

# Manejo mínimamente invasivo en el cáncer: Revisión de tratamientos ablativos

Dr. [Norman Zambrano A.](#)  
[Departamento de urología,](#)  
[Clínica Las Condes](#)

## Resumen

El diagnóstico incidental de los tumores renales ha llevado a pesquisar una cifra significativa de masas pequeñas (menores de cuatro cm. de diámetro), que han obligado a modificar las pautas terapéuticas clásicas. Las cirugías radicales han sido reemplazadas, en algunos casos, por cirugías parciales o conservadoras y, últimamente, la aparición de terapias mínimamente invasivas están ampliando el espectro de modalidades terapéuticas para estos tumores. Las terapias son la crioblación o crioterapia, la ablación por radiofrecuencia y el HIFU (high intensity focudes ultrasound), que consisten en la aplicación directa de frío o energía, para destruir las células y controlar el crecimiento tumoral. Estos tratamientos pueden ser aplicados directamente, sobre el tumor. A través de una cirugía abierta o laparoscópica, por vía percutánea o simplemente a través de la piel. Los resultados de estas terapias aún no tienen un seguimiento a largo plazo suficiente, que permita su utilización libremente. Sin embargo, las tasas de remisión y control tumoral a tres o más años son alentadoras, lo cual, posiblemente, nos llevará a considerar estas terapias como una alternativa en casos seleccionados.

## Introducción

El uso masivo de estudios radiológicos, especialmente la ecotomografía y la tomografía axial computarizada (TAC), ha llevado a un incremento en la detección de tumores renales incidentales, generalmente más pequeños, en personas más jóvenes y con un potencial maligno eventualmente menor (1). Este hecho ha cambiado el enfoque terapéutico del carcinoma de células renales (CCR), dando espacio a una cirugía más conservadora (preservando el riñón) en tumores menores de cuatro cm. de diámetro.

La nefrectomía parcial (NP), en pacientes con riñón contralateral normal, ha sido ampliamente aceptada como una alternativa a la nefrectomía radical (NR), considerada la terapia "gold estándar" para el CCR. Las tasas de supervivencia global, cáncer-específica y de recurrencia con la NP son comparables a la de la NR. De hecho, la supervivencia cáncer-específica para la NP va de un 87% - 93% a cinco años, con recurrencias entre un 4 y 6%, lo cual es semejante a lo reportado para la NR (2 - 6).

A 10 años, la supervivencia cáncer-específica es de un 73%, con preservación de la función renal a largo plazo en un 93% de los pacientes sometidos a NP, lo cual reafirma la efectividad y seguridad de esta técnica (7). En los últimos años, con el progreso de la tecnología y el refinamiento de los procedimientos quirúrgicos, y con el objeto de disminuir el tiempo operatorio, el dolor postoperatorio, la morbilidad y la estadía hospitalaria, han surgido procedimientos mínimamente invasivos y terapias ablativas, como una alternativa a la NP abierta. Estos métodos consisten en la NP laparoscópica

(NPL) y, particularmente, la criocirugía o crioablación, la ablación por radiofrecuencia y la ablación por HIFU (high intensity focused ultrasound).

La NPL es una técnica que está en sus inicios, y que en manos muy experimentadas, es posible y segura, con un control oncológico adecuado a 24 meses de seguimiento. Pero aún con una tasa de complicaciones elevada (20%), principalmente, hemorragia y fístula urinaria (8, 9). Otros grupos muestran tasas de complicaciones menores, que van desde un 6% de complicaciones mayores a un 11 % de complicaciones renales/ urológicas (10, 11).

En esta revisión, nos referiremos a las terapias ablativas mencionadas previamente, mostrando sus ventajas y desventajas, así como sus futuras proyecciones.

## Indicaciones

La indicación de cualquiera de estos procedimientos mínimamente invasivos (ablativos) debiera restringirse a estudios de investigación, o a casos especiales, ya que aún no se dispone de seguimientos a largo plazo, que avalen su efectividad y control oncológico definitivos.

Estos tratamientos estarían indicados en pacientes con tumores exofíticos y periféricos de menos de cuatro cm. de diámetro, con patología asociada importante que contraindiquen en forma categórica, o al menos relativa, una cirugía parcial o radical.

## Criocirugía

La experiencia clínica inicial en urología con esta técnica proviene del tratamiento de patología benigna y maligna de la próstata. Sin embargo, debido a la proximidad del recto y la uretra, y por consiguiente, el riesgo de daño de los mismos, esta técnica no ha tenido el desarrollo previsto.

