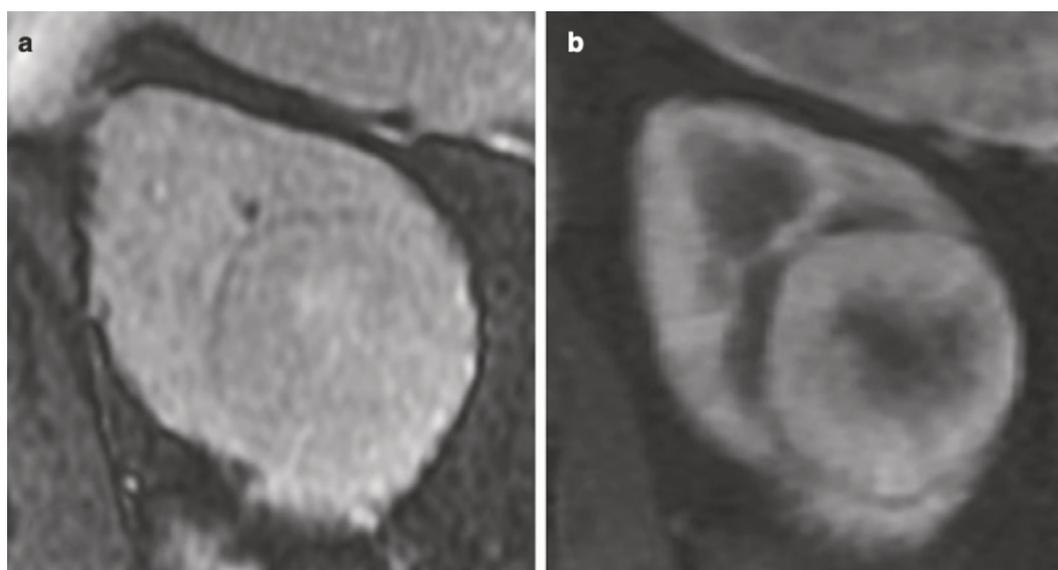


Figura 10: Imágenes ponderadas en T1 coronal (a) y ponderadas en T1 post contraste (b) de una masa renal en el polo inferior izquierdo que muestra realce. La histología confirmó un CCR (Kunkle DA, Crispin PL, Chen DY, Greenberg RE, Uzzo RG. Enhancing renal masses with zero net growth during active surveillance. *J Urol*. 2007 Mar;177(3):849-53; discussion 853-4. doi: 10.1016/j.juro.2006.10.073. PMID: 17296355.)

La grasa macroscópica que sugiere AML, puede identificarse fácilmente en lesiones renales pequeñas en secuencias convencionales T1, T2 y con secuencias de supresión de grasa. Además, la resonancia magnética puede tener utilidad para diferenciar los

AML pobres en grasa de los CCR que contienen grasa en función de las características de la señal T2 de estas lesiones. Los AML pobres en grasa son hipointensos en las imágenes ponderadas en T2 debido al contenido de músculo liso, mientras que los CCR de células claras son hiperintensos (25). Sin embargo, el diagnóstico de AML pobres en grasa no puede basarse en esta característica únicamente, ya que los CCR papilares también pueden mostrar hipointensidad en las secuencias potenciadas en T2 (48).

No se ha demostrado que las secuencias de resonancia magnética estándar ofrezcan mayor sensibilidad que la TC para distinguir entre CCR y oncocitoma. Sin embargo, la DWI juega un papel prometedor importante en la diferenciación del CCR del oncocitoma, con un gran metaanálisis que demostró una diferencia estadísticamente significativa entre las características de difusión de estas lesiones (49).

El mayor nivel de contraste de tejidos blandos de la RM permite una mejor visualización del contenido del quiste y los tabiques.

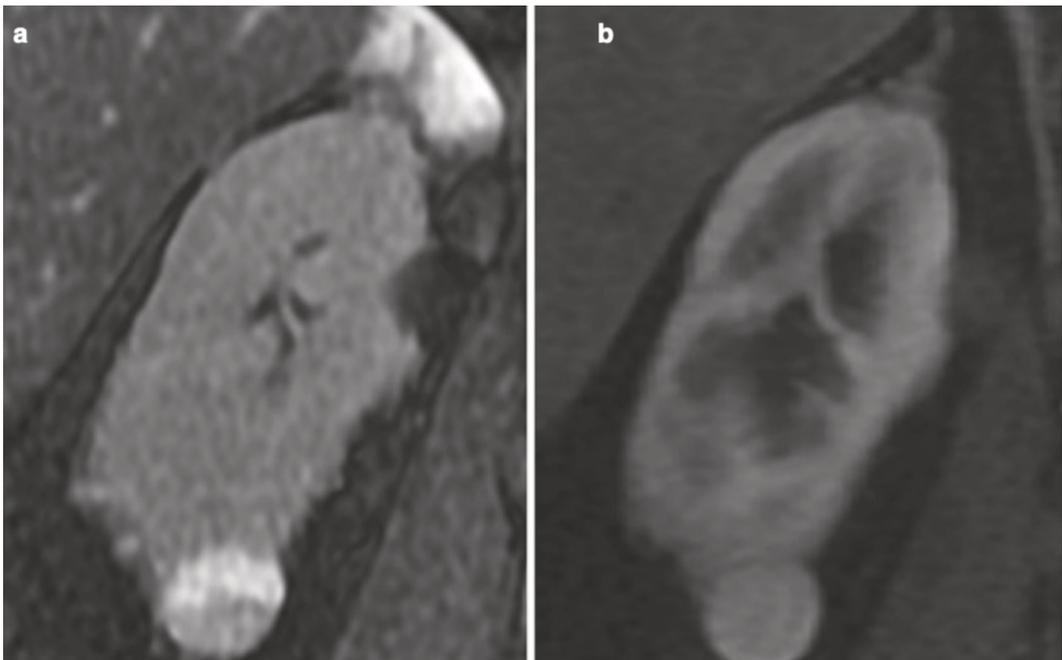


Figura 11: Las secuencias coronales de resonancia magnética ponderada en T1 antes (a) y después del contraste (b) no muestran realce de la lesión exofítica del polo inferior derecho, lo que es compatible con un quiste hiperdenso. (Kunkle DA, Crispin PL, Chen DY, Greenberg RE, Uzzo RG. Enhancing renal masses with zero net growth during active surveillance. *J Urol*. 2007 Mar;177(3):849-53; discussion 853-4. doi: 10.1016/j.juro.2006.10.073. PMID: 17296355.)

En las lesiones quísticas con presencia de calcificaciones, el realce también puede valorarse mejor con RM, ya que, a diferencia de la TC, las calcificaciones no quedan “enmascaradas” por el realce. La RM permite una mejor representación de septos, una mejor visualización de las paredes del quiste, una valoración superior del engrosamiento y del realce del septo (50).

1.6.1.13. ECOGRAFÍA DE LAS MASAS RENALES DE PEQUEÑO TAMAÑO

La ecografía es útil para distinguir entre masas renales sólidas y quísticas; sin embargo, tradicionalmente no ha jugado un papel importante en la evaluación de masas renales sólidas.

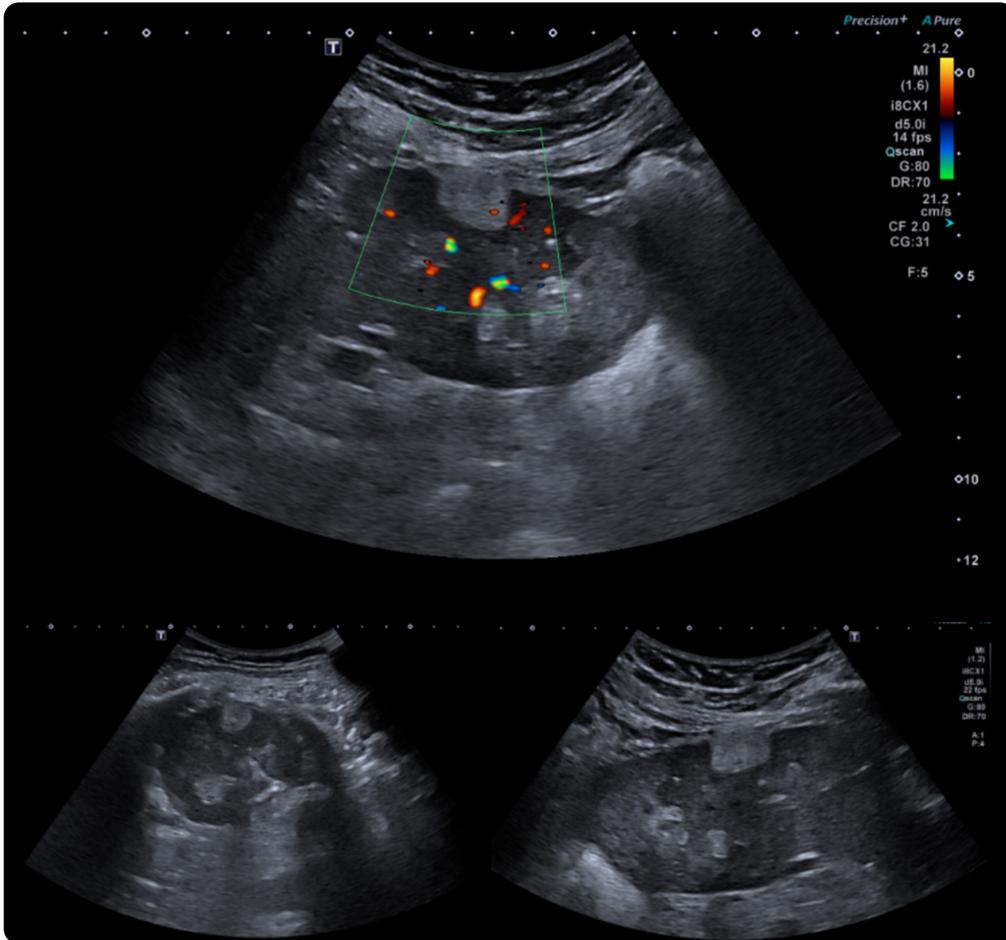


Figura 12: Imagen de ecografía propiedad del Tesinando Amad Abu-Suboh donde se identifica una lesión en valva posterior hiperecogénica sugestiva de tumor renal.

Con la introducción en la práctica clínica de los agentes de contraste de microburbujas, la ecografía con contraste ha mostrado un potencial adicional en la evaluación de las lesiones renales. Las microburbujas tienen características de perfusión tisular análogas a al realce que se observa tanto con el TC como con la RM. Debido a su tamaño, las microburbujas permanecen totalmente intravasculares, lo que hace que la ecografía con contraste sea extremadamente sensible al flujo sanguíneo y pueda demostrar un flujo mínimo no visible hasta ahora por TC. Esta técnica se utiliza cada vez más como una herramienta diagnóstica indicada cuando una masa renal no se caracteriza adecuadamente por imágenes de TC o RM. Las microburbujas tienen un excelente perfil de seguridad (49) y pueden usarse en pacientes con insuficiencia renal. La “Federación Europea de Sociedades de Ultrasonido en Medicina” actualmente recomienda ecografía con contraste para la caracterización de masas renales sólidas (51)



Figura 13: Ecografía con contraste que muestra el patrón de realce típico de un RCC. Figura (a) pre-contraste, con rápido realce en la fase temprana (b) y lavado temprano (c). Esta lesión demostró un realce indeterminado en la TC anterior. La histología confirmó un CCR papilar. (Xu ZF, Xu HX, Xie XY, Liu GJ, Zheng YL, Lu MD. Renal cell carcinoma and renal angiomyolipoma: differential diagnosis with real-time contrast-enhanced ultrasonography. *J Ultrasound Med.* 2010 May;29(5):709-17. doi: 10.7863/jum.2010.29.5.709. PMID: 20427782.)

La ecografía con contraste también se ha utilizado para evaluar lesiones renales sólidas con resultados alentadores. Varios estudios han evaluado los patrones de realce de las neoplasias renales sólidas, en particular comparando CCR y AML. Ciertas características, como el realce heterogéneo, el realce realzado del borde peritumoral y el lavado temprano, han demostrado tener una fuerte asociación con el CCR (52) (53).

La ecografía con contraste también está demostrando su valor en la evaluación de lesiones renales quísticas. Varios autores la compararon con el TC en la evaluación de masas renales quísticas. Llegando a encontrar en las series publicadas una alta concordancia entre CEUS y TC con contraste en la caracterización de las lesiones quísticas, un 100% de concordancia entre las modalidades en la categorización de las lesiones como quirúrgicas o no quirúrgicas.

1.6.1.14. PET DE LAS MASAS RENALES DE PEQUEÑO TAMAÑO

La tomografía por emisión de positrones (PET) con flúor-18 fluoro-2-desoxiglucosa (FDG) se basa en la captación celular de glucosa para acumular radiotrazador dentro de las lesiones a fin de caracterizarlas. Actualmente, el papel de la PET con FDG en masas renales pequeñas está limitado por dos razones clave. En primer lugar, el parénquima renal normal tiene una alta actividad en las imágenes de PET con FDG que tienden a oscurecer pequeñas masas renales y, en segundo lugar, la captación de FDG es muy variable en el CCR. Varios estudios han confirmado que la PET tiene una precisión diagnóstica más variable y, en general, más pobre en la detección de CCR que la TC (54). Los nuevos radiotrazadores pueden proporcionar formas únicas de caracterizar las masas renales (55) pero hoy en día se trata de tecnología experimental.

1.7. PAPEL ACTUAL DE LA BIOPSIA

1.7.1.1. DE DONDE VENIMOS EN LA BIOPSIA RENAL

Ya hemos comentado que el uso creciente tanto del TC abdominal, como de la resonancia magnética y de la ecografía ha llevado a un aumento en la detección incidental de pequeñas masas renales sólidas. Esta situación lleva implícito un aumento en detección de lesiones renales de pequeño tamaño benignas (56) (57). Y aunque las imágenes radiológicas son útiles para identificar angiomiolipomas que contienen grasa (58) actualmente no existe una modalidad de imagen fiable para definir la histología de las lesiones sólidas pobres en grasa (59) .

Tradicionalmente, la tendencia ha sido diagnosticar todas las lesiones renales de pequeño tamaño que presentan captación de contraste (o realce) como posibles CCR.

Y la obtención de confirmación histológica se emplaza después del tratamiento mediante cirugía o biopsia en el momento de la ablación.

Sin embargo, en las últimas décadas, las biopsias se han propuesto como una alternativa para establecer el diagnóstico histológico en el preoperatorio y como una forma de disminuir el sobretratamiento de las lesiones benignas. Aunque el papel de la biopsia en el pasado era ha visto limitado debido a una alta tasa de biopsias no diagnósticas (60), los estudios recientes sugieren que la biopsia renal cada vez es una técnica más segura.

Por lo tanto, la biopsia está ganando popularidad en los algoritmos de decisión de tratamiento de pacientes con lesiones sólidas indeterminadas de pequeño tamaño. Es decir, lesiones que presentan el TC valores de atenuación de entre 10 y 20 UH y lesiones muy pequeñas en que la valoración de los valores de atenuación es limitada.

1.7.1.2. INDICACIONES Y CONTROVERSIAS DE LA BIOPSIA

Tradicionalmente, el papel de la biopsia en la evaluación de las masas renales era bastante limitado debido a las bajas tasas de diagnóstico, a la falta de correlación con la patología quirúrgica, a la seguridad de la técnica y la controversia sobre su utilidad clínica. Por lo tanto, se limitó principalmente a la identificación de lesiones sospechosas de una neoplasia maligna hematológica, como el linfoma o en casos en los que se sospechaba cáncer renal metastásico.

Actualmente se reconoce que hasta el 30% de las masas renales pequeñas son lesiones benignas. El tratamiento quirúrgico de estos tumores renales benignos generalmente se considera sobretratamiento. Por lo tanto, la biopsia se perfila como una forma de reducir el sobretratamiento.

Aunque esta indicación no se acepta de forma universal, también se ha propuesto el papel de la biopsia antes de la ablación con el objetivo de definir el éxito del tratamiento e interpretar la necesidad de una intervención adicional posterior (1) (61). La mayoría de las biopsias continúan realizándose en el momento de la ablación, no antes. Además, ahora se conoce que cada vez más, en la población añosa, las lesiones pequeñas son CCR pequeños y pueden tener comorbilidades.

La biopsia puede proporcionar información útil para estos pacientes que no son los candidatos quirúrgicos ideales, así como para pacientes sanos en vigilancia activa (SA) (61). Aunque se ha demostrado que la mayoría de las masas renales pequeñas son de bajo grado (62), es posible que no se recomiende un enfoque conservador si se demuestran características de alto riesgo en la biopsia.

Dado que las indicaciones de biopsia en las masas renales son un tema controvertido y debe ser estudiado de forma individualizada, debemos tener claro que solo se realizará biopsia cuando el resultado vaya a modificar la actitud. Son claros los casos en que no hay que realizar biopsia. Los pacientes en VA con características de fragilidad y/o comorbilidades importantes, aquellos quistes clasificados como Bosniak IIF y Bosniak II, y aquellos pacientes en los que el estudio de imagen ha revelado un claro realce, estos no deben biopsiarse. Deberá valorarse de forma individual los pacientes con lesiones quísticas tipo Bosniak IV. Y si estará indicada en aquellos casos en que exista enfermedad diseminada y se detecte una lesión renal tipo T1a, en la que debemos discernir si se trata de diseminación o un nuevo primario y esta información vaya a modificar el manejo del paciente.

1.7.1.3. MODALIDADES DE GUÍA POR IMAGEN EN LA BIOPSIA RENAL

La biopsia generalmente se realiza como un procedimiento ambulatorio o de corta estancia bajo anestesia local con guía ecográfica, de TC o hasta de RM. Actualmente no hay datos que sugieran la superioridad de un tipo de guía de imágenes sobre otro [13].

Si bien es cierto que, en comparación con el TC, la ecografía tiene las ventajas de visualización en tiempo real de la lesión durante la biopsia, es más barata por ser más accesible y evita de la radiación ionizante. No obstante, la guía por TC tiene algunas ventajas teóricas sobre la guía ecográfica en operadores no expertos. Las ventajas descritas por la literatura, como la resolución espacial del TC, la visualización de la aguja y su relación con estructuras vecinas y la posibilidad de evitar el área necrótica, son igualadas por la ecografía cuando la técnica se realiza por manos expertas. Y así lo respalda la evidencia, donde el tipo de imagen utilizada depende más de la preferencia del operador y la disponibilidad del método.

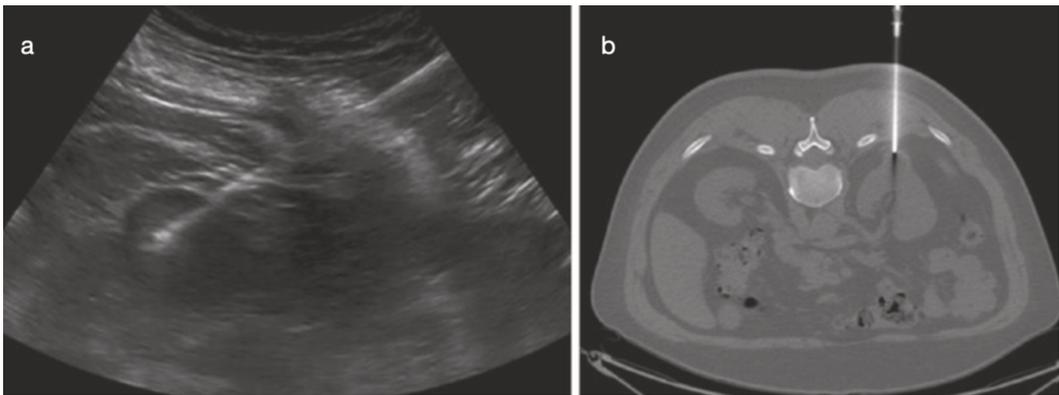


Figura 14: Biopsia guiada por ecografía (a) y guiada por TC (b) de una masa renal. Shannon BA, Cohen RJ, de Bruto H, Davies RJ. The value of preoperative needle core biopsy for diagnosing benign lesions among small, incidentally detected renal masses. *J Urol.* 2008 Oct;180(4):1257-61; discussion 1261. doi: 10.1016/j.juro.2008.06.030. Epub 2008 Aug 15. PMID: 18707712.

1.7.2. LA IMPORTANCIA DEL TAMAÑO EN LA AGUJA DE BIOPSIA

Existen varios estudios sobre el efecto del tamaño de la aguja en el resultado de las biopsias renales. En un estudio del año 2010, mi amigo y compañero, el Dr. Breda, comparó la precisión de las biopsias con agujas de calibre 14, 18 y 20 Gauge (G), en un estudio prospectivo y concluyó que las agujas de mayor calibre (calibre 14 y 18G) eran las más precisas para determinar el diagnóstico histológico. Se obtuvieron resultados similares cuando se compararon agujas de calibre 14 y 18. Varios otros estudios han confirmado la falta de beneficio del uso de agujas de mayor calibre (63). Como resultado, la mayoría de los centros ahora usan agujas de calibre 18 para la biopsia renal. También se ha propuesto el uso de agujas coaxiales para evitar la siembra tumoral, pero lo cierto es que no existe evidencia clara de siembra tumoral post-biopsia renal.

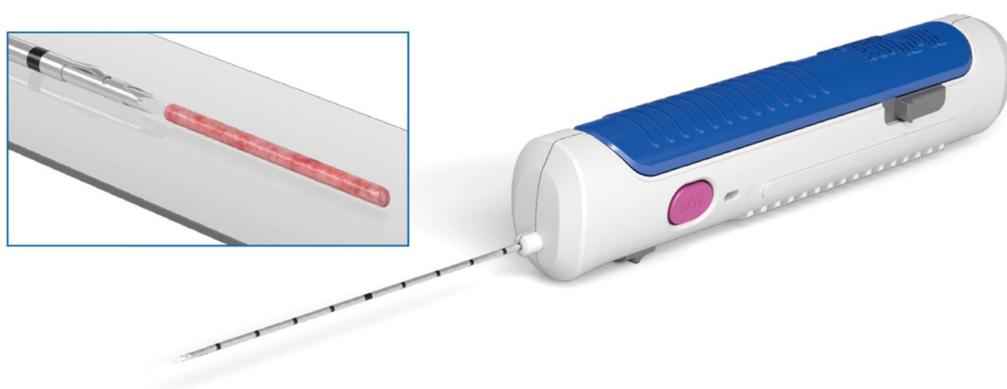


Figura 15: Aguja de biopsia automática de 18G, Modelo BioPince, sistema que permite la obtención de un cilindro completo, con proyecciones de longitud variable.

1.7.3. NÚMERO DE CILINDROS

Hasta la fecha, no se ha definido cual es el número óptimo de cilindros a obtener en el momento de la biopsia. Parece lógico que, a mayor número de cilindros, mejor es el rendimiento diagnóstico. La evidencia encuentra una tasa de diagnóstico del 90% con una mediana de tres núcleos tomados en el momento de la biopsia (64). Sin embargo, no se ha demostrado que el número de cilindros obtenidos se asocie con una tasa de diagnóstico más alta (65). A pesar de estos resultados, parece razonable que al aumentar el número de núcleos tomados aumente la cantidad de tejido disponible para el diagnóstico y, como resultado, aumenten las probabilidades de obtener un diagnóstico. En la práctica clínica habitual, se acepta que se obtengan al menos dos núcleos durante el RTB con el objetivo de obtener una calidad óptima del tejido para maximizar el rendimiento del diagnóstico (66).

1.7.4. CONTROVERSIAS SOBRE LA BIOPSIA RENAL

Quienes no realizan RTB de rutina han argumentado durante mucho tiempo que los resultados no alterarán significativamente el manejo clínico. Sin embargo, para aceptar esta premisa es necesario aceptar que la biopsia siempre arroja un resultado de malignidad. Sin embargo, el paradigma cambia cuando la biopsia reporta el resultado de lesión benigna. Ya que cuando se ha descartado el diagnóstico de malignidad, pueden evitarse el sobretratamiento futuro, evitando nuevas ablaciones cirugías o controles no necesarios.

La RTB, además de ser una técnica segura, asociada a la posibilidad de disminuir las tasas de sobretratamiento, los estudios de costo-efectividad también han sugerido que la biopsia es un procedimiento rentable en este aspecto (67) (68).

Existen algunas limitaciones en biopsia. En primer lugar, los tumores híbridos infrecuentes no pueden definirse adecuadamente utilizando RTB (69). Ya que es posible pasar por alto la porción maligna de un tumor híbrido y clasificar erróneamente la lesión como benigna si la biopsia no ha incluido el área híbrida (70).

Otra limitación de RTB la encontramos en las lesiones renales multifocales. Conocer la histología de un tumor no revela información sobre la histología de los otros tumores sincrónicos (71). Por lo tanto, en pacientes con lesiones múltiples en los que se está considerando RTB, se debe realizar una biopsia de cada lesión para identificar la histología de cada una de las lesiones.

1.7.5. COMPLICACIONES

En el pasado, se consideraba que los pacientes a los que se les realizaba una biopsia presentaban un alto riesgo de complicaciones, como el sangrado y la siembra tumoral. Sin embargo, estudios recientes han demostrado que a pesar de la utilización de agujas de gran calibre para la biopsia y la realización de múltiples pases para cada RTB, la tasa de eventos adversos es baja (62)(64) (66). Además, estas complicaciones suelen ser autolimitados y de bajo grado, siendo el sangrado menor el evento adverso informado con mayor frecuencia.

1.8. TRATAMIENTO DE LAS MASAS RENALES PEQUEÑAS

1.8.1. LESIONES RENALES T1EN LAS GUÍAS CLÍNICAS DE LA EAU

Las guías clínicas de CCR de la EAU (*European Association of Urology*) recomiendan realizar nefrectomía parcial en tumores T1, a la espera de una mayor evidencia, la termoablación se recomienda en pacientes frágiles y/o con comorbilidades que no pueden o no quieren someterse a cirugía.

1.8.2. VIGILANCIA ACTIVA Y LA CONDUCTA EXPECTANTE (AS y CE)

La vigilancia activa se define como el control inicial del tamaño del tumor mediante imágenes abdominales en serie (US, CT o MRI) con una intervención tardía reservada para los tumores que muestran una progresión clínica durante el seguimiento. El concepto de vigilancia activa es distinto del concepto de espera vigilante. La conducta expectante se reserva para los pacientes cuyas comorbilidades contraindiquen cualquier tratamiento activo posterior y no requieran estudios por imágenes de seguimiento, a menos que esté clínicamente indicado.

La caracterización histológica de masas renales pequeñas mediante biopsia de tumor renal es útil para seleccionar tumores con menor riesgo de progresión según el grado y el histotipo, que pueden tratarse de manera segura con AS. La patología también puede ayudar a adaptar los controles por imagen durante la vigilancia. Sin embargo, estas opciones se reservan para pacientes ancianos con comorbilidades y con pequeñas masas renales incidentales, ya que tienen una mortalidad específica por CCR baja y una mortalidad por causas competitivas significativa. Es decir, tienen mayor probabilidad de morir por sus comorbilidades, que por causa del tumor renal.

1.8.3. CRIOABLACIÓN (CA)

La crioblación se realiza mediante un abordaje percutáneo o asistido por laparoscopia, con tasas de éxito técnico de >95%. Los estudios comparativos, no describen diferencias significativas en las tasas generales de complicaciones entre la crioblación laparoscópica y la percutánea. Pero sí que encuentran una menor estancia media hospitalaria con la técnica percutánea. Una revisión sistemática que incluye 82 artículos informó tasas de complicaciones que oscilan entre el 8 y el 20 %, siendo la mayoría de las complicaciones menores (72) Aunque falta una definición precisa de recurrencia tumoral, los autores informaron una RFS más baja en comparación con la NP. Los resultados oncológicos después de la crioblación generalmente han sido favorables para los tumores T1a. En una serie recientemente publicada de 308 pacientes con tumores cT1a y cT1b sometidos a crioblación percutánea, se observó recidiva local en el 7,7 % de los tumores cT1a frente al 34,5 % de los tumores cT1b. La supervivencia libre de enfermedad para toda la cohorte fue del 92,5 % a 1 año, del

89,3 % a los 2 años y del 86,7 % a los 3 años. En la regresión multivariable, el riesgo de progresión de la enfermedad aumentó en un 32 % con cada aumento de 1 cm en el tamaño del tumor (HR: 1,32, $p < 0,001$). La disminución media del filtrado glomerular fue de 11,7 ml/min/1,73 m² (73). En otra gran serie de 220 pacientes con CCR cT1 comprobado por biopsia, la SLR local a los 5 años fue del 93,9%, mientras que la supervivencia libre de metástasis se acercó al 94,4 % (74).