El riñón presenta ventajas con relación a la próstata, ya que está rodeado de grasa y dentro de la fascia de Gerota en el retroperitoneo, lo cual lo aísla del resto de los órganos intraabdominales. Por otro lado, la mayor parte de los tumores renales son únicos, lo que facilita su manejo local.

## Mecanismo

La destrucción tisular se produce por un congelamiento rápido de las células, colocando una aguja directamente en el tumor, que enfría el tejido circundante, con Nitrógeno líquido o Argón, obteniendo temperaturas centrales alrededor de  $-180^{\circ}$  a  $-195^{\circ}\text{C}$ . Este congelamiento rápido e intenso produce una deshidratación y desnaturalización de las proteínas, con formación de cristales intracelulares, lo cual daña los organelos y membranas celulares (12). También se ha visto que la aplicación de frío produce un daño endotelial, que induce a una microtrombosis, resultando una necrosis isquémica secundaria del tejido congelado (13). Después de 13 semanas, el tejido necrótico es reemplazado por un área de fibrosis bien circunscrita (14). La temperatura mínima necesaria para destruir tejido debiera ser de  $-20^{\circ}\text{C}$  (12), idealmente entre  $-40^{\circ}$  y  $-50^{\circ}\text{C}$  con un ciclo corto de congelamiento, dependiendo de las características del tejido a tratar y del modo de aplicación de la terapia (15). Esta temperatura se alcanza fácilmente en el centro de la "bola de hielo" (iceball), pero el tejido circundante se calienta rápidamente hacia la periferia de la bola, disminuyendo el daño tisular en esas áreas (16, 17). Este hecho ha obligado a extender la "bola de hielo"  $\pm 1$  cm. más allá del límite de la lesión.

## Técnica

Actualmente, se utilizan dos o tres ciclos de congelamiento para asegurar la destrucción tisular (14, 18, 19). Para insertar la aguja, se ha utilizado la vía abierta (intraoperatoria) (20- 22), la vía laparoscópica (14, 23- 25) y la vía percutánea (19, 26, 27). Después de introducir la aguja (cryoprobe) en el tumor, se procede a dos a tres ciclos de congelamiento (freeze-thaw), bajo monitorización simultánea de la formación de la "bola

de hielo", ya que la destrucción de tejido no puede ser detenida ni revertida una vez que se ha iniciado. La forma más frecuente para monitorizar la formación de la bola es la ecografía intra operatoria en tiempo real, que muestra un área hiperecoica, con sombra acústica posterior y una interfase ecogénica de delimitación clara entre la bola y el parénquima normal (20). También se ha utilizado la resonancia nuclear magnética (RNM) para guiar y monitorizar el tratamiento, con la ventaja de obtener una visión tridimensional y, a la vez, alejada de la lesión a tratar (26).

### Control radiológico del tratamiento

La TAC y la RNM son los métodos utilizados para ver la evolución de la lesión tratada. El principal criterio para considerar un resultado exitoso es la ausencia de contraste en el tumor (19, 26, 27), lo cual ya se puede apreciar a los 30 días postprocedimiento (16). En la evaluación de los resultados, también se han considerado la ausencia de recurrencia local (crecimiento de la lesión o aparición de nuevos tumores) y la ausencia de metástasis. Con el tiempo, la lesión tiende a disminuir de tamaño, incluso a desaparecer, quedando sólo una cicatriz o deformación en el parénquima renal (14,18). No obstante, muchas de las lesiones no desaparecen completamente, lo cual puede inducir a falsas interpretaciones (21).

### Estudios clínicos y resultados

Los primeros reportes en riñones humanos datan de 1995 y 1996, donde se demostró que la crioblación era un procedimiento seguro y bien tolerado, y que no alteraba la función renal (15, 28).

En la tabla N° 1 se resumen los estudios clínicos con crioblación renal.

| TABLA 1: SERIES CLÍNICAS CON CRIOABLACIÓN RENAL |                              |                      |                               |                                     |                                    |                            |
|---|------------------------------|----------------------|-------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------|----------------------------|
| Serie   | Técnica                      | Nºtumores (pac)      | Tam. promedio del tumor (cm.) | Ablación exitosa (%) <sup>(a)</sup> | Tiempo de seguim. promedio (meses) | Complicaciones mayores (%) |
| Zegel y cols. (1998) (17)                       | Crío abierta                 | 12 (6)               | NR                            | 100                                 | 3-22                               | NO                         |
| Bishoff y cols. (1999) (11)                     | Crío laparoscópica           | 8 (8)                | 2                             | 87,5                                | 7,7                                | NO                         |
| Rodríguez y cols (2000) (18)                    | Crío abierta y laparoscópica | 7 (7) <sup>(b)</sup> | Pequeños                      | 0 <sup>(c)</sup>                    | 14,2                               | NO                         |
| Remer y cols (2000) (21)                        | Crío laparoscópica           | 23 (21)              | <4cm                          | 100 <sup>(d)</sup>                  | 1-12                               | NO                         |
| Gill y cols. (2000)                             | Crío                         | 34 (32)              | 2,3                           | 100 <sup>(e)</sup>                  | 16,2                               | NO                         |

|  |                              |                     |         |                     |      |      |
|--|------------------------------|---------------------|---------|---------------------|------|------|
| (15)   | laparoscópica                |                     |         |                     |      |      |
| Rukstalis y cols (2001) (26)   | Crio abierta                 | 29 (29)             | 2,2     | 91,3                | 16   | 10,3 |
| Shingleton y cols. (2001) (26)   | Crio percutánea              | 37 (35)             | 3       | 100                 | 12   | 14,2 |
| Sung y cols. (2001) (27)   | Crio laparoscópica           | 53 (50)             | 2,1     | 96,7 <sup>(f)</sup> | 18,8 | NO   |
| Lee y cols. (2003) (29)  | Crio laparoscópica           | 20 (20)             | 1,4-4,5 | 95                  | 14,2 | 5    |
| Shingleton y cols. (2003) (30)   | Crio percutánea              | (70)                | 3,0     | 85,7                | 24   | NO   |
| Harmon y cols. (2003) (31)   | Crio abierta y laparoscópica | (76) <sup>(g)</sup> | 2,5     | 93,4                | 17   | 11   |
| (a) Definida como masa no contrastada en TAC o RNM, NR: no reportado. (b) 4 abierta y 3 lap. (e) Sólo resolución parcial. (d) Biopsia bajo TAC negativa en 18/18 pac. a 3-6 meses. (e) Biopsia bajo TAC negativa en 23/23 pac. a 3-6 meses. (n) Biopsia bajo TAC negativa en 30/31 pac. a 3-6 meses. (g) 39 pac. abierta y 37 laparoscópica. |                              |                     |         |                     |      |      |

En el estudio de Zegel y cols., seis pacientes fueron tratados por vía abierta, con ultrasonido (US) intra operatorio y aguja de tres mm. (20). No hubo mortalidad por el procedimiento. En el seguimiento a tres a 22 meses (con TAC o RNM), los seis pacientes se encuentran libres de tumor.

Bishoff y cols. reportan sobre ocho pacientes con tumores de dos cm. (en promedio), tratados por vía laparoscópica, utilizando una aguja de tres a cuatro mm. y llegando a -180°C (14). No tuvieron complicaciones y la pérdida sanguínea fue, en promedio, de 140 ml. Con un seguimiento promedio de 7,7 meses (con TAC), no observaron recurrencias (lesiones no contrastadas), ni cambios en la función renal. En la evolución posterior, un paciente presentó una imagen contrastada, que requirió de NR. La biopsia demostró un pequeño foco de tumor viable.

En un trabajo de Rodríguez y cols., siete pacientes que rehusaron cirugía, con lesiones periféricas pequeñas, fueron tratados por vía abierta (4) o por vía laparoscópica (3), sin complicaciones y sin cambios significativos en la creatinina (21). Con 14,2 meses de seguimiento promedio, la TAC mostró solamente una resolución parcial de las lesiones.

Remer y cols. efectuaron crioablación laparoscópica a 21 pacientes (23 tumores <\_ 4

cm.) (24). A 18 pacientes se les realizó una biopsia percutánea bajo TAC a los seis meses del procedimiento, la cual fue negativa en todos ellos.

El grupo de Gill comunica sobre 32 pacientes (34 tumores de 2,3 cm. de diámetro promedio) tratados por vía laparoscópica (22 retroperitoneal y 10 transperitoneal), con dos ciclos de congelamiento (18). El tiempo promedio de cirugía fue de 2,9 horas y de 15,1 minutos para la crioterapia. A los 16,2 meses de seguimiento, no observaron recurrencias ni metástasis en el sitio de los trócares (con TAC), y en 23 de 23 pacientes biopsiados bajo TAC a los tres - seis meses, ésta fue negativa para cáncer.

Rukstalis y cols. sometieron a 29 pacientes a criocirugía abierta, con un tamaño tumoral promedio de 2,2 cm. (22). Tuvieron cinco complicaciones mayores, pero tres de ellas relacionadas con el procedimiento. Dos pacientes requirieron de transfusión, uno por un desgarro de la cápsula esplénica y otro, por una fractura renal durante el procedimiento. Un tercer paciente sufrió un desgarro de la cápsula renal, que se manejó fácilmente en el intra operatorio. Con un seguimiento de 16 meses obtienen un 91,3% de pacientes libres de recurrencia (una falla).