Para los tumores cT1b, las tasas de control tumoral local disminuyen significativamente. Un estudio mostró control tumoral local en solo el 60,3% a los 3 años. En otra serie, la tasa de SLP fue del 66,7 % a los 12 meses (75). Además, análisis recientes demostraron tasas de mortalidad específicas por cáncer a 5 años de 7,6 a 9% (76). En el análisis multivariable, la crioblación de los tumores cT1b se asoció con un riesgo 2,5 veces mayor de muerte por CCR en comparación con la NP (77). La recurrencia después de la crioblación inicial a menudo se trata con una nueva crioblación, pero solo el 45 % de los pacientes permanece libre de enfermedad a los 2 años (78).

1.8.4. ABLACIÓN POR RADIOFRECUENCIA (ARF)

La ablación por radiofrecuencia, igual que crioblación, puede realizarse por vía laparoscópica o percutánea. Varios estudios compararon pacientes con tumores cT1a tratados mediante RFA laparoscópica o percutánea. Se describen complicaciones hasta en el 29% de los pacientes, pero en su mayoría fueron menores. Las tasas de complicaciones, las tasas de recurrencia y el CSS fueron similares en los pacientes tratados por vía laparoscópica y percutánea.

La tasa de éxito técnico inicial en los estudios de imagen obtenidos antes del primer mes después de una sesión de ARF es del 94 % para los tumores cT1a y del 81 % para los tumores cT1b (79). Esto generalmente se gestiona mediante re-RFA, acercándose a tasas generales de éxito técnico total > 95 % con una o más sesiones (80). En estudios recientes, la tasa de SG a 5 años fue del 73-79 % debido a la selección de pacientes. Los resultados oncológicos de los tumores cT1a son favorables. En un estudio reciente, la tasa de supervivencia libre de enfermedad a 10 años fue del 82 %, pero hubo una caída significativa al 68 % para tumores > 3 cm. En series centradas en tumores clínicos T1b (4,1–7,0 cm), la tasa de SLE a 5 años fue del 74,5 % al 81%. Los

resultados oncológicos parecen ser peores que después de la cirugía, pero los datos comparativos están gravemente sesgados. En general, la mayoría de las recurrencias de la enfermedad ocurren localmente y las recurrencias más allá de los cinco años son raras (81).

1.8.5. OPCIONES DE TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LAS MRPs

Las opciones quirúrgicas incluyen la nefrectomía parcial (NP), ya sea abierta, laparoscópica o robótica y la nefrectomía radical (NR) también está en las tres variantes descritas. Los estudios que compararon la NP abierta y laparoscópica no encontraron diferencias en la SLP y la SG en centros con experiencia en laparoscopia (12). Sin embargo, la seguridad oncológica de la NP laparoscópica frente a la abierta, hasta ahora, solo se ha abordado en estudios con un seguimiento relativamente limitado. Se ha encontrado que la pérdida de sangre media estimada era menor con el abordaje laparoscópico mientras que la mortalidad postoperatoria, la trombosis venosa profunda y los eventos de embolia pulmonar fueron similares en ambas técnicas. El tiempo operatorio es generalmente más largo con el abordaje laparoscópico y el tiempo de isquemia caliente es más corto con el abordaje abierto (12).

1.8.6. TÉCNICAS DE ABLACIÓN TUMORAL RENAL

Las guías actuales de la EAU recomiendan la ablación de los tumores renales T1a como tratamiento alternativo en pacientes con grandes comorbilidades que hacen que la cirugía sea de alto riesgo, o bien aquellos que no quieren operarse (12). Además, las guías de la AUA ofrecen esta opción también para los tumores T1b siempre que el paciente esté debidamente informado sobre el mayor riesgo de persistencia o recurrencia del tumor. Y también, se recomienda la biopsia en ambas pautas antes o durante la ablación (82)

Desde su inicio en la década de 1990, ha habido un aumento relativamente constante en el número de ablaciones realizadas, alcanzando una meseta de aproximadamente el 7 % de todos los CCR en T1a tratados, aunque esta tasa es ligeramente más alta en EEUU que en Europa (83) (84) (85) (86). La crioablación (CA) y la radiofrecuencia (RFA) son las tecnologías más utilizadas. Ambas pueden realizarse por abordajes laparos-

cópicos o percutáneo. Históricamente, la RFA se ha practicado con mayor frecuencia mediante un abordaje percutáneo, mientras que la laparoscopia fue, en el pasado, el abordaje preferido para la CA.

Sin embargo, el abordaje percutáneo ha ganado una rápida aceptación y los datos de CA percutánea para procedimientos ya se describen ampliamente en la literatura (87) (88). En los últimos años se han realizado multitud de estudios observacionales de cohortes, en su mayoría retrospectivos, con tamaños de muestra pequeños y con algunos sesgos. A pesar de estas limitaciones, la información sobre la seguridad y la eficacia a corto plazo está contrastada.

La CA, que en la actualidad se realiza en las unidades de radiología intervencionista mediante abordaje percutáneo guiado por imagen, aunque en sus inicios se realizó mediante abordaje laparoscópico. Un metanálisis que recogió los resultados de once estudios comparativos retrospectivos en el que se incluyeron 1725 casos: 804 (46,6%) crioblación percutánea y 921 (53,4%) laparoscópica. La crioblación percutánea se asoció con una estancia hospitalaria significativamente más corta ($p < 0,001$). Aunque se registró una menor probabilidad de enfermedad residual para laparoscopia ($p = 0,003$), mientras que la tasa de recurrencia tumoral favoreció la crioblación percutánea ($p = 0,02$). Los dos procedimientos fueron similares para la supervivencia libre de recurrencia ($p = 0,08$), y en supervivencia global ($p = 0,51$). No se encontraron diferencias significativas en la tasa de filtrado glomerular postoperatoria ($p = 0,78$). Concluyendo que la crioblación renal laparoscópica y percutánea ofrecen resultados favorables similares. Y que el acceso percutáneo puede ofrecer estancia hospitalaria más corta y recuperación más rápida, lo que convierte a la técnica percutánea en una opción más atractiva (89).

La selección de los candidatos apropiados para CA requiere una evaluación cuidadosa del estado general del paciente y las características anatómicas del tumor. En la mayoría de las series, la edad media de los pacientes varió entre 62 y 73 años (90) (91). En líneas generales, los pacientes tratados con ablación son más mayores y presentan una mayor carga de comorbilidad que los tratados mediante nefrectomía parcial (NP).

Las principales técnicas ablativas son la Radiofrecuencia y la Crioablación, pero no son las únicas. En los últimos años se ha introducido una nueva técnica de ablación por calor, las microondas, como la RF. Algunos estudios han demostrado la viabilidad de otras técnicas de ablación, como la ablación con láser, la ablación focalizada de alta intensidad ultrasonidos, la electroporación irreversible. Sin embargo, estas técnicas se consideran aun técnicas experimentales.

1.8.7. CRIOABLACIÓN vs NP: RESULTADOS ONCOLÓGICOS

Llegados a este punto de la introducción, nos encontramos, sin duda, en uno de los puntos claves de este trabajo. El momento de comparar la CA percutánea con la NP. Si nos permitimos una licencia pugilística, este punto sería el homólogo a “La velada más esperada del año”. En que situaríamos en una de las esquinas del cuadrilátero al aspirante al título, a la técnica revelación por su naturaleza poco invasiva, con una corta curva de aprendizaje y una creciente evidencia científica en sus resultados, despojada ya del incómodo calificativo de “técnica experimental” que llega de la mano de un importante socio tecnológico y aspirante al título: La Crioterapia Percutánea. Y en la otra esquina, la técnica estándar, la única capaz de realizar la exéresis de la lesión, con sólidos resultados contrastados durante años y fuera de cualquier duda, la actual y firme defensora del título: la Nefrectomía Parcial.

Sin embargo, este combate figurado entre ambas técnicas no existe en la bibliografía actual con el rigor que la envergadura de ambas mereciera. Esta situación responde a varios motivos. Uno de los principales es que los estudios en que se valora estrictamente los resultados de la NP confrontados a los de los pacientes tratados con CA son escasos. Y en aquellos que se valora la CA, habitualmente se valora de forma conjunta junto a otras técnicas ablativas percutáneas como pueden ser la RF y las MW.

Y no tan solo esto, sino también que, la evidencia existente hasta la fecha en la que compararan los resultados oncológicos de la NP con las distintas opciones percutáneas existentes, además de no ser demasiado extensa, repite sistemáticamente sesgos parecidos.

La mayoría de los artículos presentan estudios observacionales retrospectivos con cohortes emparejadas de forma cuestionable, en que el emparejamiento entre los casos y los controles no es el óptimo para arrojar conclusiones firmes (92) (93) (77) (94). Y a su vez, las series presentadas recogen tiempos de seguimiento demasiado cortos en los que persiste la incertidumbre respecto a los resultados oncológicos.

Aun así, vamos a realizar un recorrido por los artículos más destacados para ilustrar esta situación.

Un de los últimos artículos publicados por el grupo de Georgiades *et al.* en 2020 en que se presentan los resultados de un estudio prospectivo de 10 años de CA percutánea para el CCR y lo compara con una cohorte de casos emparejados tratados con NP y NR extradios de la base de datos nacional de cáncer de Estados Unidos (95). Christos S. Georgiades es Radiólogo Intervencionista, profesor de radiología, oncología y cirugía en la Universidad Johns Hopkins de Orleans y uno de los pioneros de la crioblación en el tratamiento del CCR. Ha publicado varios artículos sobre complicaciones de la CA, estudios prospectivos sobre seguridad y eficacia de la CA y ha colaborado en la realización de documentos de consenso par a la indicación de la CA. En este último estudio se incluyeron 134 casos con CCR único, con un tamaño medio de 2,8 cm. La crioblación percutánea arrojó una SCE a 10 años del 94%, equivalente a la nefrectomía radical o parcial. La SG después de la CA percutánea a los 5 y 10 años fue mayor que la de la nefrectomía radical o parcial, especialmente para los pacientes con mayor riesgo. Sin embargo, el estudio tiene limitaciones importantes, ya que el diseño del mismo es de un solo brazo, mitigado parcialmente al comparar los resultados con los de estudios emparejados.

La correspondencia entre casos tratados puede contener errores, ya no aporta información sobre la causa de la muerte, ni sobre la experiencia de los centros de tratamiento. Los resultados de CA si corresponden todos a la experiencia de un solo centro realizada por operadores experimentados, y, sin embargo, no se dispone de esta información. El sesgo de referencia puede ser otra limitación, ya que podrían haber sido preseleccionados los tumores tratados con intención de curar, es decir, aquellos más pequeños, más accesibles y que no estén en contacto con otros órganos,

en resumen, que se podrían haber tratado aquellos tumores más fáciles, incidiendo así en el sesgo mencionado.

Las guías de práctica clínica de la EAU, publica en el año 2020 una revisión sistemática comparando estudios que incluyeran series de más de 50 pacientes de CA con NP para masas renales T1N0M0 (92). En este estudio, ya no se incluyen solamente pacientes tratados exclusivamente con CA, sino que se valora de forma global el tratamiento percutáneo (RF, MW y CA) frente a la opción quirúrgica. El trabajo incluye 26 estudios comparativos no aleatorizados publicados entre el año 2000 y 2019, en el que se reclutan un total de 16.780 pacientes. En este importante análisis se incluyen 4 estudios que compararon la CAL vs la NP, 16 estudios en los que se compararon CAL o percutánea vs NP; 2 estudios en los que se compararon diferentes técnicas de ablación y 4 estudios en los que se compararon ablación vs NP/RN. En esta revisión se encontró que la ablación en el tratamiento para las masas renales T1 era seguro en términos de complicaciones y eventos adversos, pero su efectividad oncológica a largo plazo en comparación con la NP seguía sin estar clara.

La razón principal de que persista la incertidumbre en este estudio está relacionada con la naturaleza de los datos. La mayoría de los estudios analizados eran estudios observacionales retrospectivos con emparejamientos subóptimos con los controles. Las series de casos también habían sido diseñadas con un solo brazo, como sucede con el estudio de Georgiades *et al.* del 2020 mencionado al inicio de este capítulo. También resultan que los estudios analizados tenían un seguimiento corto y la metodología entre estos era poco homogénea. Incluso en los estudios en que se evaluó claramente variables concretas como la SG, los datos seguían siendo difíciles de interpretar debido a que seguimientos realizados entre los estudios eran significativamente distintos.

Existe un estudio publicado en el año 2014 por la Clínica Mayo de Rochester y que fue actualizado en 2019, del que también se hacen eco las guías de las guías de práctica clínica de la EAU en el que se incluyeron un total de 1803 pacientes con masas renales primarias tratadas entre 2000 y 2011 y se comparó la supervivencia local libre de recurrencia, SLM y SG entre pacientes tratados con NP, RF y CA percutáneas para masas renales sólidas. Se observó que a nivel local los resultados son similar entre los tres grupos de tratamiento. Sin embargo, la SLM fue inferior para la RF y la

SG fue superior para la NP. La supervivencia libre de metástasis es similar entre los grupos sometidos a NP y a CA. Mientras que la SG fue mejor en los pacientes con NP, aunque estos datos parecen responder probablemente a un sesgo de selección (96). Este estudio fue actualizado en 2019 y se publicó una nueva revisión, incluyendo 1798 pacientes con masas renales primarias cT1N0M0 tratados entre 2000 y 2011 (77). Las conclusiones de la actualización concluyeron que los pacientes tratados con NP eran más jóvenes y con una menor puntuación en Charlson que los tratados con radiofrecuencia y/o crioablación. No hubo diferencias en cuanto a SLR al a los 5 años al comparar los 3 grupos entre ellos (RFA vs PN, Crioablación vs PN). Tampoco hubo diferencias en cuanto a supervivencia libre de metástasis a los 5 años al comparar los 3 grupos entre ellos (RFA vs PN, Crioablación vs PN). Ni las hubo tampoco en cuanto a SCE a los 5 años al comparar los 3 grupos entre si (RFA vs PN, Crioablación vs PN). Los pacientes tratados con Radiofrecuencia y crioablación fallecieron más por otras causas que los sometidos a nefrectomía parcial.

En términos generales, parece un hecho demostrado que la ablación tumoral se asocia con una buena supervivencia a largo plazo en varios estudios no comparativos de un solo grupo (97) (94) aunque a la falta de controles en estos estudios este beneficio aun presenta importantes incertidumbres. Aún se desconoce esta buena supervivencia a largo plazo se debe a la evolución natural favorable de este tipo de tumores o la eficacia terapéutica de las técnicas ablativas, en comparación con la NP.

Es importante hacer hincapié, en que existen estudios comparativos que sugieren que las técnicas ablativas pueden estar asociado con peores resultados oncológicos en términos de recurrencia local y progresión metastásica y mortalidad específica por cáncer. En el artículo publicado en 2014, por la clínica Mayo de Rochester en Minnesota, citado en anteriores párrafos, se apunta a que la supervivencia libre de recurrencia local fue similar entre los tres tratamientos, la supervivencia libre de metástasis fue significativamente mejor después de NP y crioablación en comparación con RF. En una gran cohorte de masas renales cT1 esporádicas, observamos que la supervivencia libre de recurrencia fue similar para los pacientes con NP y ablación percutánea. La supervivencia libre de metástasis fue superior para los pacientes con NP y crioablación en comparación con la RF para pacientes cT1a.

Estas diferencias entre la CA y la RF podría depender de las diferencias técnicas en la aplicación de las agujas de CA y las agujas de RF, aunque esta es solo una elucubración, ya que no se aporta esta información en los artículos publicados. Pero sí que es cierto que en el tratamiento por CA es habitual usar más de una criosonda, hecho que provoca un área de CA mayor. Sin embargo, en las terapias por RF se usa una sola aguja, que crea un área de ablación menos regular y predecible que la CA. Y estas diferencias en el área tratada podría ser la explicación a estas diferencias en las tasas de recurrencia local.

En la misma línea, las guías de la EAU citan los resultados de un artículo publicado en 2011 por Georges-Pascal Haber *et al.* de la Sección de Cirugía Laparoscópica y Robótica de la *Cleveland Clinic*, en Cleveland, Ohio en que concluía que aunque tanto la CA como la NP son opciones válidas para pacientes con tumor renal, los resultados funcionales y oncológicos era superiores para la NP (98). Sin embargo, en este artículo, existe un sesgo importantísimo que las guías de la EAU obvian, ya que en este artículo ambas técnicas (tanto la CA como la NP) se realizan vía laparoscópica y no percutánea, por lo que los resultados de este estudio no deberían valorarse para evaluar la CA percutánea frente a una opción quirúrgica.

1.8.8. CONCLUSIONES CA vs NP

Los datos existentes en la bibliografía actual no son los adecuados para llegar a conclusiones con respecto a la efectividad clínica de ablación tumoral en comparación con la NP. Dadas estas incertidumbres, las guías de la EAU, en presencia de solo evidencia de baja calidad, las técnicas de ablación tumoral solo pueden recomendarse a pacientes frágiles o comórbidos con masas renales pequeñas. Sin embargo, en las recomendaciones de la EAU no existe una valoración de la CA al margen de las otras técnicas ablativas (RF y MW). Además, la bibliografía de la que disponemos a fecha de hoy ha sido publicada con posterioridad (95) a las edición de las guías de la EAU. Tendremos que esperar a la siguiente actualización, en la que podríamos encontrar un cambio de paradigma para el tratamiento de los tumores T1.

1.9. BIOLOGIA DE LA CRIOABLACIÓN - CRIOBIOLOGÍA

En este apartado vamos a describir que sucede cuando la lesión crioquirúrgica o criolesión actúa sobre el tejido tumoral. Es decir, de cómo las vías de muerte celular criogénica intervienen a través de mecanismos directos e indirectos para inducir el daño tisular del que resultará de la ablación tumoral.

La respuesta biofísica de la célula a la congelación y descongelación está directamente relacionada con el comportamiento de las moléculas de agua en el entorno intracelular y extracelular. La respuesta de los tejidos a la congelación y descongelación que se producen por la destrucción depende de la lesión celular, la lesión de la estructura del tejido y el deterioro funcional de los compuestos del tejido. Las diferentes respuestas criobiológicas asociadas que conducen a la muerte celular se pueden resumir en cuatro vías.

Lesión celular inmediata / Lesión vascular e isquemia /
Apoptosis / Inmunomodulación

1.9.1. LESIÓN CELULAR INMEDIATA A LA CRIOLESIÓN

El daño celular directo es consecuencia de la congelación. Una temperatura baja conduce a la destrucción del marco estructural de las células y por lo tanto resulta en la muerte celular inmediata. La muerte celular directa puede ocurrir tanto en la fase de congelación como en la fase de descongelación. Aun así, se cree que la congelación tiene un efecto letal más fuerte en las células que la descongelación.

Hay dos respuestas criobiológicas diferentes, que están relacionadas con la velocidad de congelación, que conducen a la muerte celular inmediata: congelación lenta ($\sim 5^\circ\text{C}/\text{min}$) y congelación rápida ($\sim 25^\circ\text{C}/\text{min}$). Una velocidad de congelación lenta produce lesiones por deshidratación de la célula y la congelación rápida provoca la formación de hielo intracelular.

A medida que la temperatura cae gradualmente en los parámetros hipotérmicos, se enfatiza la estructura y la función de las células. La concentración de soluto fuera de las células comienza a aumentar, causando la deshidratación de las células. Esto lesiona la célula al dañar los procesos enzimáticos que desestabilizan la membrana celular. Manteniendo la hipotermia el tiempo suficiente, se eliminarán la mayoría, pero no todas las células. La congelación rápida da como resultado la formación de hielo en el entorno intracelular.

En este proceso, hay una falta de tiempo para que el agua intracelular pase la membrana antes de congelarse. El citoplasma se enfría fuertemente y se forman cristales de hielo que causan lesiones en el interior de los orgánulos y de las membranas, lo que provoca la muerte celular.

Durante la fase de descongelación dentro de las células, se forman cristales grandes mediante la fusión de cristales más pequeños que son refractarios a todas las membranas celulares. Esto conduce a una segunda situación hipotérmica prolongada con un trastorno metabólico continuo que también contribuye a la destrucción directa adicional de las células. (99)

Sobre la base de estos mecanismos que contribuyen a la muerte celular, se pueden reconocer cuatro parámetros de crioterapia relacionados con el proceso de congelación:

1. Velocidad de enfriamiento

2. Temperatura mínima

(lo suficientemente baja como para asegurar la formación de hielo intracelular)

3. Tiempo mantenido a temperatura mínima

4. Velocidad de descongelación.

La velocidad de enfriamiento depende en gran medida de los gradientes térmicos dentro del tejido. La mayoría de las investigaciones crioquirúrgicas se han dirigido a

determinar la temperatura mínima y tienen como objetivo establecer cuáles son las temperaturas tóxicas que garanticen la muerte del tejido tumoral. Estas temperaturas tóxicas parecen ser dependientes del tipo celular.

1.9.2. LESIÓN VASCULAR E ISQUEMIA

Los gradientes térmicos dependen en gran medida no solo del tipo celular sino también de la vascularización de los tejidos. La cantidad de daño tisular también depende del microambiente en el que se lleva a cabo el tratamiento. Esto es especialmente importante en la región externa de la bola de hielo, donde la velocidad de enfriamiento es baja y la temperatura alcanzada no es lo suficientemente baja como para provocar la muerte celular inmediata (100) (101). Sin embargo, después de algunas semanas se observa una zona de demarcación aguda, lo que indica que debe producirse un efecto de lesión secundaria. Por lo tanto, la viabilidad de las células debe depender de otros mecanismos, además de la muerte celular directa inducida por la criolesión inicial. Uno de esos mecanismos es la vía vascular, que desempeña un papel fundamental en la contribución a la lesión por congelación (102) (103).

La lesión vascular se reconoce como la segunda etapa de muerte celular criogénica que causa necrosis coagulativa. Se ha demostrado que el componente primario es la estasis circulatoria debido a la anoxia celular. La respuesta vascular a la congelación de la piel humana comienza con la homeostasis en el tejido congelado, rodeado de hiperemia. Cuando el tejido congelado se calienta nuevamente, se establece un estado hiperémico, seguido de la sumisión del flujo sanguíneo y el edema en el área extirpada, después de lo cual se produce la necrosis tisular o la reparación a través de diversos mecanismos (104).

El enfriamiento del tejido produce vasoconstricción y, por lo tanto, una disminución del flujo sanguíneo como respuesta. La congelación lenta prolongada, más de 24 horas, causa estasis vascular que comienza con capilares que se vuelven inactivos. Durante la congelación rápida, la formación de hielo involucra las estructuras anatómicas vasculares y causa daño celular directo al endotelio.

Además de esta lesión celular, el hielo se propaga a través del vaso, causando la distensión de la luz del vaso, con lo que se rasga la pared y aparecen lesiones endoteliales. Este evento conduce a una mayor permeabilidad vascular, formación de edema, hemoconcentración y cese del flujo sanguíneo, hipoxia y consecuente necrosis tisular (100).

Se ha identificado el período posterior al deshielo como el más crítico para determinar la cantidad de daño tisular inducido por la estasis vascular. Primero, a medida que la temperatura sube, la circulación regresa con vasodilatación. Dos horas después del regreso de los defectos de circulación de las uniones de células endoteliales dan lugar a una mayor permeabilidad vascular.

Estos eventos son el resultado de la liberación de factores vasoactivos después del deshielo. Sin embargo, estas enzimas tóxicas en sí mismas pueden dañar aún más el endotelio (105). Múltiples mecanismos dependientes entre ellos son los responsables tanto de la estasis vascular como de la posterior necrosis después de la congelación. El daño al endotelio, la lesión por isquemia-reperfusión, la inflamación y la pérdida resultante de soporte micro circulatorio se consideran esenciales para definir los límites de la criolesión y desencadenar la inducción de apoptosis y necrosis celular.

El cese del flujo sanguíneo dentro del área tratada se inicia con la destrucción inmediata de los microvasos (106) y se completará con la respuesta vascular que finalmente conduce al cese del flujo sanguíneo en los vasos más grandes. Esta interrupción del flujo sanguíneo causa estrés hipóxico del tejido. La hipoxia existente tenía una correlación positiva con la necrosis y la apoptosis.

La respuesta criogénica vascular comienza con una lesión en el sitio de la pared del vaso. Inicia diferentes respuestas que podrían ser responsables de más daño endotelial y muerte celular adicional del tejido en el período posterior a la descongelación. Esta respuesta vascular primaria podría usarse como el sitio de las moléculas de direccionamiento vascular que aumentan la consistencia de las respuestas consecutivas que resultan en la muerte celular completa en la zona central y en la zona exterior de la bola de hielo.

1.9.3. APOPTOSIS

La apoptosis es el proceso de muerte celular programada (PCD) que puede ocurrir en organismos multicelulares. La PCD involucra una serie de eventos bioquímicos que conducen a una variedad de cambios morfológicos, que incluyen ampollas, cambios en la membrana celular como pérdida de asimetría y fijación de la membrana, contracción celular, fragmentación nuclear, condensación de cromatina y fragmentación del ADN cromosómico.

La investigación sobre la apoptosis ha aumentado significativamente desde principios de la década de 1990. La importancia biológica de este fenómeno recae en que se pueden identificar procesos apoptóticos defectuosos en una amplia gama de enfermedades. La apoptosis excesiva causa hipotrofia, como en el daño isquémico, mientras que un número insuficiente de apoptosis produce una proliferación celular incontrolada, como el cáncer.

La mayoría de las líneas celulares tumorales tienen una expresión constitutiva de proteínas anti apoptóticas, lo que resulta en la inhibición de la apoptosis. La apoptosis inducida por congelación está presente principalmente en el área externa de la lesión criogénica. En esta zona, las temperaturas oscilan entre -0.5°C y aproximadamente -40°C , lo que no siempre es suficiente para matar todas las células y se producen necrosis y apoptosis. Un estudio *in vitro* con una línea celular de cáncer renal humano demostró que la apoptosis alcanzó su punto máximo a las seis horas después de la descongelación (107).

1.9.4. INMUNOMODULACIÓN

La Inmunomodulación obedece a la respuesta inmunológica que genera la lesión criogénica. La existencia de una respuesta crioinmunológica ha sido controvertida ya que los resultados de los estudios preclínicos han sido mixtos. Sin embargo, existe ya suficiente evidencia en los estudios clínicos de la existencia de este fenómeno.

El daño tisular generado por la criolesión induce una síntesis de citocinas proinflamatorias. Las citocinas pueden liberarse de las células del estroma y las células inmunes

(IL-1 β , IL-6, TNF- α) o las células tumorales (IL-10, TGF- β) dentro del área crioblacionada. Las células presentadoras de antígeno, como los macrófagos y las células dendríticas, iniciarán la respuesta inmune adquirida al captar el antígeno de las células apoptóticas, las células necróticas, los complejos inmunitarios, las células tumorales opsonizadas y las proteínas de choque térmico.

Estos antígenos exógenos se procesan en péptidos que se unen a moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) de clase I y II, que luego se presentarán en la superficie celular. Las células T auxiliares específicas de antígeno (CD4 +), las células T citotóxicas (CD8 +) y las células T reguladoras (células Treg) pueden activarse al reconocer y unirse a los antígenos presentados. Estimulan la respuesta inmune por la secreción de citocinas, destruyen las células tumorales directamente o conducen a la inmunosupresión, respectivamente (101).

El MHC de clase I genera la respuesta citotóxica. Sin embargo, los antígenos exógenos se presentan en las moléculas MHC de clase II. Las células dendríticas tienen una mejor capacidad de presentación cruzada (el proceso por el cual los antígenos exógenos ingresan a las vías del MHC de clase I) que los macrófagos y, por lo tanto, son más eficaces para promover la actividad de las células T citotóxicas.

Los factores pueden influir en la modulación del sistema inmune ya sea negativa o positivamente por la crioblación son varios. La necrosis, el componente principal de la destrucción celular en el corazón del área de ablación, conduce a un aumento de la maduración de las células dendríticas y la activación de los macrófagos (108). La apoptosis puede reconocerse como un proceso fisiológico, que puede conducir a la supresión de la respuesta inmune. Además, la mezcla de citocinas que se liberan después de la crioblación influye en que la naturaleza de la respuesta inmune iniciada sea estimulante o supresora.

Las células dendríticas pueden provocar la respuesta celular y, por lo tanto, desempeñan un papel importante en la crioblación. Dado que las células dendríticas inmaduras se derivan de la médula ósea y son transportadas por el flujo sanguíneo, la respuesta vascular del área de crioblación influirá en el impacto que estas células

pueden tener. A una velocidad de congelación rápida (Ñ20 a Ñ50°C/minuto), el hielo intracelular ejerce un papel mortal para la célula que desembocará en necrosis (109).