El grupo de Shingleton presenta su serie inicial de 20 pacientes tratados por vía percutánea (22 tumores de tres cm. de diámetro promedio) (19). El tratamiento duró 56 a 177 minutos (prom.: 97). Un paciente requirió de retratamiento por persistencia de la lesión (TAC o RNM). Posteriormente, con un seguimiento de 9,1 meses, no observaron nuevas recurrencias. En una actualización de la serie, que incluyó 35 pacientes y una evolución de 12 meses, un total de cinco pacientes fueron retratados con crioablación (29). Finalmente, todos los pacientes se encuentran sin evidencias radiológicas de tumor viable. Cabe destacar que cinco pacientes se complicaron, un absceso superficial de la pared y cuatro hematurias graves que se manejaron conservadoramente.

Sung y cols. reportan el resultado de crioablación de 53 tumores renales (2,1 cm. en promedio) en 50 pacientes, realizada por vía laparoscópica (30). Se les aplicó dos ciclos de congelamiento, por vía transperitoneal a 12 y retroperitoneal a 38, bajo ultrasonido. El tiempo de cirugía fue de 2,6 horas y 20,5 minutos de crioablación, con una pérdida estimada de sangre de 50,6 ml. De 31 pacientes con biopsia percutánea a los tres a seis meses, en 30 fue negativa. En 19 pacientes con 18 meses de seguimiento la lesión ha disminuido de tamaño en  $\pm 90\%$ . En nueve pacientes con dos años de evolución, hay desaparición radiológica del tumor.

Al actualizar la serie, 25 pacientes tienen 42 meses (en promedio) de evolución (31). Un paciente requirió de NR por tumor persistente. El resto se encuentra radiológicamente libre de tumor.

En un reciente estudio, Lee y cols. muestran sus resultados con hasta tres años de seguimiento (tiempo promedio de seguimiento de 14,2 meses), con ablación retroperitoneal laparoscópica a 20 pacientes con tumores periféricos de 1,4 a 4,5 cm. (32). La biopsia intra operatoria reveló CCR en 11 de ellos, de los cuales ninguno tiene evidencias de recurrencia en el TAC. En cuatro de ocho pacientes con más de dos años de evolución, la lesión desapareció completamente, mientras que en los cuatro restantes, ésta disminuyó de tamaño y se estabilizó. Hay un fracaso de la terapia y una complicación grave, que consistió en una lesión pancreática, que fue intervenida quirúrgicamente.

En el congreso de la Asociación Americana de Urología (abril 2003), se presentaron dos resúmenes sobre crioablación. Shingleton y cols. reportan sobre 70 pacientes tratados por vía percutánea, con un seguimiento promedio de dos años (33). Nueve pacientes requirieron más de un tratamiento, por ablación incompleta. Del total, 60 están vivos, sin evidencias de recurrencia. Sólo comunican una complicación, un hematoma perinefrítico, que requirió de transfusión.

En el trabajo de Harmon y cols., la ablación fue por vía laparoscópica en 37 pacientes y por vía abierta en 39 (total: 76 pacientes) (34). Los tumores tenían en promedio 2,5 cm., la pérdida estimada de sangre fue de 100 ml., pero cuatro pacientes requirieron de transfusión. Nueve pacientes tuvieron complicaciones graves: seis fracturas capsulares renales, dos íleos post-operatorios y un accidente cardiovascular. Curiosamente, tres pacientes desarrollaron insuficiencia renal, con necesidad de diálisis, a los seis, nueve y

31 meses después del tratamiento. La sobrevida causa-específica fue de 100%, con un 93% de resolución radiográfica de la lesión, la cual se produjo, en promedio, a los ocho meses.

### **Ablación por radiofrecuencia**

La radiofrecuencia (RDF) se considera aún en etapa investigacional en urología. Los estudios clínicos con RDF provienen principalmente del tratamiento de tumores hepáticos. La indicación de RDF en tumores renales es básicamente la misma que en crioblación, es decir, en tumores pequeños, exofíticos y periféricos, menores de cuatro cm., y en pacientes con alguna contraindicación para cirugía radical o parcial. También ha sido utilizada en la nefrectomía parcial laparoscópica, como mecanismo hemostático previo a la resección del tumor, en la así llamada NPL asistida por radiofrecuencia (35, 36).

En tumores centrales, cercanos al sistema colector o al hilio renal, está contraindicada por el riesgo de daño a dichas estructuras.