Tanto es así, que en un modelo de ratones con cáncer de mama inducido demostró el papel potencial de la respuesta inmune en relación con la tasa de congelación. La crioablación usando una alta tasa de congelación dio como resultado un aumento significativo en las células T específicas del tumor, una reducción de las metástasis pulmonares y una mejor supervivencia en comparación con la escisión quirúrgica del tumor primario. Sin embargo, la crioablación usando una congelación baja la tasa resultó en un aumento en las células T reguladoras, un aumento significativo en las metástasis pulmonares y una disminución de la supervivencia en comparación con la escisión quirúrgica del tumor primario (110) (111).

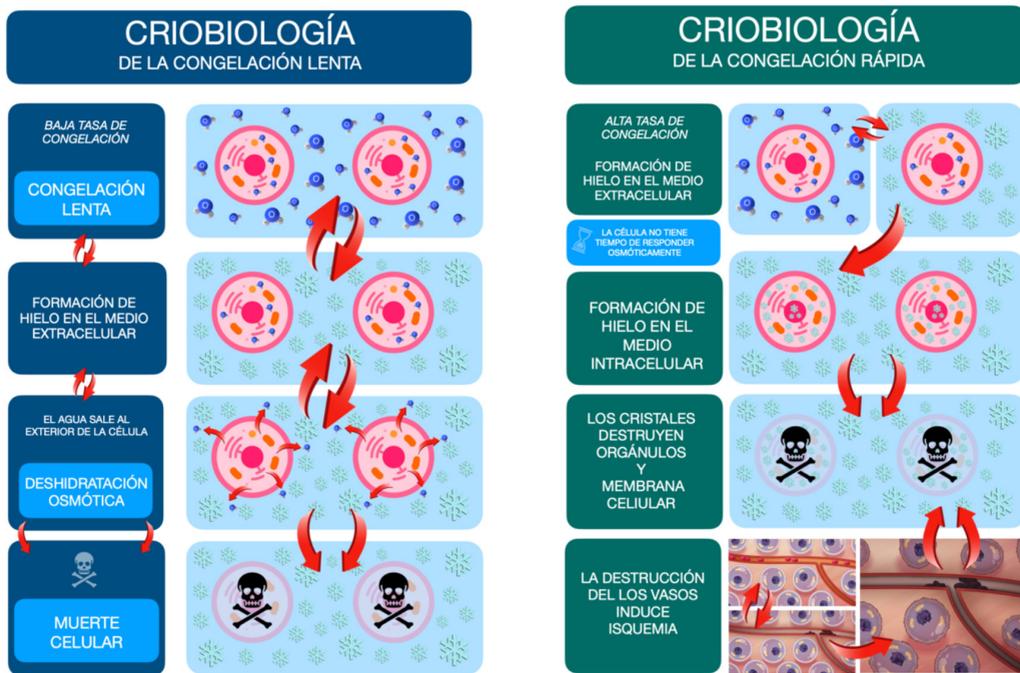


Figura 16. Los dos ciclos de congelación necesarios en el proceso de CA corresponden, primero a un ciclo de baja tasa de congelación, donde se produce una congelación lenta con formación de hielo en el medio extracelular, seguido de un calentamiento y un segundo ciclo, este con una alta tasa de congelación con creación de hielo en el interior de las células.

1.10. LA CRIOTERAPIA EN LA FUNDACIÓ PUIGVERT

1.10.1. EVOLUCIÓN CRIOTERAPIA EN LA FUNDACIÓ PUIGVERT

La crioablación de tumor renal en la Fundació Puigvert, tiene un inicio temprano, en primer lugar, como tratamiento experimental y a tenor de unos resultados francamente esperanzadores, de forma paulatina se va convirtiendo en un tratamiento alternativo a la nefrectomía parcial.

El primer procedimiento de ablación de tumor renal por crioterapia en la Fundació Puigvert lo realiza el Dr. Antoni Rosales Bordes, médico especialista en Urología. El Dr. Rosales es jefe clínico del equipo de Uro-Oncología y coordinador de laparoscopia de esta institución. El primer procedimiento se realizó en el año 2007 y se llevó a cabo mediante abordaje laparoscópico, localizando de forma directa la lesión tumoral a tratar. Unos excelentes y muy esperanzadores resultados de esta técnica, aun experimental por aquel entonces, animaron a realizar esta técnica de forma percutánea.

En el año 2009 el Dr. Pablo De la Torre Holguera, médico especialista en Radiodiagnóstico y experto radiólogo intervencionista junto con el Dr. Jordi Martí Malet, médico especialista en Urología, realizan la primera crioablación de forma percutánea y guiada por imagen en un tumor renal.

El Dr. De La Torre, fue director del Servicio de Radiodiagnóstico de la Fundació Puigvert desde 2005, siendo responsable desde esa fecha de la gestión de la actividad asistencial, hasta el año 2017. Y desde esta fecha es Consultor del Servicio de Radiología de la Fundació Puigvert. El Dr. Jordi Martí Malet, médico especialista en Urología por la Escuela Profesional de la Fundació Puigvert de Barcelona, son actualmente, junto al Dr. De La Torre, Consultor del Servicio de Radiología de la Fundació Puigvert.

Este primer procedimiento percutáneo, pionero tanto en la Fundació Puigvert como en el panorama médico internacional, llega para quedarse, abandonando el estatus de técnica experimental para establecerse como una opción terapéutica real, en los pacientes que cumplen ciertos criterios, tanto por las características de estos como

en las características propias del tumor. Estos criterios fueron estrictos en un inicio, pero fueron ampliándose con la evolución de la técnica.

El primer paciente al que se le practicó un tratamiento de ablación renal percutánea, a cargo del equipo del Dr. De La Torre y del Dr. Martí, se realizó un 22 de abril del año 2009, en una paciente de 77 años, portador de un trasplante renal, hipertensa, con una lesión en el riñón trasplantado de 18 mm. La lesión había sido biopsiada durante el diagnóstico, previo al procedimiento intervencionista. El tratarse de una lesión en un tumor trasplantado, ofrece a priori, una ventaja para el procedimiento intervencionista. Las demandas anestésicas pueden ser menores, dada la denervación de injerto renal y además, la localización casi subcutánea del riñón trasplantado en la fosa iliaca derecha, lo hace fácilmente abordable, ya que no existen estructuras interpuestas entre la lesión diana y el plano cutáneo. Para la ablación de la lesión se usó una sonda tipo IceEdge de la compañía Galil Médica. Para la realización del procedimiento en cuestión tuvo un ingreso hospitalario en la fundación de 2 días, no se registraron complicaciones ni intraprocedimiento, ni en el post operatorio inmediato. En los controles posteriores no se identificaron signos ni de recidiva ni de progresión de su enfermedad. No tuvo que someterse a técnicas de rescate, como podrían ser la re-crioablación de la lesión ni, mucho menos, a nefrectomía posterior. La paciente falleció en el año 2012, 41 meses después de someterse a la crioablación percutánea, y la causa de la muerte no tuvo relación con ningún proceso oncológico.

Aunque el primer procedimiento de crioablación percutánea de un tumor renal fue un éxito, pasaron aun unos cuantos meses, hasta que el equipo del Dr. De La Torre realizó un segundo procedimiento de estas características. La segunda crioablación en la Fundación Puigvert se realizó el 14 de noviembre de ese mismo año, seis meses después de la pionera primera experiencia. En este segundo caso, se trató a una paciente de 68 años, hipertensa y diabética, sin historia previa de lesiones neoplásicas renales, que presentó un tumor de 4 centímetros, en la cara posterior del riñón izquierdo. La lesión había sido biopsiada anteriormente, emitiendo el servicio de anatomía patológica el diagnóstico de tumor renal de células claras. Para la realización de este procedimiento se usaron dos sondas tipo IceEdge, e igual que en el primer caso, la paciente tuvo un ingreso de 2 días, tampoco se registraron complicaciones ni intraprocedimiento, ni en el post operatorio inmediato. En los controles posteriores tampoco se identificaron

signos ni de recidiva ni de progresión de su enfermedad, y tampoco tuvo que someterse a técnicas posteriores de rescate. La paciente falleció en 2019, 116 meses después, y la causa de la muerte fue una neoplasia ginecológica diseminada, sin relación con la lesión tratada.

La técnica empezaba a demostrar sus resultados y el número de pacientes tratados mediante crioblación percutánea empezó a crecer. Ese mismo año 2009, antes de terminar el año, se realizaron 5 procedimientos más. En los años siguientes el número de casos tratados fue similar a los del primer año. En el 2010 se realizaron 4 procedimientos, los mismos que se realizaron en el 2011. Pero este número fue aumentado poco a poco, 11 casos en 2011, en el 2012 y en el 2013 se realizaron 7 casos cada año, 9 casos en el 2014, 15 en el año 2015, 14 en el año 2016, 20 en 2017, manteniéndose esta cifra de alrededor 20 casos al año hasta fecha de hoy.

Actualmente la crioterapia ya no es una opción experimental y son varios los centros a nivel nacional que ofrecen esta técnica como opción curativa para ciertos tumores que cumplen criterios de tamaño y abordabilidad percutánea. Y aunque existen diferentes opciones de tratamiento percutáneo, la Fundació Puigvert, ha sido y es, un centro pionero en la crioblación percutánea, técnica que creció y se perfeccionó de la mano del Dr. De la Torre y del Dr. Martí. Ambos dos grandes maestros en lo profesional, que han llevado a la Radiología Intervencionista en el área urológica al máximo nivel de excelencia, de los que pude aprender durante años y de los que, a fecha de hoy, cuento entre mis amigos. Sin duda, este trabajo es un reconocimiento a su labor pasada y presente (112).

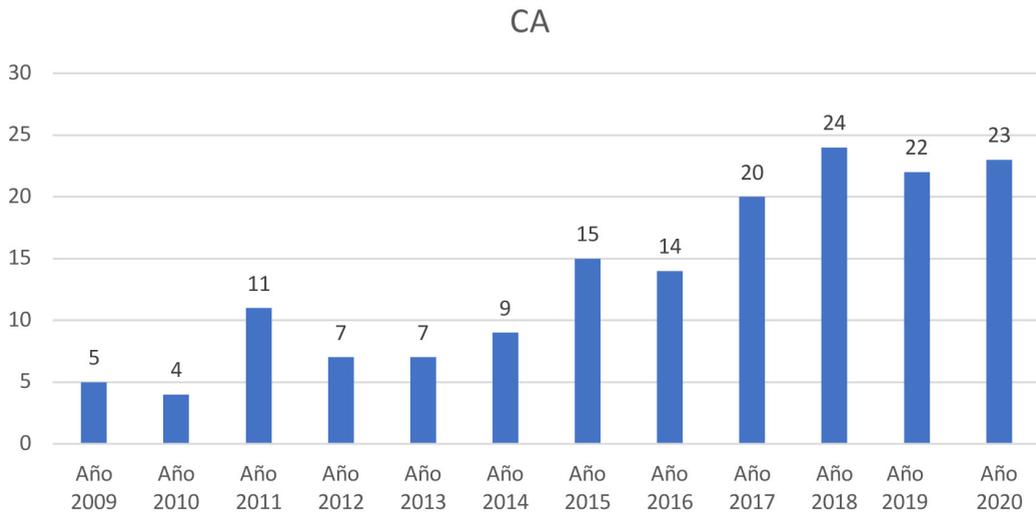


Figura 17: Evolución de los procedimientos realizados al año desde el inicio de la técnica en la Fundació Puigvert

1.10.2. RESULTADOS ONCOLÓGICOS INICIALES EN LA FUNDACIÓ PUIGVERT

En el año 2009, Ó.Rodríguez-Faba et al. (113) publican los resultados preliminares de una serie de un único centro, la Fundació Puigvert, donde se recogen los resultados de 18 pacientes y 21 tumores, con un tamaño medio de 2,2 cm que se trataron mediante crioterapia renal todos ellos con abordaje laparoscópico transperitoneal. Este estudio aportó datos sobre la media de estancia hospitalaria, que fue de 6 días (2-16) y sobre las complicaciones postoperatorias, en las que se registró un absceso perirrenal diferido, que se trató mediante drenaje percutáneo y antibioterapia.

La media de valores de creatinina preoperatorios y postoperatorios fue de 1,06 (0,48-2,30) mg/dl y 1,23 (52-2,70) mg/dl, respectivamente. El seguimiento medio global de la serie fue de 46 (6-116) meses. Al final del seguimiento, 14 (78%) sujetos no presentaban ninguna captación residual en la TC de control y 2 (11%) presentaron una captación dudosa que, al no presentar modificaciones en el tiempo, se consideró como satisfactorio y se decidió realizar en ambos casos una actitud conservadora y seguimiento periódico. 16 (88,8%) de los pacientes estaban al final del estudio libres de enfermedad. En 2 (11%) casos apareció enfermedad metastásica; en uno se había realizado previamente una nefrectomía contralateral por un carcinoma de células

claras pT3a GII 2 años antes, que presentó metástasis pulmonares a los 4 meses de la crioterapia, y el otro una nefrectomía contralateral (pT1a GII) 16 meses antes, que evolucionó también con metástasis pulmonares y óseas a los 6 meses de la crioterapia, y que se trató con sorafenib. Se trató de una serie de casos complejos, la más amplia publicada en España en el año 1009 y con aceptable seguimiento. Se obtienen, con una técnica menos compleja y agresiva que una nefrectomía parcial, unos resultados prometedores, aunque inferiores a la cirugía exéretica. En aquel momento, ya apuntaba la crioterapia del tumor renal como una técnica mínimamente invasiva de cirugía conservadora válida para el tumor renal

En el año 2014, Ó.Rodríguez-Faba et al. publican un segundo artículo en el que se evalúa la efectividad técnica y oncológica de la CA percutánea (112) . Se trata de un estudio prospectivo de 28 pacientes con tumores renales T1a de cara posterior y de borde externo medio e inferior. A todos los pacientes del estudio se les realizó CA. El seguimiento fue con TC al mes y después cada 6 meses, considerándose como criterio de buen resultado la ausencia total de realce en los estudios posterior de TC con contraste.

El estudio presenta los resultados de 28 pacientes y 28 tumores. La edad media de los pacientes era de 68,3 años se realizaron 28 procedimientos. No hubo ningún caso de complicaciones intraoperatorias; y como complicaciones postoperatorias se recoge un solo caso en el que se describe una lesión cutánea en una paciente trasplantada, a la que se realizó crioterapia percutánea sobre el injerto renal (Clavien II), y que requirió tratamiento analgésico y antibiótico. La mediana de seguimiento fue de 25 meses. Y de los 28 pacientes presentaron recurrencia radiológica de la enfermedad 2 casos (7,1%), lo que supone una eficacia del tratamiento del 93% (2/28), con un tiempo hasta la recurrencia de 12 y 19 meses respectivamente. Ambos casos se trataron con una nueva sesión de crioablación. No se produjo ninguna muerte relacionada con el tumor (supervivencia cáncer específica del 100%). Existió una muerte por otra causa (supervivencia global del 96,5%)

<i>Pacientes</i>	28
<i>Edad (años), media (DE)</i>	68,3 (10,1)
<i>Sexo</i>	
Hombres	24 (85,7%)
Mujeres	4 (14,3%)
<i>IMC (kg/m²), media (DE)</i>	26,6 (5,9)
<i>ICC, media (DE)</i>	2,4 (1,3)
<i>Creatinina preop (mmol/l) media (DE)</i>	133 (144,1)
<i>Monorrenos</i>	4 (14,2%)
<i>Tumor en trasplante renal</i>	2 (7,4%)

Figura 18: Características de los pacientes del estudio del publicado en el año 2014 por Ó. Rodríguez-Faba et al. O. Rodríguez-Faba et al., “Estudio prospectivo de crioterapia renal percutánea ecoguiada: selección de casos como factor de optimización de una técnica,” *Actas Urol. Esp.*, vol. 39, no. 1, pp. 8–12, 2015, doi: 10.1016/j.acuro.2014.03.011.

<i>Nephrometry score, media (DE)</i>	1,41 (0,52)
<i>Tamaño tumoral (mm), media (DE)</i>	25,5 (7,5)
<i>Localización (%)</i>	
Derecho	10 (35,7)
Izquierdo	16 (57,1)
Injerto renal	2 (7,1)
<i>Profundidad (%)</i>	
≥ 50% exofítico	14 (50)
< 50% exofítico	5 (17,9)
Totalmente endofítico	3 (10,7)
<i>Localización (%)</i>	
Anterior	3 (10,7)
Posterior	15 (53,6)
Lateral	6 (21,4)
Medial	1 (3,6)
Superior	0
Inferior	10 (35,7)
Medio	4 (14,3)
<i>Estadio (%)</i>	
T1a	28 (100)

Figura 19: Características de los tumores del estudio del publicado en el año 2014 por Ó. Rodríguez-Faba et al. O. Rodríguez-Faba et al., “Estudio prospectivo de crioterapia renal percutánea ecoguiada: selección de casos como factor de optimización de una técnica,” *Actas Urol. Esp.*, vol. 39, no. 1, pp. 8–12, 2015, doi: 10.1016/j.acuro.2014.03.011.

1.10.3. EL PROCEDIMIENTO “STEP BY STEP”

1.10.3.1. ATENCION PERIPROCEDIMIENTO

Los pacientes con una masa renal con características sospechosas en las imágenes se evalúan en el comité de tumores de la Fundación Puigvert, equipo multidisciplinario formado por especialistas en Urología, Oncología, Radioterapia Oncológica, Radiología, Radiología Intervencionista y Anatomía Patológica.

Si, de acuerdo con las directrices vigentes el comité consideró que la opción óptima para el paciente era el tratamiento de la masa mediante crioablación percutánea, la unidad de radiología intervencionista evalúa la viabilidad del procedimiento y planifica el tratamiento.

Antes del procedimiento a los pacientes se les realiza estudio ecográfico para planificar el abordaje, en las que se valora si la lesión está cercana a estructuras vulnerables, ya sea a la pared del intestino, al uréter o pelvis renal, diafragma, pared abdominal o músculo psoas, bazo, glándula suprarrenal estructuras vasculares como vena cava inferior, arteria y vena renal. También se evalúa si existe interposición del seno costofrénico a lo largo de la trayectoria planificada de la criosonda y la presencia de quistes cercanos a la lesión.

Se obtiene el consentimiento informado por escrito de todos los sujetos después de explicar las indicaciones, beneficios y posibles eventos adversos del procedimiento.

El paciente ingresa el día anterior, pasa la primera noche en el hospital y la mañana del día del procedimiento, en ayunas, es trasladado desde su habitación, hasta la Unidad de Recuperación y Cuidados Post-Anestesia, situada esta, en la planta de radiología de la institución, en el sótano primero, en la proximidad de la sala de TAC y de la Sala de Intervencionismo. Una vez recibido en la unidad, se somete a los chequeos protocolizados de identificación de paciente, verificación de constantes y valores analíticos. Una vez realizado este primer paso el paciente es trasladado a la sala de TAC en su cama de traslado. En el TAC el paciente es recibido por el equipo de Anestesia, y una vez el paciente está anestesiado se moviliza desde su cama de traslado hasta la mesa

del TAC. Dadas las características concretas de estos pacientes, la práctica totalidad de los procedimientos se realizan con anestesia general.

1.10.3.2. PROFILAXIS ANTIABIÓTICA

La evidencia existente respecto a la realización de forma rutinaria profilaxis antibiótica previa a la CA es escasa (88) y aunque sabemos que la probabilidad de infección relacionada con este procedimiento es baja, en nuestra institución usamos una pauta de quimioprofilaxis pre procedimiento consistente en una dosis de 2 gr de Cefazolina endovenosa. La cefazolina es un antibiótico del grupo de las cefalosporinas de primera generación que alcanza una concentración en plasma máxima de 185 mcg/ml entre la primera y la segunda hora después de haberse administrado.

1.10.3.3. ANESTESIA

Por norma general, el médico anestesista administró Midazolam como premedicación. En la cama del paciente y aun en decúbito supino, donde realizaron la anestesia general con intubación orotraqueal. El servicio de anestesia, por lo general, en las CAs percutáneas, utilizaron Propofol, Fentanilo y Atracurio, en la inducción anestésica. Una vez intubado se procede a colocación del paciente en decúbito prono, mediante movilización en bloque, sobre la mesa del TAC. Iniciaron mantenimiento de anestesia con sevoflurane y perfusión de Remifentanilo.

Una vez terminada la técnica, se coloca el paciente en decúbito supino, mediante movilización en bloque, sobre la cama del paciente, y se realiza extubación reglada del mismo. Pasa a sala de despertar, monitorizándose sus constantes, para completar recuperación.

1.10.3.4. POSICION DEL PACIENTE

Los pacientes se tratan preferentemente en decúbito prono. En caso de lesiones anteriores, se utilizaron posiciones de decúbito oblicuo o lateral. La interposición del seno costo frénico. Para el tratamiento de tumores localizados en los polos renales superiores no siempre se pudo predecir de antemano ya que la interposición puede

no estar presente en las imágenes preoperatorias. Cuando esto sucede, se realiza una posición oblicua en el mismo donde ocurre la interposición. En la mayoría de las ocasiones, la posición en decúbito lateral parcial es suficiente para limitar la expansión pulmonar y liberar el camino para el criosonda. En algunos casos fue preciso cambiar la posición por la proximidad del tumor al intestino para permitir su desplazamiento y en alguno de ellos, fue necesario realizar hidrodisección para proteger estructuras vecinas. La hidrodisección se describe con detalla en el siguiente apartado.

1.10.3.5. ELECCIÓN Y COLOCACIÓN DE LA CRIOSONDA

El hecho diferencial entre la CA y el resto de las técnicas ablativas (RF, MW) es que en la CA se forma una bola de hielo que es posible visualizar en las técnicas de imagen y esto permite una monitorización precisa de la ablación durante el procedimiento. La temperatura que se alcanza en el extremo de la bola de hielo es de 0°C y debido a que la temperatura en la que se produce la destrucción tisular es inferior a esta, debe existir un margen entre la bola de hielo y el tejido no diana. La temperatura letal para el tejido renal es de -20°C pero se cree que la temperatura letal para el tejido tumoral es aún menor y podría situarse alrededor de los -37°C (114). El uso de más de una criosonda nos permite crear un efecto sinérgico obteniendo una bola de hielo de mayor tamaño que englobe un territorio de tejido diana aún mayor. El margen entre la bola de hielo y el tejido a preservar es de 0.5. cm. Si utilizamos más de una criosonda, la distancia óptima entre ellas debe ser de entre 1.5 y 2 cm y la combinación de más de una sonda aumenta el volumen de la bola de hielo y esto debe tenerse en cuenta, sobre todo, cuando la preservación del tejido sano se especialmente importante, como en los síndromes de CCR en que se prevén tratamientos repetidos, o en aquellos casos en que ya exista una situación de insuficiencia renal establecida. Las pautas para la elección del tipo concreto de criosonda se realiza siguiendo las instrucciones del fabricante, en que detalla los datos de las isoterms para cada tipo de aguja.

Una vez seleccionada la sonda que se va a usar, debe considerase en que orden van a colocarse para evitar que los cables que conectan las criosondas con la consola de trabajo se enreden entre ellos.

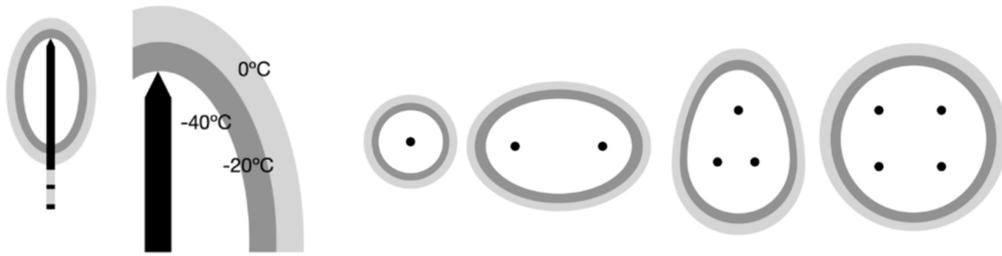


Figura 20: Diagrama de las isotermas alrededor de la criosonda con representación de las diferentes morfologías que puede adquirir la criobola con la combinación de diferentes criosondas

1.10.3.6. ABORDAJE DE LA LESIÓN

Una vez colocado, inyecta anestesia local plano cutáneo de entrada y en territorio hipodérmico, el planificado para la inserción de las criosondas. Antes de la crioablación, a menos que ya se disponga previamente de ella, se realiza biopsia de la masa renal a tratar.

La biopsia se incorpora como práctica de rutina siempre que es posible, utilizando una aguja de 18G y guía ecográfica. Dada la experiencia en biopsia renal, en la mayoría de los casos esta se realiza sin técnica coaxial. En caso de lesiones muy complejas, en ocasiones se prefiere dar prioridad al procedimiento ablativo para evitar complicaciones inmediatas que pudieran comprometer el tratamiento ablativo, como podría ser la hemorragia, en que el sangrado podría ocultar la imagen de la masa a tratar. En pacientes en los que se realizó biopsia previa al tratamiento, solo se realizó un pase de biopsia.

Previo a la inserción de las criosondas en el seno de la de lesión a tratar, es preciso realizar dos procedimientos previos. El primero consiste en comprobar que no existen poros en las criosondas. La existencia de porosidades en la estructura de la criosonda provocaría la fuga de gas Argón, durante el procedimiento, no que podría causar una situación de enfisema por Argón en el paciente. Para asegurar que las agujas están íntegras, se sumergen en una cubeta con suero fisiológico y se realiza un ciclo de enfriamiento. Si existiese algún poro, al circular el gas por el interior de la sonda, se detectaría fácilmente al identificar burbujas en la cubeta en la que se encuentran

sumergidas las sondas. La segunda comprobación previa al procedimiento consiste en constatar la adecuada formación de hielo en el extremo de la sonda. Este es fácilmente comprobable al detectar la presencia de la criobola en el interior la cubeta en la punta de la criosonda.



Figura 21: Distintos tipos de criosonda utilizados en crioablación tumoral.



Figura 22: La imagen de la fotografía corresponde a la comprobación de la integridad de la sonda, con el objetivo de descartar la presencia de porosidades en estructura de aguja. La existencia de poros se identificaría al observar burbujas de gas en el interior de la cubeta, siendo emitidas estas por la propia sonda.

Los procedimientos se realizan por dos radiólogos intervencionistas con años de experiencia. Los abordajes de las lesiones para su ablación tienen una aproximación por imagen dual. Todos los procedimientos se llevan con guía de TAC (Siemens Emotion 16 CT Scanner). Aunque la mayoría de las veces la inyección ecoguiada de la anestesia local (Mepivacaina al 2%) sirve para el primer abordaje de la lesión. En un segundo tiempo, ya bajo guía de TAC, se constata la correcta posición de la crisonda, o este nos permite su recolocación óptima para el tratamiento en caso de que la punción ecoguiada haya tenido un resultado subóptimo. En el caso de precisar más de una crisonda, esta, la mayoría de las veces se coloca solo con guía de TAC. El criostato (Sistema de crioablación VISUAL ICE, Galil Medical Inc., Boston Scientific) utilizado, dispone de una consola capaz de gestionar hasta 10 criosondas simultáneamente con posibilidad de modificar la potencia para cada par de sondas.



Figura 23: Momento previo a la colocación de una primera crisonda después de haber infiltrado anestesia local en la zona de punción (obsérvese la presencia del habón en el plano cutáneo)



Figura 24: Criosondas colocada en el seno de la lesión a través del plano cutáneo antes de haber realizado ningún ciclo de criablación



Figura 25: Criosondas colocadas en el seno de la lesión durante la realización de uno de los ciclos de criablación (obsérvese la presencia de escarcha en los cables de las sondas)

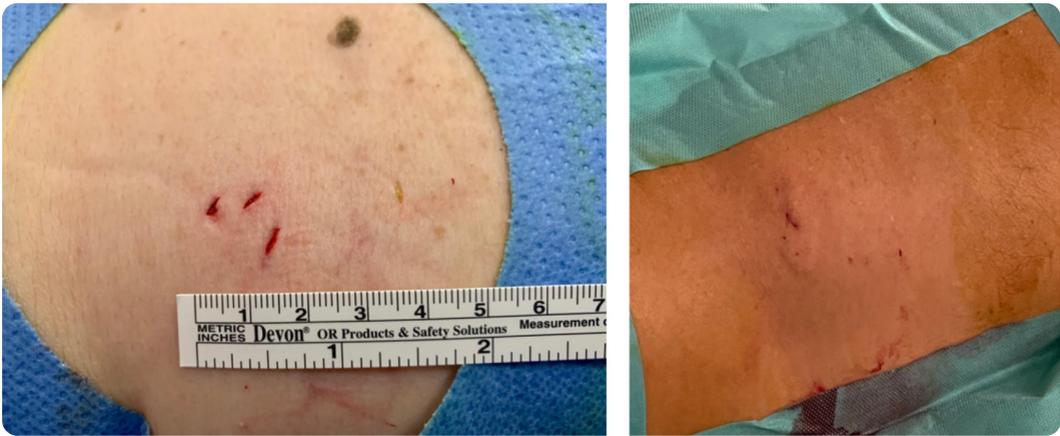


Figura 26: Imagen posterior a la retirada de las criosondas, donde se puede apreciar la mínima incisión residual restante a la extracción de las agujas.

Se realiza una exploración tomográfica en fase venosa portal para identificar de forma óptima el margen de la lesión e identificar cualquier estructura en riesgo. En los casos en que había contraindicaciones para la administración del medio de contraste, se obtuvieron tomografías computarizadas sin contraste.

El número de sondas que se colocaron fue variable, en función de conseguir una configuración que permitiera que la bola de hielo final cubriera la totalidad del tumor con un margen de seguridad suficiente. Se ejecutaron barridos de escáner durante el posicionamiento de la sonda. La elección del número de criosondas dependía del tamaño y de la morfología de la lesión a tratar. En nuestros tratamientos se utilizaron principalmente dos tipos de sondas, de calibre 17G IceSphere y 17G IceRod. Las criosondas tipo IceSpher son capaces de generar una bola de hielo esférica y las criosondas tipo IceRod, generan una bola de hielo con morfología de solenoide.

En presencia de varias sondas, la criobola (o bola de hielo) que se puede evaluar en TAC, tiene que incluir toda la lesión y un margen de seguridad de al menos 5 mm. En casos de lesiones próximas a estructuras vulnerables se optó por la técnica de hidrodissección.

Los ciclos convencionales consistieron en un ciclo de congelación doble de 10 min, separados por una sesión de descongelación pasiva de 9 minutos y activa de 1 minuto

mediante el uso de gas argón para la fase de enfriamiento y gas helio para la fase de calentamiento. Sin embargo, las criosondas de nueva generación, utilizan un solo gas (gas Argón) debido a la presencia de una gestión electrónica de calentamiento de la criosonda.

Se realizaron imágenes de TC sin contraste a los 5 y 10 min durante el posicionamiento para monitorizar crecimiento de bolas de hielo y comprobar su relación con las estructuras cercanas. En los casos en que la bola de hielo no cubrió el tumor de forma total durante el ciclo estándar, se realizó un ciclo de crioablación adicional hasta conseguir el resultado deseado.

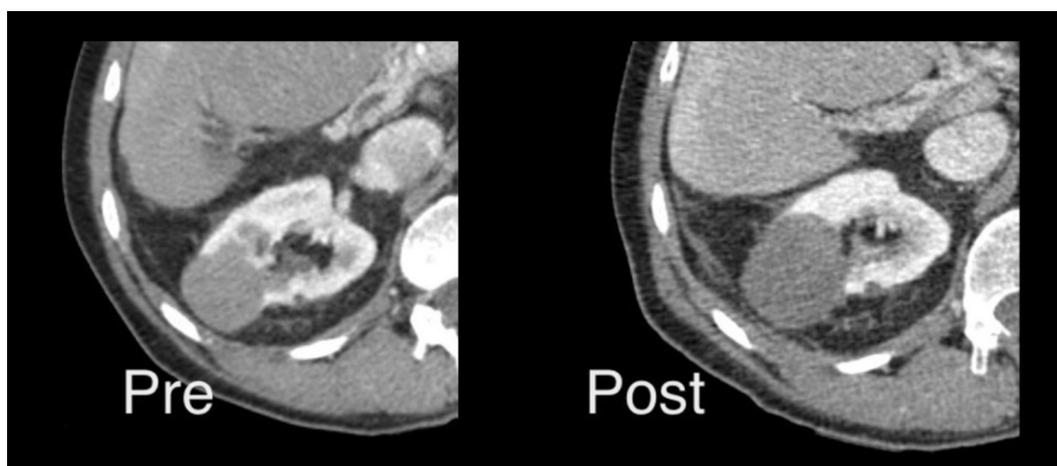


Figura 27: La imagen de la derecha corresponde a una lesión renal situada en la valva posterior del riñón derecho, previa al tratamiento, donde se visualiza captación de contraste (realce) por parte de la lesión. Mientras que en la imagen de la izquierda podemos visualizar la misma lesión, ya tratada, donde se identifica un área hipodensa, sin captación de contraste, en la topografía de la masa renal.

Después de retirar las sondas se realiza un barrido de TAC final que nos permita identificar cualquier eventual complicación. El éxito técnico se definió como una formación adecuada de la bola de hielo para incluir la lesión completa con un margen de seguridad de al menos 5mm. Las complicaciones post procedimiento se clasificaron según el sistema Clavien-Dindo. La duración de la hospitalización fue calculada como el número de noches pasadas en el Servicio de Urología después del tratamiento. La eficacia del tratamiento se definió como la falta de realce de la lesión tratada en

un seguimiento al mes. Si algún tumor mostró tejido vital residual dentro de este de tiempo se consideró una persistencia. Una recurrencia se definió como una mejora o nódulo de tejido aumentado de tamaño en o alrededor de la zona de ablación en las imágenes de TAC después de una ablación exitosa previamente documentada.

El número de pacientes sometidos a crioablación percutánea ha aumentado desde su aparición. Y aunque actualmente esto ha cambiado radicalmente, los primeros casos descritos también recogían un número creciente de complicaciones. La lesión de estructuras importantes adyacentes no renales era una de las complicaciones asociadas a esta técnica en sus inicios. Colon, duodeno, uréter y estructuras dentro del retroperitoneo, adyacentes al tumor renal, eran susceptibles de sufrir lesiones graves. La lesión gastrointestinal después de la crioablación percutánea de un tumor renal es la más conocida de estas lesiones, con un rango de 0.5-2.2% (115) (116).

1.10.3.7. PROTECCIÓN DE ESTRUCTURAS IMPORTANTES

Existen estructuras termosensibles que es preciso preservar del efecto térmico de la sonda durante la realización de la CA, como lo son el pulmón, la pleura, las asas de intestino, la cola pancreática, el paquete neurovascular costal, la pared abdominal, el uréter y el sistema colector (117). Salvo el uréter y el sistema colector, que no son posibles movilizarlas, el resto de las estructuras podemos desplazarlas usando la hidrodissección.

1.10.3.8. EL PAPEL DE LA HIDRODISECCIÓN

Aunque las lesiones de estructuras adyacentes al tumor renal después de la crioablación son pocas, estas complicaciones son potencialmente graves (118). Por lo tanto, se requieren disposiciones para prevenir tales lesiones. Uno de los mayores avances y que ha disminuido drásticamente las complicaciones asociadas a la crioablación ha sido la introducción de la hidrodissección.

La hidrodissección es una estrategia utilizada para desplazar las estructuras adyacentes al tumor renal y que se realiza en el mismo acto, antes de colocar la sondas en la lesión a tratar, con el objetivo de prevenir la lesión de los órganos adyacentes a un

tumor renal durante la terapia de crioablación renal. Esta fue descrita en la literatura por primera vez por Littrup et al. en 2007 (119).

Se ha descrito que los procedimientos de crioablación que requieren hidrodissección está entre el 9 y 55% de los procedimientos, y que la distancia de seguridad entre el tumor y las estructuras adyacentes después de la hidrodissección es de 16-27 mm (120). El órgano que es necesario desplazar con mayor frecuencia por hidrodissección es el colon, con una tasa de 70-82%, pero no es raro usar también esta técnica para proteger otras estructuras, como la pared abdominal, uréter o músculo psoas.

La ubicación del tumor es un indicador significativo de la necesidad de hidrodissección. Si la localización del tumor se encuentra en la región anterior del riñón, en prácticamente todos los casos será necesario realizar hidrodissección. De manera similar sucede cuando la lesión a tratar se encuentra en el polo inferior del riñón. Cambiar la posición del paciente puede ser efectivo para separar la estructura del tumor renal con el fin de protegerlas durante la ablación, sin embargo, cuando esta maniobra no es efectiva, es cuando se debe llevar a cabo la hidrodissección.

Para realizar la hidrodissección antes de la crioablación, se coloca una espinal de 22G en el espacio retroperitoneal bajo guía de imagen, en nuestra institución usamos la guía ecográfica, el ser una técnica no ionizante y nuestro alto grado de entrenamiento nos aporta una importante reducción del tiempo de intervención total. Aunque no es la única manera de realizarlo, el uso de TC como guía de imagen también es una herramienta adecuada para este fin, tanto es así, que la mayoría de las publicaciones hacen referencia a esta técnica como guía, pese a las desventajas intrínsecas a esta.

Una vez alojado el extremo distal de la aguja introductora en el espacio elegido, se procede a la inyección del líquido de líquido (121). El volumen de líquido inyectado es muy variable, dependiendo de la ubicación anatómica de la ablación y el tipo de órgano que requiere protección, y varía desde unos pocos mililitros hasta los dos litros. Aunque en la mayoría de los casos se manejan volúmenes inyectados de 250-500 ml.

Una opción adecuada para llevar a cabo la hidrodissección, es añadir una pequeña parte de contraste yodado en suero fisiológico, por lo general, para realizar esta dilución son

suficientes 20 ml de contraste por 1000 ml de suero salino. Sin embargo, existen otras opciones, como sería el uso de solución salina, solución de Ringer lactato, agua estéril y agua con glucosa al 5% (121). Es importante tener en cuenta que la solución usada para realizar la hidrodisección en CA puede no ser adecuada si se realiza ablación con RF o MW, ya que en estos casos la ablación térmica se realiza por el calentamiento del tejido mediante la agitación iónica a medida que se conduce la corriente entre el electrodo y las tomas de tierra. Por esto, en estos casos, el fluido hidrodiseccante usado se limita al agua estéril o la dextrosa diluida. Para la CA las opciones son más amplias, ya que el medio usado no interactúa con la fuente. En nuestra institución, donde la crioblación se realiza bajo guía de TCMD, es habitual usar una disolución de suero salino con un medio de contraste yodado al 2%. Esta opción nos permite valorar de forma más precisa el fluido inyectado.

1.10.3.9. TÉCNICAS DE PROTECCIÓN DE URÉTER Y SISTEMA COLECTOR

En los albores de la ablación percutánea se propusieron técnicas de protección ureteral, con el fin de preservar la vía urinaria de la protegiéndola de las bajas temperaturas inducidas por la crioblación y de las elevadas temperaturas que se desprender de las técnicas de ablación por calor. Sin embargo, el desarrollo de la técnica no ha demostrado su agresividad sobre la vía urinaria, por lo que estas han caído en desuso al no existir un riesgo sobre la vía en la ablación térmica. Las técnicas de protección ureteral consistían en la colocación de un catéter ureteral conectado a un sistema cerrado de circulación con suero tibio para preservar una baja temperatura en el interior de la vía urinaria durante la ablación con RF o con suero tibio en el caso de la crioblación. Sin embargo, como la lesión de la vía es algo excepcional cuando el procedimiento es realizado por manos expertas, estas técnicas han tenido un escaso desarrollo.

Se han propuesto otras medidas de protección del uréter y del sistema colector, como la pneumodisección, que consiste en inyectar dióxido de carbono (122), alrededor del uréter o en la propia grasa del seno renal, con escasa representación en la bibliografía, que tampoco se ha usado en ninguna ocasión en los casos que se presentan en esta trabajo.



JUSTIFICACIÓN

JUSTIFICACIÓN

El Carcinoma de Células Renales (CCR) no solamente constituye aproximadamente el 3.5% de todas las neoplasias malignas, sino que, además, es el tercer tumor más común en el tracto urinario. Durante las últimas dos décadas se ha producido un incremento del 2% en la incidencia anual, llegando en 2018 en Europa, a los 99.200 nuevos casos y a las 39.100 muertes relacionadas con el CCR.

El sistema de clasificación TNM es el recomendado para su uso clínico y científico en el diagnóstico del CCR. Dentro de este, las masas renales de pequeño tamaño corresponden al grupo T1a ($\leq 4\text{cm}$). El diagnóstico del CCR es en muchas ocasiones radiológico y la proyección de imagen efectiva de los riñones se puede lograr mediante ecografía, tomografía computarizada (TC) y Resonancia Magnética (RMN). Las lesiones sólidas detectadas por ecografía deben considerarse malignas hasta demostrar lo contrario.

Debido al mayor uso de técnicas de imagen para la evaluación de los pacientes con sintomatología abdominal incierta, hasta el 70% de las masas renales pequeñas están siendo diagnosticadas de forma incidental. El estándar de manejo para el CCR clínicamente localizado sigue siendo el tratamiento quirúrgico (Nefrectomía parcial o radical). Sin embargo, en el grupo específico de masas renales pequeñas es importante hacer las siguientes consideraciones:

- El 20% de estas masas son benignas.
- El 90% de los CCR T1a tienen un potencial metastásico muy bajo.
- No se ha demostrado que el diagnóstico de “incidentalomas” tenga impacto en la migración de estadio o en la mortalidad de CCR.
- La cirugía renal comporta un cierto riesgo de insuficiencia rena (IR).
- Los pacientes con IR grado 3 se asocia con un incremento de mortalidad del 20% y un 40% de incremento de riesgo cardiovascular.

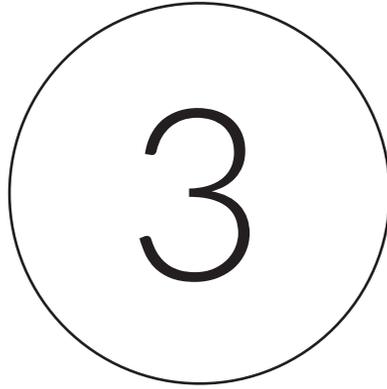
Las guías de práctica clínica de la EAU recomiendan el uso de CA en pacientes frágiles y/o con gran comorbilidad. Las principales ventajas de la CA frente a la nefrectomía parcial (NP) son la menor complejidad técnica y menor estancia hospitalaria y complicaciones. Sin embargo, los resultados oncológicos aun parecen ser más favorables a nefrectomía.

Una reciente revisión sistemática y metaanálisis que incluyó a 3.974 pacientes que se habían sometido a un procedimiento ablativo (RFA/CA) o NP mostraron tasas más altas de mortalidad global y mortalidad cáncer específica para la ablación que para nefrectomía (HR: 2.11 y 3.84, respectivamente). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en las tasas de recurrencia local o el riesgo de metástasis. Así mismo, las tasas de complicaciones fueron más bajas para la ablación que para la nefrectomía (13% frente a 17,6%, $p < 0,05$). Y también se observó una disminución significativamente mayor en función renal después de la nefrectomía parcial frente a la terapia ablativa.

Las indicaciones específicas de crioablación son las siguientes:

- Pequeñas lesiones incidentales en pacientes añosos
- Tumores en pacientes monorrenos
- Tumores bilaterales
- Predisposición genética a múltiples tumores
- Insuficiencia renal crónica
- Tumores en injertos renales
- Pacientes con riesgo quirúrgico elevado

En la Fundació Puigvert se empezó de forma pionera en España el tratamiento del CCR mediante CA en 2002, inicialmente de forma experimental y posteriormente desarrollando un protocolo específico en casos seleccionados para crioablación guiada por imagen (112). Principalmente masas renales ≤ 4 cm. ubicadas en el borde posterior e inferior o medio del riñón. Los criterios de exclusión fueron masas quísticas renales o en el lado anterior o el polo superior, y las masas que mostraban en el estudio radiológico un contacto irresoluble con estructuras peritoneales, el hígado, el bazo o la pleura. Los resultados mostraron en estos casos seleccionados unos resultados muy satisfactorios (3.5% de complicaciones y 2.7% de recurrencia) (112).



HIPÓTESIS

Aunque el tratamiento estándar de las masas renales de pequeño tamaño es la cirugía, existe controversia en el manejo de estos tumores principalmente debido a que hasta el 20% son benignos y que la nefrectomía parcial es una técnica quirúrgica compleja que requiere ser realizada en centros de gran experiencia para minimizar las complicaciones y las secuelas en términos de insuficiencia renal y enfermedad cardiovascular.

Las técnicas ablativas, específicamente la crioablación, permiten realizarse con menor complejidad técnica y menores complicaciones, aunque por el momento no ha mostrado superioridad en cuanto a resultados oncológicos en comparación con la nefrectomía parcial.

En Fundació Puigvert se inició de forma pionera en España en 2002 el tratamiento con CA de masas renales pequeñas. Los primeros resultados experimentales y de un estudio prospectivo con CA guiada por ecografía mostraron unos resultados en términos de complicaciones y oncológicos similares a la cirugía. Basados en estos resultados, desde el año 2006 estamos realizando CA percutánea guiada por imagen en el tratamiento del CCR estadio T1a, en casos seleccionados.

A lo largo de nuestra experiencia, y a tenor de nuestros resultados, durante los últimos años se nos han planteado una serie de cuestiones. Tanto es así, que el objetivo primario de este trabajo no es otro que el de acercarnos a las respuestas de las preguntas a las que nuestra práctica clínica nos confronta.

3.1.1. ARGUMENTO 1

Es importante conocer los resultados oncológicos de la crioblación percutánea guiada por imagen en pacientes clínicamente diagnosticados de masa renal estadio clínico T1a, siguiendo la técnica de radiología intervencionista, y los criterios de inclusión y exclusión establecidos en el protocolo de Fundació Puigvert.

3.1.1.1. JUSTIFICACIÓN ARGUMENTO 1

La crioablación permiten tratar con menor complejidad técnica las masas renales, sin embargo, es mandatorio establecer cuáles son exactamente los resultados oncológicos de la serie de pacientes tratados mediante esta técnica de radiología intervencionista en nuestra institución.

3.1.2. ARGUMENTO 2

Conocer si características y las comorbilidades de los pacientes a los que se les somete a una crioablación percutánea de un tumor renal tienen un impacto negativo en el éxito de la técnica percutánea y valorar a la vez, si estas están asociadas a un mayor número de complicaciones.

3.1.2.1. JUSTIFICACIÓN ARGUMENTO 2

Las guías de práctica clínica de la Asociación Europea de Urología recomiendan el uso de CA en pacientes frágiles y/o con gran comorbilidad. Sin embargo, es necesario comprobar si las propias características del paciente, estos mismos factores que convierte a estos pacientes en pacientes frágiles tienen un factor predictivo negativo en cuanto al éxito de la técnica percutánea. Es decir, si los mismos criterios por los que no son candidatos a la cirugía, influyen estos en el éxito técnica de la crioablación percutánea. Es necesario establecer también, si estas características influyen en que la crioablación percutánea se asocien a un mayor número de complicaciones.

3.1.3. ARGUMENTO 3

Identificar si los sistemas de nefrometría renal, usados en la cirugía urológica, para la valoración anatómica prequirúrgica de los tumores (R.E.N.A.L score y PADUA score) en la predicción del riesgo de complicaciones en el tratamiento percutáneo guiado por imagen.

3.1.3.1. JUSTIFICACIÓN ARGUMENTO 3

La crioblación percutánea de las lesiones renales no dispone de un sistema aceptado y contrastado que sea capaz de predecir las complicaciones de la técnica asociadas a la localización del tumor. Como en cualquiera técnica percutánea, el abordaje de la lesión es técnicamente más sencillo cuanto más próxima sea su localización al plano cutáneo. Sin embargo, no se ha descrito que la dificultad técnica a la que se enfrenta el radiólogo intervencionista en el momento de alcanzar con la criosonda la lesión a tratar, esta dificultad está asociada a un mayor riesgo de complicaciones. Parece obvio que cuando el paciente está en posición de decúbito prono, será más sencillo el abordaje de lesiones que se sitúen en el plano posterior del riñón. Sin embargo, es necesario establecer si existe un riesgo de complicaciones asociadas al tratamiento en función de la localización del tumor en el riñón.

Como no existe aún un sistema que permita establecer esta relación en la aplicación de técnicas percutáneas, valoramos si los sistemas existentes de nefrometría renal pueden predecir el riesgo de complicaciones en el tratamiento percutáneo guiado por imagen

3.1.4. ARGUMENTO 5

Realizar un estudio comparativo entre dos cohortes coincidentes de pacientes tratados con CA vs pacientes tratados con NP.

3.1.4.1. JUSTIFICACIÓN ARGUMENTO 5

Tanto la nefrectomía parcial como la ablación percutánea tiene el mismo acometido, que no es otro que el tratamiento del carcinoma renal. Es interesante comparar los resultados oncológicos y técnicos de ambas técnicas.



OBJETIVOS

4.1. OBJETIVO PRINCIPAL

4.1.1. OBJETIVO 1

Evaluar los resultados oncológicos de la crioblación percutánea guiada por imagen en pacientes clínicamente diagnosticados de masa renal estadio clínico T1a, siguiendo la técnica de radiología intervencionista y los criterios de inclusión y exclusión establecidos en el protocolo de Fundació Puigvert.

4.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

4.2.1. OBJETIVO 2

Valorar si las características y las comorbilidades de los pacientes a los que se les somete a una crioblación percutánea de un tumor renal tienen un impacto negativo en el éxito de la técnica percutánea y valorar a la vez, si estas están asociadas a un mayor número de complicaciones.

4.2.2. OBJETIVO 3

Evaluar el poder predictivo de los sistemas de nefrometría renal, usados en la cirugía urológica, para la valoración anatómica prequirúrgica de los tumores (R.E.N.A.L score y PADUA score) en la identificación del riesgo de complicaciones en el tratamiento percutáneo guiado por imagen.

4.2.3. OBJETIVO 4

Comparar esta cohorte de pacientes sometida a crioblación percutánea de un tumor renal con una cohorte de pacientes tratados con Nefrectomía Parcial.



PACIENTES Y MÉTODOS

PACIENTES Y MÉTODOS

5.1. DISEÑO

Se ha llevado a cabo un estudio observacional prospectivo de pacientes con diagnóstico clínico de CCR estadio T1a y tratados con CA a partir del año 2006 en la Fundació Puigvert de Barcelona. La evaluación de las historias se realizó de manera retrospectiva. Acorde con los datos aportados por el Servicio de documentación clínica el número de pacientes tratados en este período de tiempo es de aproximadamente 105.

5.2. POBLACIÓN A ESTUDIO

La selección de pacientes ha sido realizada por el tesinando Amad Abu-Suboh Abadia. Se ha realizado una valoración retrospectiva de las historias de los pacientes La base de datos contiene los datos (demográficos, clínicos y de tratamiento) extraídos de la historia clínica, necesarios para cumplir los objetivos del estudio.

Adicionalmente se ha incluido una cohorte externa de pacientes sometidos a una nefrectomía parcial por presencia de una masa renal de pequeño tamaño y se ha comparado en términos de variables clínicas y de seguimiento, con la cohorte de estudio. Todos los pacientes de esta cohorte son pacientes tratados en el mismo centro por la misma unidad de Uro-Oncología.

5.2.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Masas renales estadio clínico T1a
- Localización en cara posterior y borde inferior o medio del riñón
- Masas de cara anterior y borde externo (solamente las de la zona polar inferior)

5.2.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Masas renales quísticas
- Masas que en estudio radiológico presenten contacto irresoluble con pleura, hígado o bazo

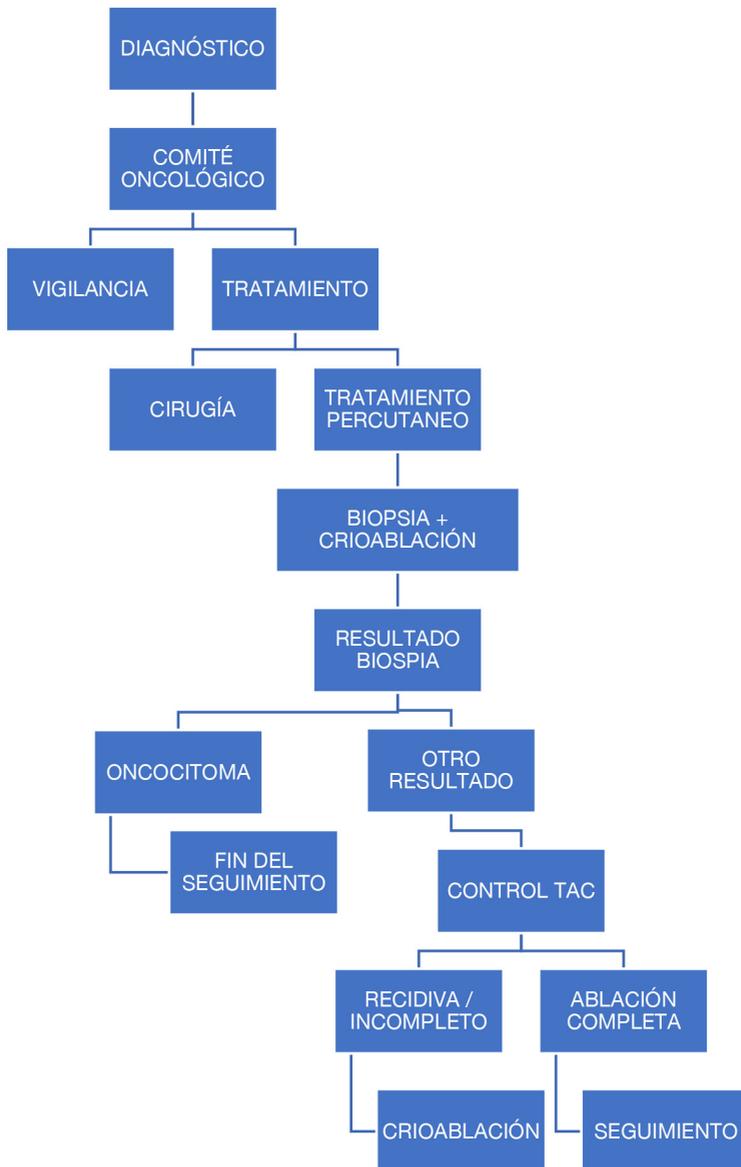


Figura 28. Cronograma del procedimiento desde el diagnóstico hasta los sucesivos controles de imagen

5.3. PROCEDIMIENTO

5.3.1. DIAGNÓSTICO

Los pacientes una vez diagnosticados de masa renal son evaluados de forma individual en el comité oncológico multidisciplinar de la Fundació Puigvert. Tal y como ya se ha expuesto en la introducción la mayoría de los pacientes son diagnosticados de masa renal de forma incidental mediante pruebas de diagnóstico por la imagen realizadas para el estudio de patología que nada tiene que ver con la patología urológica, como pueden ser una ecografía abdominal o una resonancia de columna, etcétera. `

5.3.2. COMITÉ ONCOLÓGICO

Después de ser evaluados por el comité oncológico el paciente puede recibir la indicación de ser seguido con controles de imagen posteriores, o pueden recibir la recomendación de ser tratados.

5.3.3. TRATAMIENTO

El tratamiento del carcinoma renal puede ser abordado de forma quirúrgica o de forma percutánea. De forma clásica y teniendo en cuenta las características de los pacientes, se ha reservado el tratamiento percutáneo para aquellos pacientes más vulnerables que presentan mayor riesgo quirúrgico. Y atendiendo a las características propias de los tumores se ha indicado la crioterapia en aquellas masas renales estadio clínico T1, las de localización en cara posterior y borde inferior o medio del riñón y en las masas de cara anterior y borde externo. Mientras que las lesiones que quedan excluidas del tratamiento percutáneo son las masas renales quísticas y masas que en estudio radiológico presenten contacto irresoluble con pleura, hígado o bazo. Sin embargo, este último enunciado responde más aún afirmación de carácter general que aún una contraindicación estricta ya que radiólogos intervencionistas experimentados disponen de técnicas y herramientas para poder solventar estas incidencias en la mayoría de los casos.

5.3.4. PROCEDIMIENTO PERCUTÁNEO

En aquellos casos en que el paciente es candidato a crioablación y después de ser aprobados por el servicio de anestesia , en el mismo acto médico en que se realiza el tratamiento percutáneo, previo al tratamiento ablativo se realiza, en la mayoría de los casos, biopsia de la lesión. El hecho de realizar la biopsia en el mismo acto aporta la ventaja de que el paciente ya dispone del soporte anestésico, aunque por contrapartida, en algunas ocasiones el hecho de biopsia de la lesión puede provocar un pequeño sangrado que dificulta la correcta valoración para el posterior abordaje de la lesión. Y aunque la obtención de la biopsia no es un asunto mandatorio, si que nos proporciona una gran ventaja. Si el veredicto anatomopatológico de la biopsia arroja el resultado de oncocitoma, al tratarse esta de una lesión benigna no va a ser necesario el posterior seguimiento y control de la lesión tratada. Sin embargo, cualquier resultado distinto al de un oncocitoma, nos obliga a seguir el protocolo de seguimiento establecido.

5.3.5. RESULTADO ANATOMOPATOLÓGICO

Un veredicto anatomopatológico con un resultado de benignidad distinto al de un oncocitoma, como por ejemplo el de parénquima renal sano, nos plantea la posibilidad que la biopsia no haya conseguido tejido del territorio diana. Por eso es importante seguir con el protocolo de control de la lesión. Los controles por imagen se realizan mediante TAC, el primero a los 3 meses, el segundo a los 6 meses, el tercer control a los 12 meses, el cuarto control a los 36 meses, el quinto control a los 48 meses y el último control a los 60 meses. Durante estos controles se valora si la lesión ha sido completamente ablacionada o si persiste lesión viable. Establecemos que la ablación ha sido completa si no existe captación de contraste en la lesión tratada. Y consideraremos la posibilidad de recidiva tumoral o de tratamiento incompleto, situaciones ambas en la mayoría de los casos no distinguibles, cuando persista captación de contraste en el área tratada.

5.3.6. CONTROL

Aunque el primer control de TAC después del tratamiento se realiza a los 3 meses en este periodo de tiempo pueden persistir cambios inflamatorios relacionados con el tratamiento, por lo que en los casos que exista captación de contraste sospechosa en el primer control, y atendiendo al lento crecimiento de este tipo de lesiones, parece prudente no tomar la decisión de repetir el tratamiento ablativo hasta evaluar el resultado del segundo control a los 6 meses. En la mayoría de los casos esas captaciones de contraste o áreas de hiper densidad sospechosa ya no se identifican pasado este tiempo.

5.3.7. RECIDIVA vs ABLACIÓN COMPLETA

Tal y como se muestra en el algoritmo número 2, en todos los controles posteriores al tratamiento se evalúa si existe tumor viable o por lo contrario toda la lesión ha sido correctamente tratada. Si en cualquiera de los controles (excepción del primero) se debe plantear el retratar la lesión en estudio.

5.4. DEFINICIÓN DE VARIABLES

Se recogen las variables sociodemográficas, clínicas, comorbilidades (índice de Charlson), puntuación en el sistema PADUA Y RENAL de nefrometría renal, complicaciones (Clavien Dindo) post quirúrgicas. También se recogen los datos referentes a las lesiones que se trataron, como lateralidad de la lesión, el tamaño y localización, el dictamen anatomopatológico de la biopsia en los casos en que esta fue posible. Por la parte puramente técnica se ha recogido información sobre el número y el tipo de criosondas utilizadas, el número de ciclos realizados. Especialmente han sido objeto de estudio los datos referentes al estudio de la lesión en los controles de imagen realizados después del tratamiento. Siendo la variable principal de estudio es la necesidad de re-crioterapia.

5.4.1. ÍNDICE DE CHARLSON AJUSTADO POR EDAD

Índice de comorbilidad diseñado para predecir la mortalidad a largo plazo (1 año) en función de las patologías crónicas asociadas. La puntuación se corrige en función de la edad de manera que para edades >50 años, por cada década se le suma un punto extra a la puntuación final (123).

5.4.2. SISTEMA DE NEFROMETRÍA PADUA SCORE

El sistema PADUA evalúa la complejidad anatómica de un tumor renal con respecto a la nefrectomía parcial. Por lo tanto, se correlaciona con el tiempo de isquemia y el tiempo de cirugía. Solo en una estratificación amplia de dos grupos (puntuación PADUA baja o alta) se correlaciona con la gravedad de las complicaciones. El sistema PADUA incluye la ubicación del borde y considera la participación del sistema colector urinario y del seno renal, ambas variables por separado. Este sistema no aporta información sobre ubicación geográfica, pero proporciona información sobre la distancia del tumor al centro renal. El resultado de la suma clasifica los tumores según su complejidad quirúrgica en: bajo (entre 6-7 puntos), intermedio (entre 8 y 9 puntos) y alto (más de 10 puntos).

5.4.3. SISTEMA DE NEFROMETRÍA R.E.N.A.L SCORE

La SR consta de cinco características importantes desde el punto de vista quirúrgico, pero sólo cuatro suman puntos para calcular la nefrometría (R.E.N.L.) en una escala de 1, 2 y 3 puntos. El quinto punto, A, añade un sufijo (es decir, a para el anterior o p para posterior) a la puntuación, dependiendo de la ubicación de la lesión. Si el tumor no encaja en estas categorías, se añade una x como sufijo. El resultado de la suma clasifica los tumores según su complejidad quirúrgica en: bajo (entre 4 y 6 puntos), moderado (entre 7 y 9 puntos) y alto (entre 10 y 12 puntos).

5.4.4. CLASIFICACIÓN DE CLAVIEN-DINDO

La clasificación de Clavien-Dindo crea una gradación de complicaciones postquirúrgicas en función de cómo de complejas son las maniobras necesarias para la resolución de las mismas.

Otorga un grado I a aquellas en las que son necesarias maniobras sencillas para su resolución. Un grado II para aquellas que precisan tratamiento farmacológico o transfusional. El grado III se divide en dos, IIIa para aquellas que precisan maniobras intervencionistas sin anestesia general y grado IIIb para aquella en que se requiera manejo bajo anestesia general. El grado IV también se divide en dos, el IVa aquellas en que existiese fallo orgánico simple y el grado IVb, para aquellas en que el fallo fuese multiorgánico. Y el grado V aquellas en las que las complicaciones derivasen en la muerte del paciente.

5.5. TRATAMIENTO DE LA LESIÓN

La CA causa daño celular directo que se basa en dos cambios biofísicos. El primero es la deshidratación osmótica de las células, que ocurre debido a la propagación extracelular de congelación y un aumento en la concentración de soluto fuera de la célula. El segundo mecanismo es la formación de hielo intracelular, que ocurre cuando la reducción de la temperatura es lo suficientemente rápida como para atrapar agua dentro de la célula y no hay tiempo suficiente para responder osmóticamente a este insulto.

El predominio de un tipo de mecanismo de lesión sobre el otro depende de los siguientes parámetros: la velocidad de enfriamiento, la temperatura final, el tiempo que se mantiene a la temperatura mínima y la velocidad de descongelación. Sin embargo, la temperatura final aparece como el parámetro más predominante de la crioablación. Se ha demostrado que la “temperatura letal” en la que ocurre la destrucción completa de la célula o el tejido es altamente dependiente del tipo de célula; Se espera que el tejido renal normal sufra daños irreversibles a temperaturas inferiores a $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$, pero el cáncer renal es más crio-resistente con una temperatura letal de $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ Además, la crioablación conduce a lesiones de la microvasculatura, debido al daño de la pared del vaso por distensión y congestión por la deshidratación de las células circundantes.

En el contexto clínico de la CA guiada por imágenes, la “bola de hielo” es visible en todas las modalidades. Sin embargo, es importante tener en cuenta que la bola de hielo no corresponde a la zona de temperatura letal, ya que la temperatura en la isoterma de la bola de hielo es de $0,5^{\circ}\text{C}$. Según un estudio experimental realizado por Georgiades et al. realizada en riñón porcino sin cáncer renal, la distancia entre la isoterma visible y la isoterma letal no discernible fue de $0,75 \pm 0,44$ mm. Por lo tanto, se sugiere que el margen de la “bola de hielo” debe extenderse al menos 6 mm más allá de la lesión objetivo. Este y otros estudios confirmaron que no existe un efecto de “bomba de calor” alrededor de los vasos sanguíneos, dentro de la región crioablacionada.

Cada aplicador tiene un mínimo de 17G y puede controlarse individualmente. El objetivo del operador es construir una isoterma terapéutica tridimensional que cubra la lesión objetivo. El tratamiento se divide en ciclos de congelación y descongelación. Por lo general, se requieren dos ciclos de congelación-descongelación de 10-15 minutos de congelación y 8-10 minutos de descongelación. La temperatura de descongelación suele ser de unos 42°C . Todo este procedimiento se realiza con el soporte del servicio de anestesia y en la sala de TAC, donde se utiliza las imágenes aportadas por esta técnica y muy a menudo también, bajo soporte ecográfico para el abordaje de la primera criosonda.

5.6. SEGUIMIENTO

Después del primer tratamiento los pacientes son seguidos según el protocolo con controles de TAC. En estos casos se estudia el estado de la lesión y se pone especial énfasis en la valoración de cómo se comporta la lesión después de la administración de contraste endovenoso, ya que esto nos permita evaluar si existe actividad tumoral o si el tratamiento fue completo. Los estudios de TAC en el seguimiento nos permiten también advertir nuevas lesiones en el caso de que éstas existen. También nos permite diagnosticar otra patología incidental que pueda presentar el paciente en el estudio.

Los controles por imagen se realizan mediante TAC, el primero a los 3 meses, el segundo a los 6 meses, el tercer control a los 12 meses, el cuarto control a los 36 meses, el quinto control a los 48 meses y el último control a los 60 meses. Durante estos controles se valora si la lesión ha sido completamente ablacionada o si persiste lesión

viable. Establecemos qué la ablación ha sido completa si no existe captación de contraste en la lesión tratada. Y consideraremos la posibilidad de recidiva tumoral o de tratamiento incompleto, situaciones ambas en la mayoría de los casos no distinguibles, cuando persista captación de contraste en el área tratada.

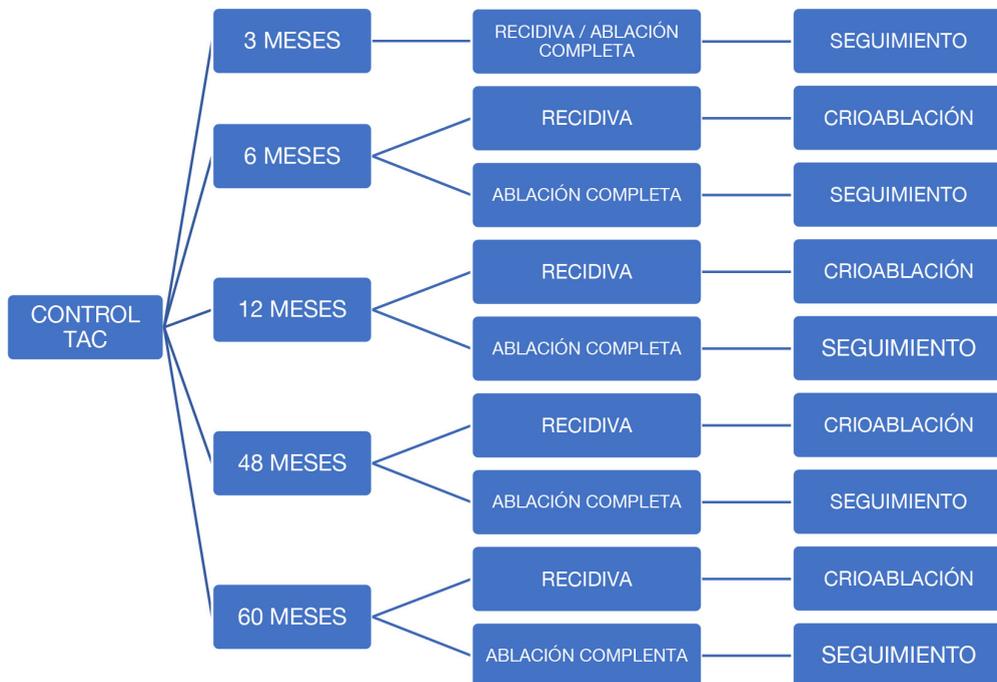


Figura 29. Cronograma de seguimiento y la pauta de actuación en función de los hallazgos encontrados en el TC.

Aunque el primer control de TAC después del tratamiento se realiza a los 3 meses en este periodo de tiempo pueden persistir cambios inflamatorios relacionados con el tratamiento, por lo que en los casos que exista captación de contraste sospechosa en el primer control, y atendiendo al lento crecimiento de este tipo de lesiones, parece prudente no tomar la decisión de repetir el tratamiento ablativo hasta evaluar el resultado del segundo control a los 6 meses. En la mayoría de los casos esas captaciones de contraste o áreas de hiper densidad sospechosa ya no se identifican pasado este tiempo.

Tal y como se muestra en el algoritmo número 2, en todos los controles posteriores al tratamiento se evalúa si existe tumor viable o por lo contrario toda la lesión ha sido

correctamente tratada. Si en cualquiera de los controles (excepción del primero) se debería plantear el retratar la lesión en estudio.

5.7. TAMAÑO DE LA MUESTRA

En este estudio no se realizó un cálculo del tamaño de la muestra, si no que se incluyeron se todos los casos de CA desde el año 2009 hasta el año 2019.

5.8. MÉTODO PARA LA OBTENCIÓN DE DATOS

Se obtuvieron los datos a través de la revisión de historias clínicas de los pacientes a los que se habían realizado una CA en la Fundació Puigvert. Los datos se obtuvieron de los informes radiológicos, laboratorio, anatomía patológica y hoja quirúrgica.

5.9. ANALISIS ESTADISTICO

En primer término, se ha realizado una depuración de la base de datos, identificando en cada variable los datos anómalos. Todas las variables del estudio se han tabulado en una base de datos sólo accesible a los investigadores del estudio. El análisis se ha realizado a nivel de paciente y de tumor.

5.9.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO

Se han descrito las características sociodemográficas, clínicas y otras variables de interés de los pacientes incluidos en el estudio. Se han calculado la media y desviación típica y otras medidas de centralización, en el caso de las variables cuantitativas. Además, se ha evaluado si siguen una distribución normal mediante el test de Kolmogorov Smirnov. En el caso de las variables categóricas se han calculado las frecuencias válidas.

5.9.2. ANÁLISIS PROSPECTIVO

Se ha analizado la evolución de los pacientes y tumores sometidos a crioterapia. En el caso de las variables de tipo cuantitativo se ha realizado el test T Student para datos

relacionados (test de Wilcoxon en caso de no asumirla normalidad). Para las variables de tipo categórico se utilizará el test de Mc Nemar.

En el caso de las variables oncológicas como recurrencia, progresión, mortalidad cáncer específica y mortalidad general se han construido curvas de Kaplan Meier.

5.9.3. COMPARACIÓN ENTRE COHORTES

La cohorte de pacientes incluida en este trabajo se ha comparado con una cohorte de pacientes externa sometida a nefrectomías parciales. Esta cohorte externa se obtiene del registro de los pacientes tratados en la Fundació Puigvert, mediante nefrectomía parcial, siendo todos los pacientes incluidos en esta, tratados en el mismo centro, por la misma unidad de cirugía uro-oncológica.

Las diferencias en el caso de las variables cualitativas se han analizado a partir del test de Chi Cuadrado o test de Fisher (si en algún caso la frecuencia observada era <5). En el caso de las variables ordinales se ha determinado la tendencia lineal a través de coeficiente Tau-c de Kendall. Las variables cuantitativas se han comparado mediante el test T de Student (<2 categorías) y el análisis de varianza ANOVA (en el caso de las variables > 2 categorías), test de tendencia lineal y test de múltiples comparaciones (Scheffé). La relación lineal entre las variables cuantitativas se ha realizado a través del test de correlación de Pearson o test de Spearman.

Además, se han comparado las variables recurrencia, progresión, mortalidad cáncer específica y mortalidad general mediante construido curvas de Kaplan Meier y el test de log rango.

Finalmente, con el objetivo de hacer que ambas cohortes fueran comparables en cuanto a variables sociodemográficas y clínicas se realizó un análisis utilizando la metodología del Propensity Score (PS).

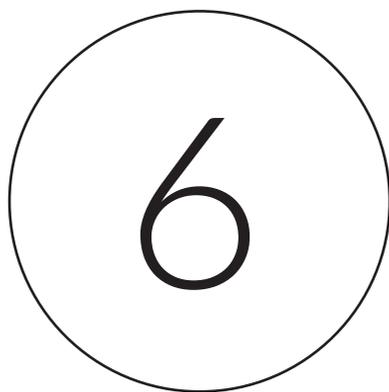
PS (puntuación de propensión) (124) (125) se utilizó para obtener un equilibrio entre los pacientes en el grupo de crioablación y nefrectomía. Para hacer coincidir las dos cohortes, utilizamos una coincidencia de vecinos más cercanos de 1:1, sin reemplazo

dentro de un ancho de tolerancia de coincidencia de 0,02. La tolerancia se expresa como una proporción del PS, por lo que una tolerancia de 0,02 significa que se permite una diferencia de 0,02 en el PS total; cuanto menor sea el valor, menos nefrectomías podrían coincidir, pero más precisa será la coincidencia. Las variables se eligieron para su inclusión en el cálculo de PS de acuerdo con los métodos de Brookhart et al. (126) e incluyeron variables asociadas con el grupo de crioablación y el resultado (Edad, sexo, ASA, monoReno, puntuación total de PADUA, puntuación total de RENAL, tamaño del tumor). Después del emparejamiento, se evaluó una comparabilidad adecuada en las covariables entre el grupo de crioablación y nefrectomía utilizando el enfoque de diferencia estandarizada (DE) [4. El desequilibrio se definió como una DE >20% (0,2). Se demostró un ajuste adecuado del modelo con la calibración del PS mediante un modelo logístico que incluye covariables (bondad de ajuste, $p = 0,99$).

Para todos los test se ha determinado una diferencia significativa a partir de un valor $p < 0,05$. Se utilizará el paquete estadístico R Studio (V2.5.1)

5.10. ASPECTOS ÉTICOS

De acuerdo con la ley orgánica 3/2018 de 5 de diciembre de protección de datos personales y garantía de los derechos digitales disposición adicional decimoséptima "Tratamientos de datos de salud", se ha contactado con todos los pacientes y se les ha solicitado el consentimiento para su inclusión en el estudio. El estudio ha sido aprobado por el comité de ética de la Fundació Puigvert de Barcelona, el documento puede consultarse en el anexo de este trabajo, y se ha realizado de acuerdo con los principios de la declaración de Helsinki y la normativa vigente.



RESULTADOS

RESULTADOS

Entre el 23 de febrero de 2009 y el 17 de octubre de 2019 se estudian 90 pacientes y 101 tumores que habían sido atendidos y tratados en la Fundació Puigvert de Barcelona con diagnóstico de masa renal de pequeño tamaño y se les había practicado terapia crioablative de forma percutánea guiada por imagen.

6.1. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES

La edad media de los pacientes era de 68 años (11.5). El 77.8% (n=77) tenían más de 60 años y el 74.4% (n=67) eran hombres. Según el sistema de clasificación del estado físico de la Sociedad Estadounidense de Anestesiólogos (ASA) para predicción del riesgo quirúrgico: 7 pacientes (7.78%) eran ASA 1, 29 (32.33%) eran ASA 2, 45 (50%) eran ASA 3 y 9 (10%) eran ASA 4. Del total de los pacientes, 5 (5.6%) eran pacientes monorrenos. Atendiendo al índice de comorbilidad de Charlson, que es sistema de evaluación de la esperanza de vida a los diez años, en dependencia de la edad en que se evalúa, y de las comorbilidades de los pacientes, la puntuación media de los pacientes fue de 8.43 (1.55). Y la media del índice de masa corporal (IMC), en aquellos pacientes en que este dato pudo recogerse, fue de 29.08 (1,55). Los pacientes presentaron una tasa de filtrado glomerular pre-tratamiento de 64.51 (21.15) y unos valores de creatinina pre-tratamiento fue de 109.91 (60.84) $\mu\text{mol/L}$.

Tabla 1 Características de los pacientes sometidos a crioterapia renal

	n (%)	Media (DE)	Mediana (Q1 -Q3)
Edad (años)	90	68.08 (11.15)	71 (62 - 76)
< 60	20 (22.20)		
> 60	70 (77.80)		
Sexo			
Hombre	67 (74.40)		
Mujer	23 (25.60)		
ASA			
1	7 (7.78%)		
2	29 (32.22%)		
3	45 (50%)		
4	9 (10%)		
Monorreno			
Sí	5 (5.60)		
No	85 (94.40)		
Índice Charlson de comorbilidad	90	8.43 (1.55)	8 (7 - 9)
IMC	8 (8.89)	29.08 (5.20)	27.45 (25.1 - 33.25)
Filtrado glomerular (ml/min/m ²)			
Pre-tratamiento		64.51 (21.15)	63.50 (51 - 81.50)
Creatinina (µmol/L)			
Pre-tratamiento		109.91 (60.84)	99 (78 - 120)
Número de tumores tratados/ pacientes	1.12		
Tamaño tumor (cm)	101	3.51 (5.31)	2.5 (1.80 - 3.20)

6.2. CARACTERÍSTICAS DE LOS TUMORES

De los 101 tumores tratados, 46 (45.5%) se encontraban en el riñón derecho y 54 (52.2%) en el riñón izquierdo, mientras que 2 de los tumores se trataron sobre injerto renal. El número de tumores tratados por pacientes fue de 1.12 y la media del tamaño de estos tumores fue de 3.51 cm (DE 5.31)

Tuvieron un tamaño menor a 4 cm un total de 90 tumores (89.1%) , mientras que 10 (9.9%) estuvieron en el rango entre los 4 y los 7 cm, superando solo 1 caso los 7 cm.

Del total de los 101 tumores tratados, se realizó biopsia a 71 de ellos (70.3%) y 41 de los tumores (40.6%) que se biopsiaron fueron positivos para malignidad.

La media (DE) del PADUA score fue de 8.65 (1.37) y la mediana (RIC) de 9 (8;9). Un total de 18 (17.8%), presentaron una puntuación de riesgo bajo (PADUA score de 6-7 puntos), 58 (57.4%) puntuación de riesgo moderado (PADUA score de 8-9 puntos) y 25 (24.8%) de riesgo alto (PADUA score de 10-13 puntos).

La media (DE) del RENAL score fue de 7.35 (1.5) y la mediana (RIC) de 7 (6;8). Un total de 38 (39.2%), presentaron una puntuación de riesgo bajo (RENAL score de 4-6 puntos), 47 (48.5%) puntuación de riesgo moderado (RENAL score de 7-9 puntos) y 12 (12.4%) de riesgo alto (PADUA score de 10-12 puntos).

La valoración del componente exofítico del tumor (esta clasificación es simétrica en RENAL y PADUA) 36 tumores (35.6%) tenían un componente exofítico mayor al 50%, 52 (51,5%) menor al 50%, y un total de 13 (12.9%) fueron tumores completamente endofíticos

En cuanto a los criterios RENAL score, 94 de los tumores se localizaban la región posterior del riñón (93.1%) siendo solo 7 (6.9%) los tumores tratados en región anterior. Siguiendo a los criterios PADUA score, 95 (94.1%) de los tumores no estaban en contacto con el sistema colector, mientras que 6 (5.9%) tumores si mantenían contacto con el sistema colector.

Se realizó biopsia renal intraprocedimiento en 70 de los tumores (69.8%) y de éstos, el dictamen anatomopatológico fue de malignidad en 40 (39.9%). En 10 de los casos (13.3%) el resultado fue de parénquima sano y en 1 (1.3%) la muestra fue insuficiente para el diagnóstico, y en 13 (18.6%) el resultado fue Oncocitoma. De entre los resultados positivos para malignidad, 3 (7.5%) fueron tumores cromóforos, 21 (52.5%) carcinoma de células claras y 16 (40%) tumores papilares.

Tabla 2 Características de los tumores sometidos a crioterapia renal

CARACTERÍSTICAS DE LAS LESIONES	Total lesiones (n=101)	Lesiones con biopsia renal (n=70)	Lesiones con biopsia renal positiva para malignidad (N=40)
Dimensiones del tumor (mm)			
Media (SD)	3.51 (5.31)	3.36 (4.06)	3.37 (4.41)
Mediana (Q1; Q3)	2.5 (1.8; 3.2)	2.7 (2; 3.4)	2.5 (2; 3.65)
Localización			
Anterior	7 (6.9%)	3 (4.2%)	2 (5%)
Posterior	94 (93.1%)	68 (95.8%)	38 (95%)
Lateralidad			
Riñón Derecho	46 (45.5%)	28 (39.4%)	16 (40%)
Riñón Izquierdo	53 (52.5%)	41 (57.7%)	23 (57.5%)
Riñón Trasplantado	2 (2%)	2 (2.8%)	1 (2.5%)
Otras consideraciones			
Lesión endofítica	13 (2.9%)	10 (14.1%)	7 (17.5%)
Lesión exofítica menor al 50%	52 (51.5%)	43 (60.6%)	21 (52.5%)
Lesión exofítica mayor al 50%	36 (35.6%)	18 (25.4%)	12 (30%)
Contacto con sistema colector	6 (5.9%)	5 (7%)	4 (10%)
Padua SCORE			
Media (DE)	8.65 (1.37)	8.89 (1.4)	8.8 (1.29)
Mediana (Q1;Q3)	9 (8; 9)	9 (8; 10)	9 (8; 10)
Riesgo			
Bajo (6-7)	18 (17.8%)	10 (14.1%)	6 (15%)
Moderado (8-9)	58 (57.4%)	40 (56.3%)	23 (57.5%)
Alto (10-13)	25 (24.8%)	21 (29.6%)	11 (27.5%)
Renal SCORE			
Media (DE)	7.35 (1.5)	7.6 (1.55)	7.57 (1.62)
Mediana (Q1;Q3)	7 (6; 8)	7 (6; 8)	7 (6; 9)
Riesgo			
Bajo (4-6)	38 (39.2%)	22 (31.4%)	13 (32.5%)
Moderado (7-9)	47 (48.5%)	37 (52.9%)	21 (52.5%)
Alto(10-12)	12 (12.4%)	11 (15.7%)	6 (15%)

Tabla 3 Características histológicas de los tumores biopsiados sometidos a crioterapia renal

BIOPSIA RENAL/ HISTOLOGIA	Lesiones con biopsia renal (n=70)	Lesiones con biopsia renal positiva para malignidad (N=40)
Muestra insuficiente	1 (1.4%)	-
Parénquima sano	10 (14.3%)	-
Tumor cromóforo	3 (4.3%)	3 (7.5%)
Tumor de células claras	27 (38.6%)	21 (52.5%)
Oncocitoma	13 (18.6%)	-
Tumor papilar	16 (22.9%)	16 (40%)

Tabla 4 Características de los tumores renales tratados. PADUA score y Renal Score.

PADUA score		RENAL score	
	n (%)		n (%)
Lateralidad Derecha Izquierda Injerto renal	101 46 (45.5) 53 (52.5) 2 (2)	Lateralidad Derecha Izquierda Injerto renal	101 46 (45.50) 53 (52.50) 2 (2)
PADUA polar Superior Medio Inferior	25 (24.8) 44 (43.6) 32 (31.7)	RENAL Anterior/ posterior Anterior Posterior	7 (6.90) 94 (93.10)
PADUA lat. Lateral Medial	48 (47.5) 53 (52.5)		
PADUA afectación seno Sí No	9 (8.9) 92 (91.1)	RENAL Distancia al seno renal (mm) ≥ 7 4- 7 < 4	89 (88.12) 6 (5.94) 6 (5.94)
PADUA contacto sistema colector Sí No	6 (5.9) 95 (94.1)	RENAL Localización Polar < 50 % cruza líneas polares > 50 % cruza líneas polares	66 (65.35) 15 (14.85) 20 (19.80)
PADUA componente exofítico ≥ 50% < 50% Endofítico	36 (35.6) 52 (51.5) 13 (12.9)	RENAL Exofítico ≥ 50 % < 50 % Endofítico	36 (35.60) 52 (51.50) 13 (12.90)
PADUA tamaño (cm) ≤ 4 4 - 7 > 7	90 (89.1) 10 (9.9) 1 (1)	RENAL Diámetro máximo (cm) ≤ 4 4.1- 6.9 ≥ 7	90 (89.10) 10 (9.90) 1 (1)
PADUA total score 6 - 7 8 - 9 10 - 13	18 (17.8) 58 (57.4) 25 (24.8)	RENAL total score 4 - 6 7 - 9 10 - 12	40 (39.60) 49 (48.52) 12 (11.88)

6.3. CARACTERÍSTICAS DEL PROCEDIMIENTO

El tipo de criosondas fue variando al largo de los años, en esta evolución se usaron 29 (28.71) criosondas tipo IceEDGE, 37 criosondas tipo IceRod, 27 (36.63) criosondas tipo IceSphere en 6 (26.73) casos se usaron una combinación de criosondas tipo IceEDGE y IceRod (5.94) y en 2 (1.98) procedimientos la combinación de criosondas fue del tipo IceSphere y IceRod.

El tiempo de ocupación de sala por procedimiento fue de menos de 60 minutos en 4 de los procedimientos, de entre 60 y 90 minutos en 56 de los procedimientos, de entre 90 y 120 minutos en 34 de los procedimientos, y de más de 120 minutos en 6 de los procedimientos. Y en el 99 (99%) de las CAs existió un éxito técnico inmediato al procedimiento.

La media de los días de ingreso hospitalario para la realización del procedimiento fue de 2.27 (1.34) y la mediana 2 (2;2)

Tabla 5 Características del procedimiento intervencionista.

CARACTERÍSTICAS DEL PROCEDIMIENTO	n (%)
Tipo de criosonda	
IceEDGE™	29 (28.71)
IceRod™	37 (36.63)
IceSphere™	27 (26.73)
IceEDGE™ + IceRod™	6 (5.94)
IceSphere™ + IceRod™	2 (1.98)
Complicaciones (Clavien - Dindo)	
Ninguna complicación	89 (88.12)
Clavien - Dindo categoría tipo I	9 (8.91)
Clavien - Dindo categoría tipo II	2 (1.98)
Clavien - Dindo categoría tipo III	1 (0.99)
Clavien - Dindo categoría tipo IV	0 (0)
Tiempo de sala por procedimiento	
Entre 1-60 minutos	4
Entre 60-90 minutos	56
Entre 90-120 minutos	34
Mas de 120 minutos	6
Éxito técnico inmediato al procedimiento	
Si	99 (99%)
No	1 (1%)
Días de ingreso hospitalario	
Mean (SD)	2.27 (1.34)
Media (Q1; Q3)	2 (2; 2)

6.4. CARACTERÍSTICAS DE LAS COMPLICACIONES DEL PROCEDIMIENTO

Se ha utilizado la clasificación de Clavien-Dindo, que es la empleada para unificar los criterios de las complicaciones de un procedimiento. Del total de procedimientos, 89 se sucedieron sin ninguna complicación, sin embargo, se registró algún tipo de complicación en 12 de ellos. 9 (7.5%) de las complicaciones fue de categoría I, 2 (16.7%) de categoría II, 1 (8.3%) de categoría IIIa. No se registraron complicaciones tipo IIIb, IV ni V en ninguno de los procedimientos.

En el análisis de los 12 pacientes en que se registró algún tipo de complicación encontramos que 3 (25%) pacientes tenían 7 puntos en la escala de Charlson, otros 3 (25%) tenían 8 puntos, 4(33.3%), 1 (8.3%) 9 puntos y también y 1 (8.3%) 11 puntos.

En el RENAL score tenían riesgo bajo 8 (66.7%), 3 (25%) riesgo moderado y 1 (8.3%) riesgo alto de sufrir complicaciones. En el PADUA score 3 (25%) tenían riesgo bajo, 7 (58.3%) riesgo moderado y 2 (16.7%) riesgo alto de sufrir complicaciones. El grado exofítico de los tumores fue mayor al 50% en 5 (41.7%) pacientes, menor al 50% en 3 (25%) pacientes y totalmente endofítico en 4 (33.3%).

Tabla 6 Características del tipo de complicaciones.

	n (%)	Descripción de la complicación
Clavien Dindo I	9 (8.91)	8 Hematomas subcapsulares 1 Quemadura cutánea en paciente con trasplante renal
Clavien Dindo II	2 (1.98)	2 Hematomas subcapsulares con extensión retroperitoneal
Clavien Dindo IIIa	1 (0.99)	1 Sangrado renal embolizado sin anestesia general
Clavien Dindo IV y V	0 (0)	

6.5. ANALISIS PODER PREDICTIVO DE PADUA - RENAL SCORE PARA COMPLICACIONES

En este caso, la variable puntuación Clavien-Dindo se recodificó en una variable de tipo dicotómica (0: No complicaciones; 1-4: complicaciones). A continuación, se analizó el poder predictivo de ambas escalas para presencia de complicaciones mediante el análisis del área bajo la curva (*area under de curve*, AUC) y la curva ROC

En el caso de PADUA, se observa un moderado poder predictivo (AUC=0.58). En la misma línea se observa moderado poder predictivo al utilizar el RENAL (AUC=0.63)

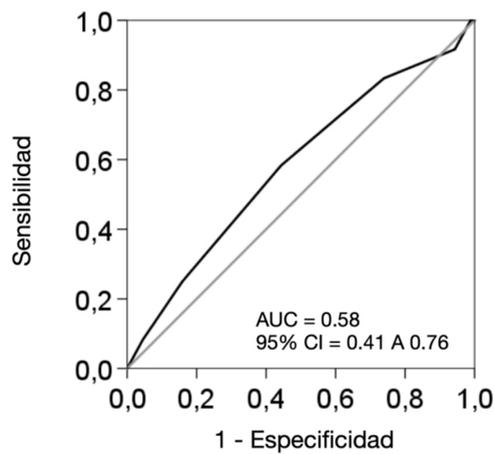


Figura 30. Curva ROC de PADUA para presencia de complicaciones (Clasificación Clavien-Dindo)

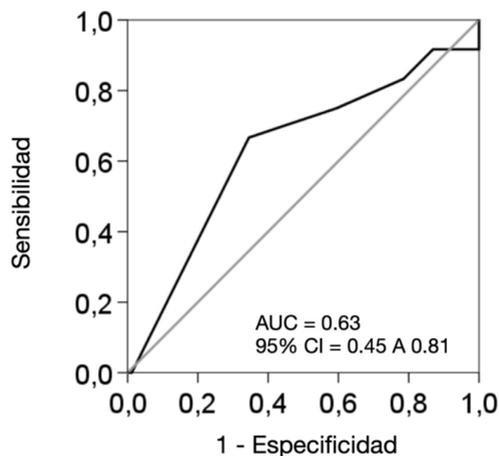


Figura 31. Curva ROC de RENAL para presencia de complicaciones (Clasificación Clavien-Dindo)

Tabla 7 Variables en los pacientes que sufrieron algún tipo de complicación

		media + SD (min - max)
Edad (años)	n 12	67.67 ± 10.97 (46 - 83)
Índice de comorbilidad de Charlson		
7	3 (25.0)	
8	3 (25.0)	
9	4 (33.3)	
10	0	
11	1 (8.3)	
12	1 (8.3)	
RENAL score		
Bajo (4 - 6)	8 (66.7)	
Moderado (7 - 9)	3 (25.0)	
Alto (10 - 12)	1 (8.3)	
PADUA score		
Bajo (6 - 7)	3 (25.0)	
Moderado (8 - 9)	7 (58.3)	
Alto (10 - 13)	2 (16.7)	
Componente exofítico		
> 50%	5 (41.7)	
< 50%	3 (25.0)	
Endofítico	4 (33.3)	
Clavien Dindo		
1	9 (75.0)	
2	2 (16.7)	
3	1 (8.3)	
4	0	
Creatinina preCA	12 (100)	130.42 + 122.82 (56 - 500)
FG preCA (ml/min/m2)	12 (100)	61.33 + 27.27 (7 - 96)
Creatinina 6 meses postCA (µmol/L)	11 (91.67)	98.36 + 37.8 (56 - 157)
FG 6 meses postCA	11 (91.67)	64.36 + 21.47 (35 - 97)
Exitus		
Si	2 (16.7)	
No	10 (83.3)	

6.6. CARACTERÍSTICAS DEL SEGUIMIENTO

Se detectó recidiva de la lesión en 18 (17.82%) de los tumores, las cuales se retrataron 16 (15.8%). De las 18 recidivas detectadas, 6 (5.94%) se trataron nuevamente con una segunda sesión de crioterapia, mientras que las restantes, 10 (9.9%) fueron tratadas quirúrgicamente mediante nefrectomía. Y 2 (1.98%) de ellas no fueron tratadas.

Los pacientes presentaron una tasa de filtrado glomerular pre-tratamiento de 64.51 ml/min/m² (21.15), se observa una tasa a los 6 meses post-tratamiento similar de 65.56 ml/min/m² (21.38) ($p=0.790$) y de 65.36 ml/min/m² (23.76) al cabo de 12 meses del tratamiento ($p=0.521$).

Los pacientes presentaron unos valores de creatinina pre-tratamiento de 109.91 $\mu\text{mol/L}$ (60.83), se observan unos valores de creatinina a los 6 meses post-tratamiento de 109 $\mu\text{mol/L}$ (47.43) ($p=0.804$) y de 110 $\mu\text{mol/L}$ (60.46) al cabo de 12 meses del tratamiento ($p=0.794$).

Existió una disminución media (DE) de la creatinina 3.03 $\mu\text{mol/L}$ (27.51) a los 6 meses y esta descendió durante los 12 primeros meses una media de 2.57 $\mu\text{mol/L}$ (32.81).

Los pacientes tratados presentaron de media de seguimiento de 49.21 meses (25.46), presentaron una tasa de muerte cáncer-específica de (2.2%) y una tasa de muerte por cualquier otra causa del 18.8%. El tiempo medio desde el tratamiento al éxitus fue de 45.05 meses (31.63).

El seguimiento se realizó mediante TAC con el objetivo de valorar la existencia de realce en la zona tratada. En el TC a los 3 meses se detectó captación de contraste (realce) en el área tratada en 22 (17.82%) pacientes, en el segundo estudio de imagen realizado a los 6 meses la captación se detectó en 18 (7.92%) de los pacientes. En ningún control posterior, de los realizados a los 12, 24, 36 y 48 meses se detectó captación de contraste.

Tabla 8 Características del seguimiento de los sometidos a crioterapia renal

	n (%)	Media (DE)	Mediana (Q1 -Q3)	P valor
Tiempo de ingreso (días)	101 (100)	2.23 (1.27)	2 (2 - 2)	
Recidivas	18 (17.82)			
Tratadas	16 (15.84)			
No tratadas	2 (1.98)			
Tiempo hasta recidiva (meses)	3			
Tratamiento recidiva				
Crioterapia	6 (5.94)			
Nefrectomía	10 (9.90)			
Filtrado glomerular (ml/min/m ²)				
Pre-tratamiento	88 (97.78)	64.51 (21.15)	63.50 (51 - 81.50)	
6 meses post-tratamiento	78 (86.67)	65.56 (21.38)	71 (51 - 84)	0.790 ¹
12 meses post-tratamiento	81 (90)	65.36 (23.76)	64 (44 - 85)	0.521 ²
Creatinina (µmol/L)				
Pre-tratamiento	89 (98.89)	109.91 (60.84)	99 (78 - 120)	
6 meses post-tratamiento	78 (86.67)	102.69 (47.43)	91 (74 - 121)	0.804 ¹
12 meses post-tratamiento	80 (88.89)	110.3 (60.46)	99 (76 - 133.5)	0.794 ²
Tiempo de seguimiento total (meses)	81	49.21 (25.46)	45 (32 - 58)	
Muerte cáncer-específica	2 (1,98)			
Muerte por cualquier otra causa	17 (18.89)			
Tiempo del tratamiento al éxitus (meses)	19 (21.11)	45.05 (31.63)	42 (17 - 60)	

1 test de wilcoxon para datos relacionados 6 meses vs. Basal

2 test de wilcoxon para datos relacionados 12 meses vs. basal

Tabla 9 Incremento de la Creatinina en los primeros 12 meses post tratamiento

	CAMBIOS PRIMEROS 6 MESES	CAMBIOS PRIMEROS 12 MESES
Creatinina ($\mu\text{mol/L}$)		
Mean (SD)	-3.03 (27.51)	2.57 (32.81)
Media (Q1; Q3)	0 (-12, 8)	-1.5 (-10; 9.5)
P-value	0.804	0.794
Filtrado glomerular (ml/ min/m²)		
Mean (SD)	1.87 (15)	0.74 (16.91)
Media (Q1; Q3)	0	0 (-9; 7)
P-value	0.790	0.521

Tabla 10 Valoración del realce durante el seguimiento.

	n=101 (%)	n=101 (%)	n=91 (%)	n=91 (%)	n=91 (%)	n=91 (%)	n=91 (%)
	3 meses	6 meses	12 meses	24 meses	18 meses	36 meses	48 meses
Realce							
Si	22 (21.78)	18 (17,8)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
No	79 (78.22)	83 (82.1)	91 (100%)	91 (100%)	91 (100%)	91 (100%)	91(100%)

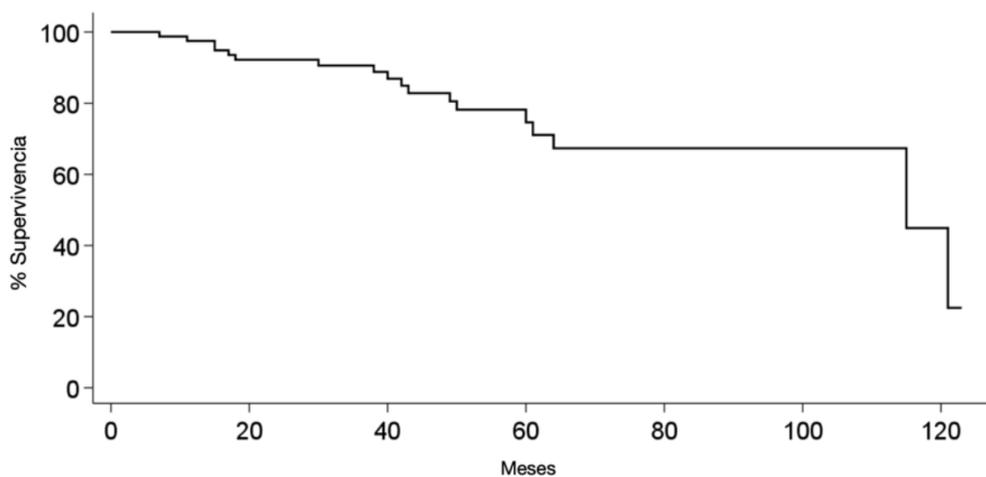


Figura 32 . Exitus. Curva de Kaplan-Meier. Total pacientes CA

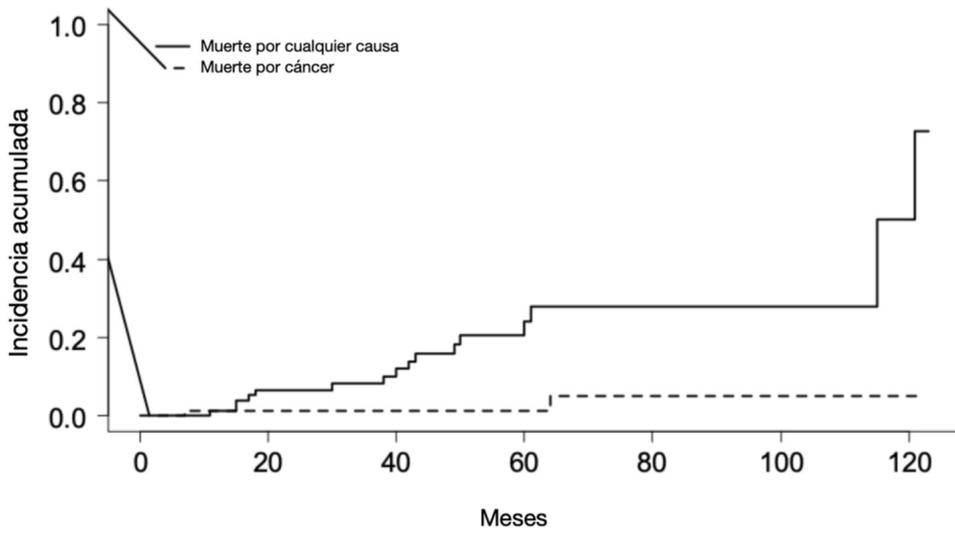


Figura 33. Exitus cáncer y exitus causa distinta a cáncer. Curva de incidencia acumulada CA

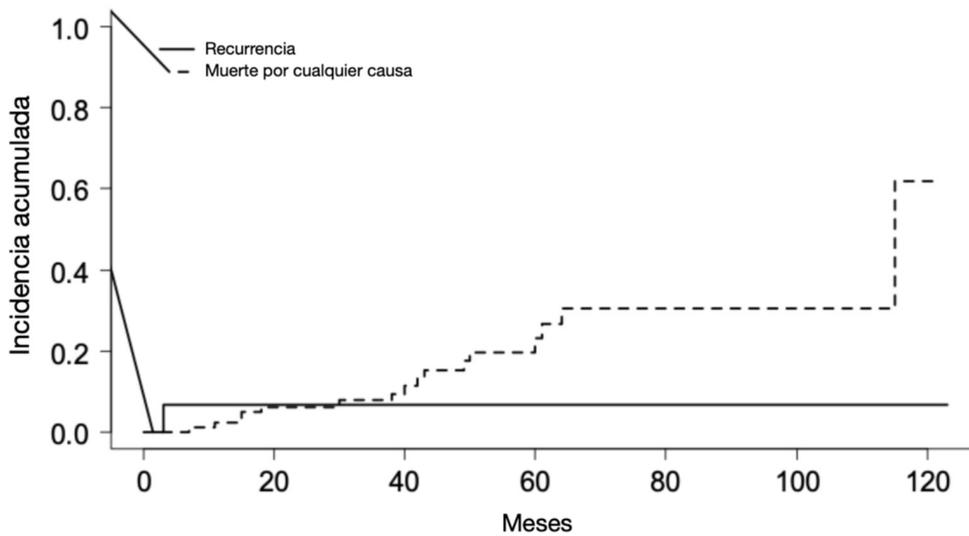


Figura 34. Recurrencia y éxitus. Curva de incidencia acumulada CA

6.7. RESULTADOS CRIOABLACIÓN vs NEFRECTOMÍA PARCIAL

Los resultados en el análisis comparativo entre las cohortes de los pacientes tratados mediante CA y la cohorte de los pacientes tratados mediante NP presentan valores muy heterogéneos, existiendo un sesgo de selección que no permite una correcta comparación de los resultados entre ambos grupos. Existen diferencias en casi todas las variables, siendo una de las más evidentes la que hace referencia al Índice de comorbilidad Charlson, con una media de 8.43 (1.55) en la cohorte de los pacientes tratados con CA, y de 3.16 (1.54) en la cohorte de los pacientes tratados con NP ($p < 0.001$).

Tabla 11 Resultados globales CA vs NP previos al pareamiento por puntaje de propensión

		CA	NP	P-valor	
Edad (años)	n	90	133		
	Media (DE)	68.08 (11.15)	62.04 (10.53)	<0.001	
	Mediana (Q1; Q3)	71 (62; 76)	61 (55; 70)		
	n (%)				
	<60	20 (22.2%)	51 (38.3%)	0.011	
	≥60	70 (77.8%)	82 (61.7%)		
Tiempo de ingreso hospitalario (días)	n	84	127	<0.001	
	Media (DE)	2.27 (1.34)	4.72 (1.99)		
	Mediana (Q1; Q3)	2 (2; 2)	4 (4; 5)		
ASA					
	1	n (%)	0 (0%)	10 (6.7%)	0,207
	2	n (%)	11 (47.8%)	8 (58.7%)	
	3	n (%)	12 (52.2%)	49 (32.7%)	
	4	n (%)	0 (0%)	3 (2%)	
Índice de comorbilidad Charlson	n	89	99	<0.001	
	Media (DE)	8.43 (1.55)	3.16 (1.54)		
	Mediana (Q1; Q3)	8 (7; 9)	3 (2; 4)		
Monorreno	No	94 (93.1%)	140 (92.1%)	0.776	
	Si	7 (6.9%)	12 (7.9%)		

Filtrado glomerular (ml/min/m²)				
Pre-tratamiento	n Media (DE) Mediana (Q1; Q3)	88 64.51 (21.15) 63.5 (51; 81.5)	116 75.85 (20.48) 79 (60; 90.5)	<0.001
6 meses post-tratamiento	n Media (DE) Mediana (Q1; Q3)	78 66.56 (22.38) 71 (51; 84)	69 72.52 (17.94) 77 (58; 88)	0.065
Creatinina (μmol/L)				
Pre-tratamiento	n Media (DE) Mediana (Q1; Q3)	89 109.91 (60.84) 99 (78; 120)	133 100.73 (37.68) 94 (81; 114)	0.634
6 meses post-tratamiento	n Media (DE) Mediana (Q1; Q3)	78 102.69 (47.43) 91 (74; 121)	72 106.61 (39.35) 93.88 (84.84; 122)	0.180
Muerte				
Cáncer-específica	n (%)	2 (2.2%)	0 (0%)	<0.001
Por cualquier otra causa	n (%)	16 (17.8%)	1 (0.8%)	

6.8. RESULTADOS PROPENSITY SCORE CRIOABLACIÓN vs NEFRECTOMÍA PARCIAL

PS (puntuación de propensión) se utilizó para obtener un equilibrio entre los pacientes en el grupo de crioablación y nefrectomía.

Para hacer coincidir las dos cohortes, utilizamos una coincidencia de vecinos más cercanos de 1:1, sin reemplazo dentro de un ancho de tolerancia de coincidencia de 0,02.

La tolerancia se expresa como una proporción del PS, por lo que una tolerancia de 0,02 significa que se permite una diferencia de 0,02 en el PS total; cuanto menor sea el valor, menos nefrectomías podrían coincidir, pero más precisa será la coincidencia.

Las variables se eligieron para su inclusión en el cálculo de PS de acuerdo con los métodos de Brookhart et al. e incluyeron variables asociadas con el grupo de crioablación y el resultado (Edad, sexo, ASA, monorreno, puntaje total de PADUA, puntaje total RENAL, tamaño del tumor). Después del emparejamiento, se evaluó una comparabilidad adecuada en las covariables entre el grupo de crioablación y nefrectomía utilizando

el enfoque de diferencia estandarizada (DE). El desequilibrio se definió como una DE >20% (0,2). Se demostró un ajuste adecuado del modelo con la calibración del PS mediante un modelo logístico que incluye covariables (bondad de ajuste ($p = 0,99$).

En el grupo de los pacientes tratados mediante CA encontramos una edad media de 66.84 (11.14) y de 64.72 (9.66) en el grupo de los pacientes tratados mediante NP ($p = 0.181$)

La variable Sexo está repartida en el grupo CA con 49 (84.4%) hombres y 9 (15.5%) mujeres, mientras que en el grupo NP encontramos 46 (79.3%) hombres y 12 (20.6%) mujeres ($p = 0.469$).

Según el sistema de clasificación del estado físico de la Sociedad Estadounidense de Anestesiólogos (ASA) para predicción del riesgo quirúrgico en el grupo CA encontramos 2 (3.4%) pacientes ASA 1, 34 (58.6%) pacientes ASA 2, 18 (31%) pacientes ASA 3 y 4 (6.9%) pacientes ASA 4. Mientras que en el grupo NP encontramos 1 (1.7%) pacientes ASA 1, 33 (56.9%) pacientes ASA2, 23 (39.6%) pacientes ASA 3 y 1 (1.7%) pacientes ASA 4 ($p = 0.430$).

Encontramos 2 (3.4%) pacientes monorrenos en el grupo CA y 3 (5.1%) en el grupo NP. La mediana del índice de comorbilidad de Charlson es de 8 (7-9) en el grupo CA y de 3 (2-4) en el grupo NP (p valor > 0.99).

La media (DE) del FG pretratamiento medido en ml/min/m² en el grupo CA fue de 66.45 (20.14) y de 72.46 (21.69) en el grupo NP (p valor 0.225) , mientras que a los 6 meses del tratamiento fue de 67.82 (21.63) para el grupo CA y de 70 (56-87) en el grupo NP ($p = 0.597$).

La Creatinina medida (DE) medida en $\mu\text{mol/L}$ pretratamiento fue de 111.4 (66.19) en el grupo CA y de 103.57 (39.11) en el grupo NP (p valor 0.597). La Creatinina medida (DE) medida en $\mu\text{mol/L}$ a los 6 meses del tratamiento fue de 100.39 (39.94) en el grupo CA y de 106.75 (96.72) en el grupo NP ($p = 0.306$).

La mediana de los días de ingreso hospitalario fue de 2 (2-2) en el grupo CA y de 4 (3-5) en el grupo NP ($p < 0.001$).

La muerte cáncer-específica fue de 1 (1,72%) en el grupo CA, mientras que en el grupo NP no se registró ningún caso de muerte cáncer-específica ($p=0.002$).

Las muertes por cualquier otra causa fueron de 10 (17.2%) en el grupo CA y tampoco se registraron muertes por otras causas en el grupo NP (p valor 0.002). La supervivencia al final del seguimiento fue de 47 (81%) en el grupo CA y de 58 (100%) en el grupo NP (p valor 0.002). El Test de Gray indicó una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos para muerte por cualquier causa ($p < 0,001$), pero no para recurrencia ($p=0,17$)

Tabla 12 Resultados globales CA vs NP posteriores al pareamiento por puntaje de propensión

		CA	NP	p
Edad (años)	n	58	58	
	Media (SD)	66.84 (11.14)	64.72 (9.66)	0.181
	Mediana (Q1 - Q3)	70 (57 - 75)	64 (60 - 72)	
< 60	n (%)	15 (25.86)	13 (22.41)	0.664
> 60	n (%)	43 (74.14)	45 (77.59)	
Sexo				0.469
Hombre	n (%)	49 (84.48)	46 (79.31)	
Mujer	n (%)	9 (15.52)	12 (20.69)	
ASA				0.430
1	n (%)	2 (3.45)	1 (1.72)	
2	n (%)	34 (58.62)	33 (56.90)	
3	n (%)	18 (31.03)	23 (39.66)	
4	n (%)	4 (6.90)	1 (1.72)	
Monorreno				> 0.99
Sí	n (%)	2 (3.45)	3 (5.17)	
No	n (%)	56 (96.55)	55 (94.83)	
Índice de comorbilidad Charlson	n	58	58	<0.001
	Media (SD)	8.46 (1.45)	3.41 (1.50)	
	Mediana (Q1 - Q3)	8 (7 - 9)	3 (2 - 4)	
Tiempo de ingreso hospitalario (días)	n	58	58	< 0.001
	Media (SD)	2.11 (0.85)	4.76 (2.05)	
	Mediana (Q1 - Q3)	2 (2 - 2)	4 (3 - 5)	
Filtrado glomerular (ml/min/m²)				
Pre-tratamiento	n	58	58	0.225
	Media (SD)	66.45 (20.14)	72.46 (21.69)	
	Mediana (Q1 - Q3)	71 (52.50 - 80.50)	73 (57 - 89)	
6 meses post-tratamiento	n	58	58	0.597
	Media (SD)	67.82 (21.63)	69.19 (17.95)	
	Mediana (Q1 - Q3)	72 (52 - 84)	70 (56 - 87)	
Creatinina (μmol/L)				
Pre-tratamiento	n	58	58	0.993
	Media (SD)	111.4 (66.19)	103.57 (39.11)	
	Mediana (Q1 - Q3)	100 (81 - 120)	100 (83 - 115)	
6 meses post-tratamiento	n	58	58	0.306
	Media (SD)	100.39 (39.94)	106.75 (96.72)	
	Mediana (Q1 - Q3)	90 (75 - 121)	80.59 (132.35)	
Muerte cáncer-específica	n (%)	1 (1.72)	0 (0)	0.002
Muerte por cualquier otra causa	n (%)	10 (17.24)	0 (0)	0.002
Supervivencia al final del seguimiento	n (%)	47 (81.03)	58 (100)	0.002
Tiempo del tratamiento al éxitus (meses)	n	11	-	< 0.001
	Media (SD)	32.27 (16.98)	-	
	Mediana (Q1 - Q3)	38 (47.13)	-	

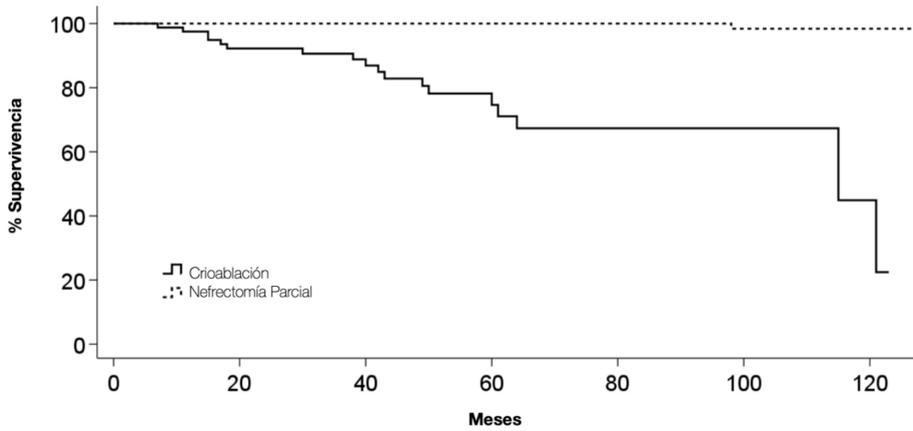


Figura 35. Exitus. Curva de Kaplan-Meier. Total pacientes CA vs NP

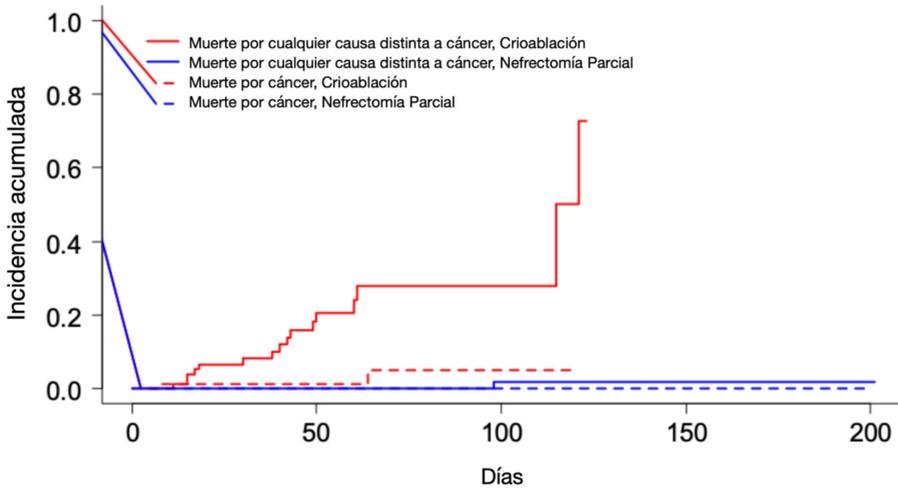


Figura 36. Exitus cáncer y exitus causa distinta a cáncer. Curva de incidencia acumulada. CA vs NP

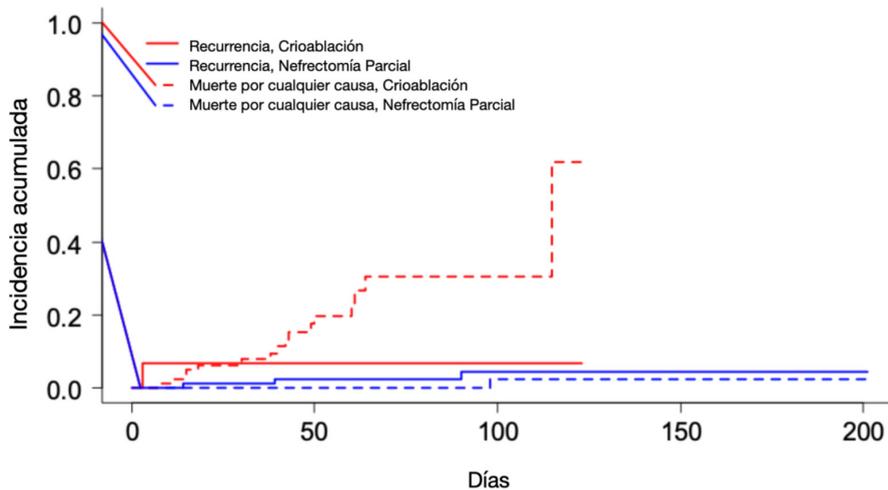


Figura 37. Recurrencia y exitus. Curva de incidencia acumulada. Total pacientes CA vs NP



DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

La crioblación percutánea del tumor renal es una técnica que ha ido ganando suficiente evidencia para ser considerada dentro de las opciones terapéuticas en pacientes seleccionados y en tumores concretos. Y en estos casos seleccionados ya no debe ser considerada como una técnica experimental, dado que sus resultados vienen avalados por estudios y publicaciones científicas durante los últimos años, muchas de ellos citadas en el desarrollo del este trabajo.

OBJETIVO 1

Evaluar los resultados oncológicos de la crioblación percutánea guiada por imagen en pacientes clínicamente diagnosticados de masa renal estadio clínico T1a, siguiendo la técnica de radiología intervencionista y los criterios de inclusión y exclusión establecidos en el protocolo de Fundació Puigvert.

7.1. DISCUSIÓN OBJETIVO 1

Ya sabíamos que la crioblación es una técnica segura en pacientes de alto riesgo quirúrgico, en pacientes que presentan tumores localizados en valvas posteriores y en aquellos tumores claramente exóticos. Sin embargo, ahora disponemos de una serie fruto de nuestra experiencia lo suficientemente extensa, como para sacar nuestras propias conclusiones después de haber evaluado los resultados técnicos y oncológicos de la crioblación percutánea guiada por imagen en 90 pacientes diagnosticados de una masa renal estadio clínico T1a.

Tabla 13. Clasificación el riesgo anestésico Disponible en [http://www.asahq.org/ For-Members/ Clinical-Information/ASAPhysical-Status-Classification-System. aspx](http://www.asahq.org/For-Members/Clinical-Information/ASAPhysical-Status-Classification-System.aspx)

RIESGO ANESTÉSICO SOCIEDAD AMERICANA DE ANESTESIOLOGIA	
ASA 1	Paciente sano, sin alteraciones físicas ni metabólicas
ASA 2	Paciente con enfermedad leve que no interfiere en su actividad diaria
ASA 3	Paciente con enfermedad sistémica severa que interfiere con su actividad diaria.
ASA 4	Paciente con enfermedad sistémica grave que es una amenaza para la vida
ASA 5	Paciente terminal o moribundo, con unas expectativas de supervivencia no superior a 24horas

De los 90 pacientes incluidos en el estudio, el 77.8% tenían más de 60 años, mientras que solamente el 22.2% tenían menos de 60 años, siendo la edad media de nuestra población de 68 años. La división por géneros es preferentemente masculina, siendo el 74.4% hombres y el 25.6% mujeres. Y atendiendo a la clasificación ASA para predicción del riesgo quirúrgico, el 7.78% eran ASA 1, el 32.33% ASA 2, el 50% ASA 3 y el 10% ASA 4. Por lo que podemos resumir, que tenemos una población preferentemente masculina, añosa y en más del 60% de la muestra con un ASA 3 o superior. El 60% presentan Enfermedad sistémica significativa o grave que limita la actividad diaria normal y que un 10% de la muestra presenta enfermedad grave que requiere apoyo constante. Es decir, tenemos una población frágil con muchas comorbilidades.

En esta población de 90 pacientes hemos tratado un total de 101 tumores, esto se explica por qué varios pacientes de la serie presentaban más de un tumor que también fue tratado por crioterapia. Atendiendo a las características de los tumores, el 89.1% tenían un tamaño menor a 4 cm, el 9.9% estaba en el rango entre los 4 y los 7 cm, y en 1 de los casos el tamaño fue mayor a los 7 cm. La mediana del tamaño de estos tumores fue de 2.5 cm (1.8-3.2).

El tiempo de duración del procedimiento fue de menos de 60 minutos en 4 de los procedimientos, de entre 60 y 90 minutos en 56 de los procedimientos, de entre 90 y 120 minutos en 34 de los procedimientos, y de más de 120 minutos en 6 de los procedimientos. Y en el 99% de las CAs existió un éxito técnico inmediato al procedimiento.

Sin embargo, en el seguimiento por TAC que realizamos a estos pacientes, con el objetivo de valorar la existencia de realce en la zona tratada identificamos que a los 3 meses existía captación de contraste (realce) en el área tratada en 22 (17.82%) tumores tratados y en el segundo estudio de imagen realizado a los 6 meses la captación se detectó en 18 (7,92%) de los tumores tratados. La captación persistente pasados los 6 meses del tratamiento puede explicarse por dos razones, que el tumor ha progresado o que la CA no ha sido capaz de ablacionar en una sola sesión, toda el área a tratar. Distinguir entre una u otra opción es complejo y estéril a la vez, porque en ambos casos será necesario retratar la zona. Sin embargo, es importante destacar que la presencia de realce a los tres meses se identificó en 22 (17.82%) de los tumores tratados y que este realce desapareció en el control a los 6 meses en 4 casos. La explicación a esta situación parece recaer en la existencia de cambios inflamatorios persistentes en el área tratada y que estos, pese a estar presentes los 3 primeros meses, a los 6 esta captación no tumoral, ya ha desaparecido. Parece prudente, llegados a este punto que el primer estudio de imagen puede retrasarse hasta los 6 meses, dado que los hallazgos en el primer TC no van a marcar un cambio de actitud temprano.

En ningún control posterior, de los realizados a los 12, 24, 36 y 48 meses se detectó captación de contraste, por lo que parece prudente afirmar que, una vez conseguida un área de ablación segura sin realce a los 6 meses, el riesgo de recidiva o sub-tratamiento es poco probable.

Volviendo a los 18 (17.82%) casos en los que, si se detectó recidiva, 6 (5.94%) se trataron nuevamente con una segunda sesión de crioterapia y no volvieron a presentar captación de contraste en ninguno de los posteriores controles de TC. De los 12 casos que mostraron recidiva confirmada, 10 (9.9%), de ellos fueron tratados quirúrgicamente mediante nefrectomía. Los motivos por los que se decidió cambiar de técnica para el retratamiento son diversos, desde la preferencia del paciente hasta la indicación de la CA que en alguno tuvo con intención cito-reductora y no curativa, como paso previo a la cirugía.

Existen 2 (1.98%) de las lesiones tratadas que mostraron recidiva y que no fueron tratadas nuevamente. En estos dos casos, el estado del paciente en el contexto de sus comorbilidades desaconsejaron maniobras agresivas (incluyendo el tratamiento percutáneo).

Atendiendo a los resultados oncológicos, nuestra serie arroja unos valores bastante satisfactorios en términos de supervivencia. Los datos para Muerte Cáncer-Específica es de 1.98%, significando esto que, del total de las 101 lesiones tratadas, la causa de la muerte se debió a su proceso oncológico en dos de los pacientes de la serie. La muerte por cualquier otra causa sucedió en 18.89%. Sin embargo, este dato no es un resultado alarmante si tenemos en cuenta las características de los pacientes de nuestra serie, pacientes frágiles, con muchas comorbilidades (Índice Charlson de comorbilidad medio de 8.43 (1.55)).

Se recogen un total de 12 episodios en los que se detectó algún tipo de complicación. Hemos codificado las complicaciones siguiendo la clasificación de las complicaciones quirúrgicas de Clavien Dindo, en donde se otorga una categoría en función de las maniobras a realizar para el control de la complicación. Esta clasificación otorga una puntuación que va desde el valor I (donde se registra cualquier desviación de la normalidad) hasta el valor V (muerte del paciente).

Tabla 14. Clasificación de Clavien-Dindo para las complicaciones quirúrgicas. Clavien (127)

I	Cualquier desviación de la normalidad que altera el curso natural del posoperatorio sin necesidad de tratamiento farmacológico, quirúrgico, endoscópico o de radiología intervencionista Regímenes terapéuticos: antieméticos, antipiréticos, analgésicos, diuréticos, electrolitos y fisioterapia. Dehiscencias por infección de herida
II	Complicaciones que requieren tratamiento farmacológico con otros medicamentos no mencionados en la categoría I Transfusiones de sangre y nutrición parenteral total
III	Complicaciones que requieren tratamiento quirúrgico, endoscópico o de radiología intervencionista
IIIa	Intervención que no requiere anestesia general
IIIb	Intervención que requiere anestesia general
IV	Complicación que compromete la vida del paciente y requiere manejo en UCI. Incluye complicación del SNC
IVa	Disfunción de un solo órgano. Incluye la diálisis
IVb	Disfunción multiorgánica
V	Muerte del paciente

En nuestra serie, del total de las complicaciones, el 9 (75%) fueron categoría Clavien Dindo I, es decir, que se registraron como cualquier desviación de la normalidad que alteró el curso natural del posoperatorio sin necesidad de tratamiento farmacológico, quirúrgico, endoscópico o de radiología intervencionista. Se registraron 2 (16.7%) casos con complicaciones Clavien Dindo categoría II, que no requieren tratamiento quirúrgico, endoscópico ni de radiología intervencionista. En uno de los casos se registró 1 (8.3%) caso con una complicación Clavien Dindo III. En este caso al paciente se le detectó un hematoma retroperitoneal que en las imágenes de TC se identificó un punto de sangrado activo y que requirió tratamiento por la unidad de radiología intervencionista, en la que se le realizó una embolización de una rama segmentaria periférica renal, adyacente a la lesión tratada. Una vez embolizada, se resolvió el episodio y fue dado de alta al día a los pocos días.

Del total de los 101 tumores tratados con CA, se detectó recidiva en el 22 (17.82%) después de la primera sesión de CA, y aunque 10 (9.9%) de las recidivas se trató con otra técnica, 6 (5.94%) en que la recidiva se retrató de nuevo con CA, esta no se volvió a detectar. Y podemos afirmar que no hubo ninguna recidiva después de la segunda sesión de CA. Las complicaciones de esta técnica son escasas, en ninguno de los casos precisaron cirugía y cuando las hay, responde bien al manejo conservador.

OBJETIVO 2

Valorar si las características y las comorbilidades de los pacientes a los que se les somete a una crioblación percutánea de un tumor renal tienen un impacto negativo en el éxito de la técnica percutánea y valorar a la vez, si estas están asociadas a un mayor número de complicaciones.

7.2. DISCUSIÓN OBJETIVO 2

Sabemos que las características y las comorbilidades de los pacientes a los que se les somete a una crioblación percutánea de un tumor renal son especiales. Estos pacientes, por lo general, son pacientes frágiles, con numerosas comorbilidades que se reflejan en índice de comorbilidad es Charlson superior a 8 en la mayoría de los casos. El índice de comorbilidad de Charlson es un sistema de evaluación de la

esperanza de vida a los diez años, en dependencia de la edad en que se evalúa, y de las comorbilidades del sujeto. Además de la edad, consta de 19 ítems, que, si están presentes, se ha comprobado que influyen de una forma concreta en la esperanza de vida del sujeto. Inicialmente adaptado para evaluar la supervivencia al año, se adaptó finalmente en su forma definitiva para supervivencia a los 10 años (123). Este sistema de evaluación engloba 19 situaciones médicas ponderadas con la edad. Es una escala numérica sumatoria, en a mayor puntuación establece un riesgo de muerte al año.

Tabla 15. Índice de charlson Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373-83. doi: 10.1016/0021-9681(87)90171-8. PMID: 3558716.

INDICE DE COMORBILIDAD DE CHARLSON	RIESGO DE MUERTE AL AÑO
0 puntos	12%
1-2 puntos	26%
3-4 puntos	52%
> 5 puntos	85%

Los pacientes que sufrieron algún tipo de complicación tenían un Índice de Charlson mayor a 7. Con un Charlson 7, 3 pacientes, con un Charlson 8, también 3 pacientes, 4 pacientes con Charlson 9, 1 paciente con Charlson 12 y también 1 paciente con Charlson 12. Estas cifras ponen de manifiesto la elevada fragilidad de los pacientes que sufrieron algún tipo de complicación.

El paciente que sufrió la complicación más grave, tipo Clavien Dindo III, se correspondía con un índice de comorbilidad de Charlson 8, y su evolución, a pensar de su índice, fue buena.

Las características de los pacientes del estudio con los de la muestra que sufrieron algún tipo de complicación es muy homogénea, por lo que no parece que estas características influyan sobre la aparición o no de complicaciones.

OBJETIVO 3

Evaluar que aportan los sistemas de nefrometría renal, usados en la cirugía urológica, para la valoración anatómica prequirúrgica de los tumores (R.E.N.A.L score y PADUA score) en la predicción del riesgo de complicaciones en el tratamiento percutáneo guiado por imagen.

7.3. DISCUSIÓN OBJETIVO 3

Los sistemas de nefrometría renal R.E.N.A.L score y PADUA score, se usan en la cirugía urológica para la valoración anatómica prequirúrgica de los tumores. Su propósito es el de estandarizar la descripción y el registro de las complicaciones. El sistema de nefrometría R.E.N.A.L. fue el primero en aparecer, seguido por el sistema de clasificación PADUA.

Ambos sistemas utilizan metodologías y factores anatómicos semicuantitativos similares y ambos sistemas tienen el mismo objetivo, clasificar los tumores del parénquima renal según sus características anatómicas y topográficas, con el fin de predecir la complejidad quirúrgica. Ambos sistemas nacen con la intención de refinar los criterios de selección con el objetivo de mejorar los resultados de la NP. Es importante remarcar que su propósito está dirigido a predecir los resultados quirúrgicos y no los de otras técnicas, como puede ser la CA percutánea del tumor renal.

En este estudio hemos utilizado ambos sistemas de nefrometría renal para clasificar todos los tumores de la serie con el objetivo de estudiar si los sistemas de predicción de riesgo quirúrgico pueden aportar información para la predicción de complicaciones en el tratamiento percutáneo.

En la interpretación de las curvas ROC encontramos un índice AUC (Área Bajo la Curva) de 0.58 que traduce una capacidad moderada de PADUA para predecir complicaciones en el tratamiento percutáneo. En el caso de RENAL, el índice AUC es de 0.63, que, aunque traduce también una capacidad moderada de PADUA para predecir complicaciones, en este último caso su capacidad es algo mayor.

OBJETIVO 4

Estudio comparativo entre dos cohortes coincidentes de pacientes tratados con CA vs pacientes tratados con NP.

7.4. DISCUSIÓN OBJETIVO 4

Que la CA del tumor renal es una técnica suficientemente contrastada para ser utilizada de forma protocolizada en pacientes seleccionados con cierto tipo de tumores con una localización concreta es ya un hecho suficientemente contrastado.

Sim embargo, se hace necesario comparar los resultados de la CA, que hasta la fecha ha tenido un papel de técnica alternativa, con los resultados de la técnica estándar, la NP. Esta comparación no es para nada una tarea sencilla, ya que las guías de práctica clínica reservan la CA para casos muy concretos. La CA se ha indicado en pacientes frágiles con muchas comorbilidades y siempre con tumores fácilmente abordables por vía percutánea, localizados en valva posterior y preferiblemente en polo inferior.

La indicación de la técnica en función de la localización de la masa renal cada vez es más amplia, ya que la superación de la curva de aprendizaje ha permitido cada vez más abordar tumores localizados en valvas anteriores, aunque para alcanzarlos sean necesarios abordajes transhepáticos. Estos son cada vez utilizados, de forma segura y sin que se asocien a un mayor número de complicaciones. Recordemos que la vía transhepática se utiliza de forma habitual en radiología intervencionista tanto para tratar LOEs hepáticas (hepatocarcinoma, metástasis...) en el abordaje de la vía biliar intrahepática (drenajes y prótesis biliares...) y en la instauración de derivaciones portosistémicas intrahepáticas transyugulares.

La bibliografía en la que se ha comparado los resultados de la CA con una cohorte comparable de NP es escasa, y la existente recoge sesgos de confusión relacionadas con un seguimiento desigual entre las cohortes (128). Existen estudios que han comparado otras técnicas ablativas percutáneas, como la RF o las MW, pero siempre con el sesgo insalvable de la heterogeneidad de las cohortes comparadas.

El objetivo final de este trabajo, después de haber analizado con detalle todos los resultados que nuestra serie de CA nos ofrecía, ha sido la realización de un *Propensity Score Matching*, un pareamiento por puntaje de propensión. Con esta técnica estadística de coincidencia, se ha intentado reducir al máximo el sesgo de selección. Este sesgo tiene su origen en la estimación de los resultados de la comparación de dos cohortes con variables distintas que recibieron tratamientos distintos.

La posibilidad de sesgo que obtenemos al comparar la cohorte CA y la cohorte NP se debe justo a que los dos grupos comparados tienen características distintas, y este es el motivo de la que la decisión de administrar un cierto tratamiento sea distinta para cada cohorte.

Si se tratase de estudios aleatorios, la propia aleatorización en promedio equilibra los grupos, por el efecto de la “ley de los grandes números”. Sin embargo, para este tipo de estudios la aleatorización no es posible ya, la asignación de tratamientos a los sujetos es por la indicación, no aleatorio.

El pareamiento por puntaje de propensión trata de imitar al azar mediante la creación de una muestra comparable en todas las covariables observadas, a una cohorte que recibió un tratamiento destino, en este caso la cohorte que se trató con CA de la cohorte que se trató con NP.

En este estudio se utilizó PS para obtener un equilibrio entre los pacientes en el grupo de CA y NP. Para hacer coincidir las dos cohortes, utilizamos una coincidencia de los vecinos más cercanos de 1:1, sin reemplazo dentro de un ancho de tolerancia de coincidencia de 0,02. La tolerancia se expresa como una proporción del PS, por lo que una tolerancia de 0,02 significa que se permite una diferencia de 0,02 en el PS total; cuanto menor sea el valor, menos NP podrían coincidir, pero más precisa será la coincidencia. Las variables se eligieron para su inclusión en el cálculo de PS de acuerdo con los métodos de Brookhart *et al.* e incluyeron variables asociadas con el grupo de crioablación y el resultado (Edad, sexo, ASA, monorroño, puntaje total de PADUA, puntaje total RENAL, tamaño del tumor). Después de emparejar, se evaluó una comparabilidad adecuada en las covariables entre el grupo CA y NP utilizando el enfoque de diferencia estandarizada (DE). El desequilibrio se definió como una

DE >20% (0,2). Se demostró un ajuste adecuado del modelo con la calibración del PS mediante un modelo logístico que incluye covariables (bondad de ajuste, $p = 0,99$).

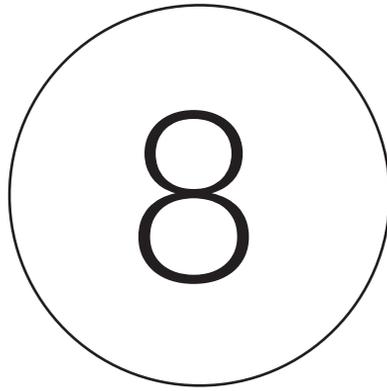
En grupo de los pacientes tratados mediante CA encontramos 15 (25.8%) de pacientes con una edad menor a 60 años y 43 (74%) de pacientes con una edad mayor a 60 años. En el grupo NP encontramos 13 (22.4%) con una edad menor a 60 años y 45 (77%) con una edad mayor a 60 años. La variable Sexo está repartida en el grupo CA con 49 (84.4%) hombres y 9 (15.5%) mujeres, mientras que en el grupo NP encontramos 46 (79.3%) hombres y 12 (20.6%) mujeres.

Según el sistema de clasificación del estado físico de la Sociedad Estadounidense de Anestesiólogos (ASA) para predicción del riesgo quirúrgico en el grupo CA encontramos 2 (3.4%) pacientes ASA 1, 34 (58.6%) pacientes ASA 2, 18 (31%) pacientes ASA 3 y 4 (6.9%) pacientes ASA 4. Mientras que en el grupo NP encontramos 1 (1.7%) pacientes ASA 1, 33 (56.9%) pacientes ASA2, 23 (39.6%) pacientes ASA 3 y 1 (1.7%) pacientes ASA 4. Encontramos 2 (3.4%) pacientes monorrenos en el grupo CA y 3 (5.1%) en el grupo NP. La mediana (Q1-Q3) del índice de comorbilidad de Charlson es de 8 (7-9) en el grupo CA y de 3 (2-4) en el grupo NP. La media (SD) del FG pretratamiento medido en ml/min/m² en el grupo CA fue de 66.45 (20.14) y de 72.46 (21.69) en el grupo NP, mientras que a los 6 meses del tratamiento fue de 67.82 (21.63) para el grupo CA y de 70 (56-87) en el grupo NP. La Creatinina medida (SD) medida en $\mu\text{mol/L}$ pretratamiento fue de 111.4 (66.19) en el grupo CA y de 103.57 (39.11) en el grupo NP. La Creatinina medida (SD) medida en $\mu\text{mol/L}$ a los 6 meses del tratamiento fue de 100.39 (39.94) en el grupo CA y de 106.75 (96.72) en el grupo NP. La muerte cáncer-específica fue de 1 (1,72%) en el grupo CA, mientras que en el grupo NP no se registró ningún caso de muerte cáncer-específica. Las muertes por cualquier otra causa fueron de 10 (17.2%) en el grupo CA y tampoco se registraron muertes por otras causas en el grupo NP.

No existen diferencias significativas en cuanto al emparejamiento de las dos cohortes en la variable Edad, siendo la Media (SD) de 66.84 (11.14) en la cohorte CA y de 64.72 (9.66) en la cohorte NP con una p : 0.181. Tampoco se identificaron diferencias significativas en la variable Sexo, ASA, FG pretratamiento y FG a los 6 meses, ni entre las variables Creatinina, Muerte Cáncer-Específica, Muerte por cualquier otra causa,

Supervivencia al final del seguimiento, en el tiempo de tratamiento al éxito ni en las recurrencias.

Sin embargo, sí que existieron diferencias estadísticamente significativas en el Índice de comorbilidad de Charlson y en el tiempo de ingreso hospitalario.



CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

8.1. CONCLUSIÓN OBJETIVO 1

Del total de los 101 tumores tratados con CA, se detectó recidiva en el 17.82% después de la primera sesión de CA, y aunque el 9.9% de las recidivas se trató con otra técnica, el 5.94% en que la recidiva se retrató de nuevo con CA, esta no se volvió a detectar. Y podemos afirmar que no hubo ninguna recidiva después de la segunda sesión de CA. Las complicaciones de esta técnica son escasas, en ninguno de los casos precisaron cirugía y cuando las hay, responde bien al manejo conservador. Los resultados oncológicos de la crioblación percutánea guiada por imagen en pacientes clínicamente diagnosticados de masa renal estadio clínico T1a son aceptables, siguiendo la técnica de radiología intervencionista y los criterios de inclusión y exclusión establecidos en el protocolo de Fundació Puigvert.

8.2. CONCLUSIÓN OBJETIVO 2

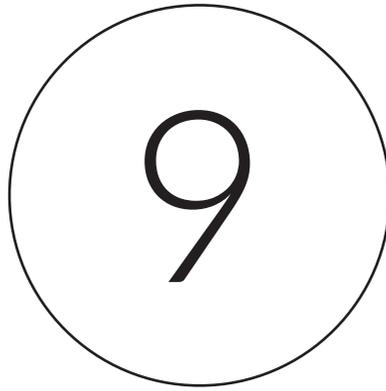
Las características y las comorbilidades de los pacientes a los que se les somete a una crioblación percutánea de un tumor renal tienen no tienen un impacto negativo en el éxito de la técnica percutánea y valorar a la vez, ni están asociadas a un mayor número de complicaciones. Las complicaciones y el éxito parecen tener relación solo con la ejecución de la técnica

8.3. CONCLUSIÓN OBJETIVO 3

Los sistemas de nefrometría renal, usados en la cirugía urológica, para la valoración anatómica prequirúrgica de los tumores (R.E.N.A.L score y PADUA score) tienen un impacto moderado en la predicción del riesgo de complicaciones en el tratamiento percutáneo guiado por imagen, siendo algo mayor este impacto para R.E.N.A.L score.

8.4. CONCLUSIÓN OBJETIVO 4

En el estudio comparativo entre dos cohortes coincidentes de pacientes con tumor renal T1a tratados con CA vs pacientes tratados con NP, no existen diferencias significativas en los resultados oncológicos (ni en la recurrencia, ni muerte cáncer-específica) aunque sí existen diferencias significativas en variables como la estancia media hospitalaria y en índice de comorbilidad de Charlson. Por lo que podemos afirmar que ambas técnicas tiene resultados oncológicos equiparables y aunque os pacientes de CA tengan mayores comorbilidades, CA consigue el mismo resultado con una menor estancia hospitalaria.



BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

1. Gill IS, Aron M, Gervais DA, Jewett MAS. Clinical practice. Small renal mass. *N Engl J Med*. 2010;362(7).
2. Sanz Mayayo E, García Navas R, Rodríguez-Patrón Rodríguez R, Arias Fúnez F, Lennie Zuccarino A, Mayayo Dehesa T. Estudio ultrasonográfico de las masas renales de pequeño tamaño. *Arch Esp Urol*. 2006;59(4):333-42.
3. Ljungberg B, Campbell SC, Cho HY, Jacqmin D, Lee JE, Weikert S, et al. The epidemiology of renal cell carcinoma. *European Urology*. 2011.
4. Ljungberg B, Campbell SC, Cho HY, Jacqmin D, Lee JE, Weikert S, et al. The epidemiology of renal cell carcinoma. *Eur Urol*. 2011;60(4):615-21.
5. Chow WH, Dong LM, Devesa SS. Epidemiology and risk factors for kidney cancer. *Nature Reviews Urology*. 2010.
6. Zael S, Santiago F, Rodrigo P, Alejandro U, Víctor H, Dorian S, et al. Estadificación del cáncer de células renales ; historia , evolución y perspectivas actuales. 2011;71(5):296-302.
7. Ficarra V, Brunelli M, Cheng L, Kirkali Z, Lopez-Beltran A, Martignoni G, et al. Prognostic and therapeutic impact of the histopathologic definition of parenchymal epithelial renal tumors. Vol. 58, *European Urology*. 2010.
8. Verhoest G, Veillard D, Guillé F, Taille AD La, Salomon L, Abbou CC, et al. Relationship between Age at Diagnosis and Clinicopathologic Features of Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol*. 2007;51(5).
9. Sun M, Bianchi M, Trinh QD, Hansen J, Abdollah F, Hanna N, et al. Comparison of partial vs radical nephrectomy with regard to other-cause mortality in T1 renal cell carcinoma among patients aged ≥ 75 years with multiple comorbidities. *BJU Int*. 2013;111(1).

10. Ficarra V, Galfano A, Novara G, Iafrate M, Brunelli M, Secco S, et al. Risk stratification and prognostication of renal cell carcinoma. Vol. 26, *World Journal of Urology*. 2008.
11. Patard JJ, Leray E, Rodriguez A, Rioux-Leclercq N, Guillé F, Lobel B. Correlation between symptom graduation, tumor characteristics and survival in renal cell carcinoma. *Eur Urol*. 2003;44(2).
12. Rouprêt M, Babjuk M, Compérat E, Zigeuner R, Sylvester RJ, Burger M, et al. European association of urology guidelines on upper urinary tract urothelial cell carcinoma: 2015 update. *Eur Urol*. 2015;68(5).
13. Kutikov A, Uzzo RG. The R.E.N.A.L. Nephrometry Score: A Comprehensive Standardized System for Quantitating Renal Tumor Size, Location and Depth. *J Urol*. 2009;182(3).
14. Ficarra V, Novara G, Secco S, Macchi V, Porzionato A, De Caro R, et al. Preoperative Aspects and Dimensions Used for an Anatomical (PADUA) Classification of Renal Tumours in Patients who are Candidates for Nephron-Sparing Surgery. *Eur Urol*. 2009;56(5).
15. Simmons MN, Ching CB, Samplaski MK, Park CH, Gill IS. Kidney Tumor Location Measurement Using the C Index Method. *J Urol*. 2010;183(5).
16. Davidiuk AJ, Parker AS, Thomas CS, Leibovich BC, Castle EP, Heckman MG, et al. Mayo adhesive probability score: An accurate image-based scoring system to predict adherent perinephric fat in partial nephrectomy. *Eur Urol*. 2014;66(6).
17. Hew MN, Baseskioglu B, Barwari K, Axwijk PH, Can C, Horenblas S, et al. Critical appraisal of the PADUA classification and assessment of the R.E.N.A.L. nephrometry score in patients undergoing partial nephrectomy. *J Urol*. 2011;186(1).

18. Klatté T, Mauermann J, Heinz-Peer G, Waldert M, Weibl P, Klingler HC, et al. Perioperative, oncologic, and functional outcomes of laparoscopic renal cryoablation and open partial nephrectomy: A matched pair analysis. *J Endourol.* 2011;
19. Chang X, Ji C, Zhao X, Zhang F, Lian H, Zhang S, et al. The application of R.E.N.A.L. nephrometry scoring system in predicting the complications after laparoscopic renal radiofrequency ablation. *J Endourol.* 2014;28(4).
20. Srigley JR, Delahunt B. Uncommon and recently described renal carcinomas. *Mod Pathol.* 2009;22.
21. Israel GM, Hindman N, Bosniak MA. Evaluation of Cystic Renal Masses: Comparison of CT and MR Imaging by Using the Bosniak Classification System. *Radiology.* 2004;231(2).
22. Israel GM, Bosniak MA. How I do it: Evaluating renal masses. *Radiology.* 2005;236(2):441–50.
23. Birnbaum BA, Hindman N, Lee J, Babb JS. Renal cyst pseudoenhancement: Influence of multidetector CT reconstruction algorithm and scanner type in phantom model. *Radiology.* 2007;
24. Kim JK, Park SY, Shon JH, Cho KS. Angiomyolipoma with Minimal Fat: Differentiation from Renal Cell Carcinoma at Biphasic Helical CT. *Radiology.* 2004;
25. Jinzaki M, Tanimoto A, Narimatsu Y, Ohkuma K, Kurata T, Shinmoto H, et al. Angiomyolipoma: Imaging findings in lesions with minimal fat. *Radiology.* 1997;
26. Richmond L, Atri M, Sherman C, Sharir S. Renal cell carcinoma containing macroscopic fat on CT mimics an angiomyolipoma due to bone metaplasia without macroscopic calcification. *Br J Radiol.* 2010;
27. Strotzer M, Lehner KB, Becker K. Detection of fat in a renal cell carcinoma mimicking angiomyolipoma. *Radiology.* 1993;188(2).

28. Prando A, Curry NS. Intratumoral fat in a renal cell carcinoma [15]. Vol. 156, American Journal of Roentgenology. 1991.
29. Lesavre A, Correas JM, Merran S, Grenier N, Vieillefond A, Hélénon O. CT of papillary renal cell carcinomas with cholesterol necrosis mimicking angiomyolipomas. Am J Roentgenol. 2003;181(1).
30. Chawla SN, Crispen PL, Hanlon AL, Greenberg RE, Chen DYT, Uzzo RG. The natural history of observed enhancing renal masses: Meta-analysis and review of the world literature. J Urol. 2006;
31. Kassouf W, Aprikian AG, Laplante M, Tanguay S. Natural history of renal masses followed expectantly. J Urol. 2004;171(1).
32. Crispen PL, Viterbo R, Boorjian SA, Greenberg RE, Chen DYT, Uzzo RG. Natural history, growth kinetics, and outcomes of untreated clinically localized renal tumors under active surveillance. Cancer. 2009;115(13).
33. Jewett MAS, Mattar K, Basiuk J, Morash CG, Pautler SE, Siemens DR, et al. Active surveillance of small renal masses: Progression patterns of early stage kidney cancer. Eur Urol. 2011;60(1).
34. Kunkle DA, Crispen PL, Chen DYT, Greenberg RE, Uzzo RG. Enhancing Renal Masses With Zero Net Growth During Active Surveillance. J Urol. 2007;177(3).
35. Smaldone MC, Kutikov A, Egleston BL, Canter DJ, Viterbo R, Chen DYT, et al. Small renal masses progressing to metastases under active surveillance: A systematic review and pooled analysis. Cancer. 2012;118(4).
36. Schatz SM, Lieber MM. Update on oncocytoma. Vol. 4, Current urology reports. 2003.
37. Quinn MJ, Hartman DS, Friedman AC, Sherman JL, Lautin EM, Pyatt RS, et al. Renal oncocytoma: New observations. Radiology. 1984;153(1).

38. Choudhary S, Rajesh A, Mayer NJ, Mulcahy KA, Haroon A. Renal oncocytoma: CT features cannot reliably distinguish oncocytoma from other renal neoplasms. *Clin Radiol*. 2009;
39. Siegel CL, McFarland EG, Brink JA, Fisher AJ, Humphrey P, Heiken JP. CT of cystic renal masses: Analysis of diagnostic performance and interobserver variation. *Am J Roentgenol*. 1997;169(3):813-8.
40. Parienty RA, Pradel J, Parienty I. Cystic renal cancers: CT characteristics. *Radiology*. 1985;157(3).
41. Silverman SG, Pedrosa I, Ellis JH, Hindman NM, Schieda N, Smith AD, et al. Bosniak classification of cystic renal masses, version 2019: An update proposal and needs assessment. *Radiology*. 2019;292(2):475-88.
42. Curry NS, Cochran ST, Bissada NK. Cystic renal masses: Accurate Bosniak classification requires adequate renal CT. *Am J Roentgenol*. 2000;175(2).
43. Graumann O, Osther SS, Osther PJS. Characterization of complex renal cysts: A critical evaluation of the Bosniak classification. *Scand J Urol Nephrol*. 2011;45(2):84-90.
44. Bosniak MA. The Bosniak renal cyst classification: 25 Years later. *Radiology*. 2012;262(3):781-5.
45. Pedrosa I, Sun MR, Spencer M, Genega EM, Olumi AF, Dewolf WC, et al. MR imaging of renal masses: Correlation with findings at surgery and pathologic analysis. *Radiographics*. 2008;
46. Hecht EM, Israel GM, Krinsky GA, Hahn WY, Kim DC, Belitskaya-Levy I, et al. Renal masses: Quantitative analysis of enhancement with signal intensity measurements versus qualitative analysis of enhancement with image subtraction for diagnosing malignancy at MR imaging. Vol. 232, *Radiology*. 2004.

47. Ho VB, Allen SF, Hood MN, Choyke PL. Renal masses: Quantitative assessment of enhancement with dynamic MR imaging. *Radiology*. 2002;224(3).
48. Shinmoto H, Yuasa Y, Tanimoto A, Narimatsu Y, Jinzaki M, Hiramatsu K, et al. Small renal cell carcinoma: MRI with pathologic correlation. *J Magn Reson Imaging*. 1998;8(3).
49. Lassel EA, Rao R, Schwenke C, Schoenberg SO, Michaely HJ. Diffusion-weighted imaging of focal renal lesions: A meta-analysis. *Eur Radiol*. 2014;24(1).
50. Beer AJ, Dobritz M, Zantl N, Weirich G, Stollfuss J, Rummeny EJ. Comparison of 16-MDCT and MRI for characterization of kidney lesions. *Am J Roentgenol*. 2006;186(6).
51. Sidhu PS, Cantisani V, Dietrich CF, Gilja OH, Saftoiu A, Bartels E, et al. The EF-SUMB guidelines and recommendations for the clinical practice of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in Non-Hepatic Applications: Update 2017 (Long Version). *Ultraschall der Medizin*. 2018;39(2).
52. Xu ZF, Xu HX, Xie XY, Liu GJ, Zheng YL, Lu M De. Renal cell carcinoma and renal angiomyolipoma: Differential diagnosis with real-time contrast-enhanced ultrasonography. *J Ultrasound Med*. 2010;29(5).
53. 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*. 2008;27(6).
54. Ramdave S, Thomas GW, Berlangieri SU, Bolton DM, Davis I, Tochon-Danguy H, et al. Clinical role of F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography for detection and management of renal cell carcinoma. *J Urol*. 2001;166(3).
55. Gakis G, Kramer U, Schilling D, Kruck S, Stenzl A, Schlemmer HP. Small renal Oncocytomas: Differentiation with multiphase CT. *Eur J Radiol*. 2011;80(2):274–8.

56. Volpe A, Jewett MAS. The natural history of small renal masses. *Nature Clinical Practice Urology*. 2005.
57. Frank I, Blute ML, Cheville JC, Lohse CM, Weaver AL, Zincke H. Solid renal tumors: An analysis of pathological features related to tumor size. *J Urol*. 2003;170(6 I):2217–20.
58. Bosniak MA, Megibow AJ, Hulnick DH, Horii S, Raghavendra BN. CT diagnosis of renal angiomyolipoma: The importance of detecting small amounts of fat. *Am J Roentgenol*. 1988;151(3).
59. Beland MD, Mayo-Smith WW, Dupuy DE, Cronan JJ, DeLellis RA. Diagnostic yield of 58 consecutive imaging-guided biopsies of solid renal masses: Should we biopsy all that are indeterminate? Vol. 188, *American Journal of Roentgenology*. 2007.
60. Campbell SC, Novick AC, Herts B, Fischler DF, Meyer J, Levin HS, et al. Prospective evaluation of fine needle aspiration of small, solid renal masses: Accuracy and morbidity. *Urology*. 1997;50(1).
61. Campbell SC, Novick AC, Belldegrun A, Blute ML, Chow GK, Derweesh IH, et al. Guideline for Management of the Clinical T1 Renal Mass. *J Urol*. 2009;
62. Volpe A, Finelli A, Gill IS, Jewett MAS, Martignoni G, Polascik TJ, et al. Rationale for percutaneous biopsy and histologic characterisation of renal tumours. Vol. 62, *European Urology*. 2012.
63. Rybicki FJ, Shu KM, Cibas ES, Fielding JR, VanSonnenberg E, Silverman SG. Percutaneous biopsy of renal masses: Sensitivity and negative predictive value stratified by clinical setting and size of masses. *Am J Roentgenol*. 2003;180(5).
64. Richard PO, Jewett MAS, Bhatt JR, Kachura JR, Evans AJ, Zlotta AR, et al. Renal Tumor Biopsy for Small Renal Masses: A Single-center 13-year Experience. *Eur Urol [Internet]*. 2015;68(6):1007–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2015.04.004>

65. Menogue SR, O'Brien BA, Brown AL, Cohen RJ. Percutaneous core biopsy of small renal mass lesions: A diagnostic tool to better stratify patients for surgical intervention. *BJU Int.* 2013;111(4 B).
66. Tsivian M, Rampersaud EN, Del Pilar Laguna Pes M, Joniau S, Leveillee RJ, Shingleton WB, et al. Small renal mass biopsy - How, what and when: Report from an international consensus panel. Vol. 113, *BJU International*. 2014.
67. Pandharipande P V., Gervais DA, Hartman RI, Harisinghani MG, Feldman AS, Mueller PR, et al. Renal mass biopsy to guide treatment decisions for small incidental renal tumors: A cost-effectiveness analysis. *Radiology.* 2010;256(3).
68. Heilbrun ME, Yu J, Smith KJ, Dechet CB, Zagoria RJ, Roberts MS. The cost-effectiveness of immediate treatment, percutaneous biopsy and active surveillance for the diagnosis of the small solid renal mass: Evidence from a markov model. *J Urol.* 2012;187(1).
69. Waldert M, Klatter T, Haitel A, Ozsoy M, Schmidbauer J, Marberger M, et al. Hybrid Renal Cell Carcinomas Containing Histopathologic Features of Chromophobe Renal Cell Carcinomas and Oncocytomas Have Excellent Oncologic Outcomes. *Eur Urol.* 2010;57(4).
70. Neuzillet Y, Lechevallier E, Andre M, Daniel L, Nahon O, Coulange C. Follow-up of renal oncocytoma diagnosed by percutaneous tumor biopsy. *Urology.* 2005;66(6).
71. Richter F, Kasabian NG, Irwin RJ, Watson RA, Lang EK. Accuracy of diagnosis by guided biopsy of renal mass lesions classified indeterminate by imaging studies. *Urology.* 2000;55(3).
72. Zargar H, Atwell TD, Cadeddu JA, De La Rosette JJ, Janetschek G, Kaouk JH, et al. Cryoablation for Small Renal Masses: Selection Criteria, Complications, and Functional and Oncologic Results. *European Urology.* 2016.

73. Pickersgill NA, Vetter JM, Kim EH, Cope SJ, Du K, Venkatesh R, et al. Ten-Year Experience with Percutaneous Cryoablation of Renal Tumors: Tumor Size Predicts Disease Progression. *J Endourol.* 2020;34(12).
74. Breen DJ, King AJ, Patel N, Lockyer R, Hayes M. Image-guided cryoablation for sporadic renal cell carcinoma: Three- and 5-year outcomes in 220 patients with biopsy-proven renal cell carcinoma. *Radiology.* 2018;289(2).
75. Grange R, Tradi F, Izaaryene J, Daidj N, Brunelle S, Walz J, et al. Computed tomography-guided percutaneous cryoablation of T1b renal tumors: safety, functional and oncological outcomes. *Int J Hyperth.* 2019;36(1).
76. Pecoraro A, Palumbo C, Knipper S, Mistretta FA, Tian Z, Shariat SF, et al. Cryoablation Predisposes to Higher Cancer Specific Mortality Relative to Partial Nephrectomy in Patients with Nonmetastatic pT1b Kidney Cancer. *J Urol.* 2019;202(6).
77. Andrews JR, Atwell T, Schmit G, Lohse CM, Kurup AN, Weisbrod A, et al. Oncologic Outcomes Following Partial Nephrectomy and Percutaneous Ablation for cT1 Renal Masses(Figure presented.). *Eur Urol.* 2019;76(2).
78. Correction to: Repeated Cryoablation as Treatment Modality after Failure of Primary Renal Cryoablation: A European Registry for Renal Cryoablation Multinational Analysis by Sundelin MO, Lagerveld B, Ismail M, et al., *J Endourol* 2019;33(11):909-913. DOI: 10.1089/end.2019.0444. Vol. 34, *Journal of Endourology.* 2020.
79. Psutka SP, Feldman AS, McDougal WS, McGovern FJ, Mueller P, Gervais DA. Long-term oncologic outcomes after radiofrequency ablation for T1 renal cell carcinoma. *Eur Urol.* 2013;63(3).
80. Johnson BA, Sorokin I, Cadeddu JA. Ten-Year Outcomes of Renal Tumor Radio Frequency Ablation. Vol. 201, *Journal of Urology.* 2019.

81. Chang X, Zhang F, Liu T, Ji C, Zhao X, Yang R, et al. Radio frequency ablation versus partial nephrectomy for clinical T1b renal cell carcinoma: Long-term clinical and oncologic outcomes. *J Urol*. 2015;193(2).
82. Campbell SC, Novick AC, Belldegrun A, Blute ML, Chow GK, Derweesh IH, et al. Guideline for Management of the Clinical T1 Renal Mass. *J Urol* [Internet]. 2009;182(4 SUPPL.):1271-9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2009.07.004>
83. Yang G, Villalta JD, Meng M V., Whitson JM. Evolving practice patterns for the management of small renal masses in the USA. *BJU Int*. 2012;110(8).
84. Woldrich JM, Palazzi K, Stroup SP, Sur RL, Parsons JK, Chang D, et al. Trends in the surgical management of localized renal masses: Thermal ablation, partial and radical nephrectomy in the USA, 1998-2008. Vol. 111, *BJU International*. 2013.
85. Nepple KG, Yang L, Grubb RL, Strobe SA. Population based analysis of the increasing incidence of kidney cancer in the United States: Evaluation of age specific trends from 1975 to 2006. *J Urol*. 2012;
86. Laguna MP, Algaba F, Cadeddu J, Clayman R, Gill I, Gueglio G, et al. Current patterns of presentation and treatment of renal masses: A clinical research office of the endourological society prospective study. *J Endourol*. 2014;28(7).
87. Long CJ, Kutikov A, Canter DJ, Egleston BL, Chen DYT, Viterbo R, et al. Percutaneous vs surgical cryoablation of the small renal mass: Is efficacy compromised? *BJU Int*. 2011;107(9).
88. Atwell TD, Carter RE, Schmit GD, Carr CM, Boorjian SA, Curry TB, et al. Complications following 573 percutaneous renal radiofrequency and cryoablation procedures. *J Vasc Interv Radiol*. 2012;23(1).

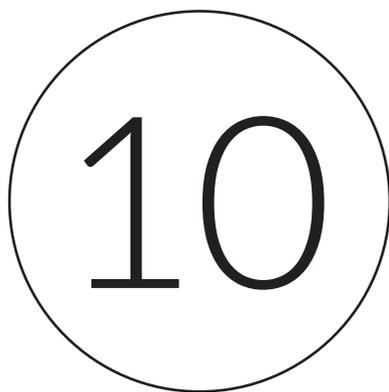
89. Pessoa RR, Autorino R, Laguna MP, Molina WR, Gustafson D, Nogueira L, et al. Laparoscopic Versus Percutaneous Cryoablation of Small Renal Mass: Systematic Review and Cumulative Analysis of Comparative Studies. *Clin Genitourin Cancer* [Internet]. 2017;15(5):513-519.e5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clgc.2017.02.003>
90. El Dib R, Touma NJ, Kapoor A. Cryoablation vs radiofrequency ablation for the treatment of renal cell carcinoma: A meta-analysis of case series studies. *BJU Int*. 2012;110(4).
91. Desai MM, Aron M, Gill IS. Laparoscopic partial nephrectomy versus laparoscopic cryoablation for the small renal tumor. *Urology*. 2005;
92. Abu-Ghanem Y, Fernández-Pello S, Bex A, Ljungberg B, Albiges L, Dabestani S, et al. Limitations of Available Studies Prevent Reliable Comparison Between Tumour Ablation and Partial Nephrectomy for Patients with Localised Renal Masses: A Systematic Review from the European Association of Urology Renal Cell Cancer Guideline Panel. *Eur Urol Oncol*. 2020;3(4):433–52.
93. Acosta Ruiz V, Ladjevardi S, Brekkan E, Häggman M, Lönnemark M, Wernroth L, et al. Periprocedural outcome after laparoscopic partial nephrectomy versus radiofrequency ablation for T1 renal tumors: a modified R.E.N.A.L nephrometry score adjusted comparison. *Acta radiol*. 2019;
94. Larcher A, Fossati N, Mistretta F, Lughezzani G, Lista G, Dell'Oglio P, et al. Long-term oncologic outcomes of laparoscopic renal cryoablation as primary treatment for small renal masses. *Urol Oncol Semin Orig Investig*. 2015;33(1).
95. Morkos J, Rodriguez KAP, Zhou A, Kolarich AR, Frangakis C, Rodriguez R, et al. Percutaneous Cryoablation for Stage 1 Renal Cell Carcinoma: Outcomes from a 10-year Prospective Study and Comparison with Matched Cohorts from the National Cancer Database. *Radiology*. 2020;296(2):452–9.

96. Thompson RH, Atwell T, Schmit G, Lohse CM, Kurup AN, Weisbrod A, et al. Comparison of partial nephrectomy and percutaneous ablation for cT1 renal masses. *Eur Urol.* 2015;
97. Guazzoni G, Cestari A, Buffi N, Lughezzani G, Nava L, Cardone G, et al. Oncologic results of laparoscopic renal cryoablation for clinical T1a tumors: 8 years of experience in a single institution. *Urology.* 2010;76(3).
98. Haber GP, Lee MC, Crouzet S, Kamoï K, Gill IS. Tumour in solitary kidney: Laparoscopic partial nephrectomy VS laparoscopic cryoablation. *BJU Int.* 2012;
99. Baust JG, Gage AA, Clarke D, Baust JM, Van Buskirk R. Cryosurgery - A putative approach to molecular-based optimization. In: *Cryobiology.* 2004.
100. Gage AA, Baust J. Mechanisms of Tissue Injury in Cryosurgery. *Cryobiology.* 1998.
101. Hoffmann NE, Bischof JC. The cryobiology of cryosurgical injury. *Urology.* 2002;
102. Lagerveld BW, Van Horsen P, Laguna MP, Van Den Wijngaard JPHM, Siebes M, Wijkstra H, et al. Gradient changes in porcine renal arterial vascular anatomy and blood flow after cryoablation. *J Urol.* 2011;
103. Rupp CC, Hoffmann NE, Schmidlin FR, Swanlund DJ, Bischof JC, Coad JE. Cryosurgical changes in the porcine kidney: Histologic analysis with thermal history correlation. *Cryobiology.* 2002;
104. QUINTANILLA R, KRUSEN FH, ESSEX HE. Studies on frost-bite with special reference to treatment and the effect on minute blood vessels. *Am J Physiol.* 1947;
105. Bourne MH, Piepkorn MW, Clayton F, Leonard LG. Analysis of microvascular changes in frostbite injury. *J Surg Res.* 1986;

106. Daum PS, Bowers WD, Tejada J, Hamlet MP. Vascular casts demonstrate microcirculatory insufficiency in acute frostbite. *Cryobiology*. 1987;
107. Dolcet X, Llobet D, Pallares J, Matias-Guiu X. NF- κ B in development and progression of human cancer. *Virchows Archiv*. 2005.
108. Peng YF, Martin DA, Kenkel J, Zhang K, Ogden CA, Elkon KB. Innate and adaptive immune response to apoptotic cells. *Journal of Autoimmunity*. 2007.
109. Bischof J, Christov K, Rubinsky B. A morphological study of cooling rate response in normal and neoplastic human liver tissue: Cryosurgical implications. *Cryobiology*. 1993;
110. Sabel MS, Su G, Griffith KA, Chang AE. Rate of freeze alters the immunologic response after cryoablation of breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2010;
111. Sabel MS. Cryo-immunology: A review of the literature and proposed mechanisms for stimulatory versus suppressive immune responses. *Cryobiology*. 2009.
112. Rodríguez-Faba O, Palou J, Rosales A, De La Torre P, Martí J, Palazzetti A, et al. Estudio prospectivo de crioterapia renal percutánea ecoguiada: selección de casos como factor de optimización de una técnica. *Actas Urol Esp [Internet]*. 2015;39(1):8–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.acuro.2014.03.011>
113. Rodríguez Faba Ó, Rosales Bordes A, Salvador Bayarri J, Palou Redorta J, Ruiz-Tagle Philips D, Cordeiro E, et al. Crioterapia renal laparoscópica: experiencia inicial. *Actas Urológicas Españolas*. 2009;33(9):982–7.
114. Uchida M, Imaide Y, Sugimoto K, Uehara H, Watanabe H. Percutaneous cryosurgery for renal tumours. *Br J Urol*. 1995;75(2):132–7.

115. Shimizu K, Mogami T, Michimoto K, Kameoka Y, Tokashiki T, Kurata N, et al. Digestive Tract Complications of Renal Cryoablation. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2016;
116. Bodily KD, Atwell TD, Mandrekar JN, Farrell MA, Callstrom MR, Schmit GD, et al. Hydrodisplacement in the percutaneous cryoablation of 50 renal tumors. *Am J Roentgenol*. 2010;
117. Seager M, Kumar S, Lim E, Munneke G, Bandula S, Walkden M. Renal cryoablation – a practical guide for interventional radiologists. *Br J Radiol*. 2021;94(1118).
118. Yan X, Zhang M, Chen X, Wei W, Yang R, Yang Y, et al. Image-guided percutaneous renal cryoablation for stage 1 renal cell carcinoma with high surgical risk. *World J Surg Oncol*. 2015;
119. Kam AW, Littrup PJ, Walther MM, Hvizda J, Wood BJ. Thermal protection during percutaneous thermal ablation of renal cell carcinoma. *J Vasc Interv Radiol*. 2004;
120. Patel SR, Hinshaw JL, Lubne MG, Lee FT, Nakada SY, Hedican SP. Hydrodissection using an iodinated contrast medium during percutaneous renal cryoablation. *J Endourol*. 2012;
121. Breen DJ, Bryant TJ, Abbas A, Shepherd B, McGill N, Anderson JA, et al. Percutaneous cryoablation of renal tumours: Outcomes from 171 tumours in 147 patients. *BJU Int*. 2013;
122. Buy X, Tok CH, Szwarc D, Bierry G, Gangi A. Thermal protection during percutaneous thermal ablation procedures: Interest of carbon dioxide dissection and temperature monitoring. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2009;32(3):529–34.
123. Medical C. a New Method of Classifying Prognostic in Longitudinal Studies : Development. *J Chronic Dis [Internet]*. 1987;40(5):373–83. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0021968187901718>

124. Austin PC. An introduction to propensity score methods for reducing the effects of confounding in observational studies. *Multivariate Behav Res.* 2011;46(3):399–424.
125. Rosenbaum PR, Rubin DB. The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. *Matched Sampl Causal Eff.* 2006;(1083):170–84.
126. Brookhart MA, Schneeweiss S, Rothman KJ, Glynn RJ, Avorn J, Stürmer T. Variable selection for propensity score models. *Am J Epidemiol.* 2006;163(12):1149–56.
127. Clavien PA, Barkun J, De Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD, et al. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: Five-year experience. *Ann Surg.* 2009;250(2):187–96.
128. Fraise G, Colleter L, Peyronnet B, Khene ZE, Mandoorah Q, Soorojebally Y, et al. Peri-operative and local control outcomes of robot-assisted partial nephrectomy vs percutaneous cryoablation for renal masses: comparison after matching on radiological stage and renal score. *BJU Int.* 2019;123(4):632–8.



ANEXO

CERTIFICADO DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN



Dña. Silvia Mateu Escudero, Presidenta del Comité De Ética de la Investigación con Medicamentos (CEIm) de la Fundació Puigvert,

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta para que se realice en la Fundació Puigvert el proyecto de investigación:

n/ref	(cítese en toda la correspondencia dirigida a este CEIm): C2020/24
Título	Crioterapia percutánea en el tratamiento de los tumores renales
Vers. Protocolo	vs 14 mayo 2020
Vers. Hoja Info Paciente	vs 20/07/2020

Que este Comité dio su **APROBACIÓN** en la sesión de **24/07/2020** y considera que:

- Se cumplen los requisitos de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.
- El procedimiento para obtener el consentimiento informado es adecuado.

Que este Comité **ACEPTA** que dicha investigación clínica sea realizada en la Fundació Puigvert por **RODRÍGUEZ FABÁ, O.** como investigador principal.

Y para que así conste, firma el presente documento en Barcelona, a **29/07/2020**.

Firmado:

Fundació Puigvert
CEIm Fundació Puigvert IUNA

Dra. Silvia Mateu
Presidenta del CEIm

UAB

Universitat Autònoma
de Barcelona