La aplicación de RDF puede realizarse por vía percutánea en tumores de valva posterior, por vía laparoscópica retroperitoneal en tumores de valva posterior y de la convexidad, y transperitoneal en aquellos de valva anterior.

### **Mecanismo**

La energía de RDF es aplicada directamente al tumor, insertando una aguja en el tejido blanco, con el objetivo de destruir el tejido que rodea a la aguja. La energía se libera en forma de corriente alterna a una altísima frecuencia (> 400.000 Hz), con lo cual se produce una agitación de iones tisulares, elevando la temperatura por fricción. A medida que la temperatura asciende, el tejido se seca, lo cual impide el paso de más energía a tejidos periféricos, por lo que la zona de ablación es limitada.

Temperaturas entre 55° y 60°C por cinco minutos producen un daño celular irreversible. En cambio, temperaturas sobre 60°C causan muerte celular y coagulación tisular. Existen, básicamente, dos sistemas para aplicar la RDF, los controlados por impedancia (que es la resistencia al flujo de corriente eléctrica) y los por temperatura. Ambos miden, ya sea impedancia o temperatura, en el tejido cercano a la aguja e informan al generador para modificar la entrega de energía, en forma concordante a los requerimientos.

En el mercado existen tres generadores de RDF: RITA Medical Systems, Radionics y Meditech, de Boston Scientific. El modelo RITA 1500 es el más moderno y es controlado por temperatura. Los otros dos funcionan por impedancia.

### **Técnica y control radiológico del tratamiento**

Las agujas pueden colocarse bajo visión directa, ecográfica o guiada bajo TAC o RNM. No es posible, sin embargo, controlar radiológicamente la lesión creada durante el tratamiento, lo cual es una gran desventaja, con relación a la crioterapia o al HIFU.

El control post-tratamiento debe ser con TAC con contraste o con RNM con gadolinium. La RDF produce necrosis de coagulación en el tejido, pero requiere, al menos, de 24 a 48 horas para que ésta se produzca. Por ello, los estudios que resecan la zona tratada inmediatamente después de la ablación, debieran considerar estudios de vitalidad tisular y, no sólo, tinciones habituales.

### **Estudios experimentales y clínicos**

El primer trabajo en tumores renales en seres humanos fue publicado en 1997 por Zlotta y cols., quienes trataron cuatro tumores en riñones nefrectomizados y, posteriormente, tres pacientes in vivo, previo a la cirugía (37). En estos tres casos, se comprobó que la aplicación de RDF era segura, sin daño a órganos adyacentes y con una buena correlación en el tamaño de la lesión producida y el tumor tratado.

Varios estudios en animales siguieron a este experimento en humanos, demostrando que era un procedimiento seguro, sin cambios en la función renal o el hematocrito, y con necrosis de coagulación en las áreas tratadas (38, 39). Crowley y cols., sin embargo, tuvieron dos complicaciones serias en cerdos, derivadas de la aplicación percutánea y laparoscópica de RDF: un urinoma (vía lap.) y un daño grave del psoas (vía perc.), con uno de los filamentos del electrodo que se salió del riñón, en forma inadvertida (40).

De 10 estudios clínicos realizados hasta la fecha, cuatro han utilizado la vía percutánea, cuatro la vía laparoscópica (trans o retroperitoneal) y dos la vía abierta, previo a la nefrectomía. Algunas de las ventajas de la laparoscopia son que permite tomar biopsia de la lesión a tratar y del tejido graso peritumoral. Además, es posible controlar visualmente la evolución de la ablación y los tejidos adyacentes, disminuyendo el riesgo potencial de daño a órganos cercanos.

En la tabla N° 2 se resumen los estudios clínicos con RDF.

| <b>TABLA 2: SERIES CLÍNICAS DE ABLACIÓN RENAL CON RADIOFRECUENCIA</b> |                            |                 |                               |                                     |                                    |                            |
|---|----------------------------|-----------------|-------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------|----------------------------|
| Serie   | Técnica                    | Nºtumores (pac) | Tam. promedio del tumor (cm.) | Ablación exitosa (%) <sup>(a)</sup> | Tiempo de seguim. promedio (meses) | Complicaciones mayores (%) |
| Germain y cols. (41)  | RDF percutánea (Radionics) | 9 (8)           | 3,3                           | 77,7                                | 10,3                               | NO                         |
| MacGovern cols. (11)  | RDF percutánea (RITA)      | 18 (17)         | 1,5-5,5                       | 83,3                                | 6-36                               | 17,6                       |
| Pavlovich cols. (43)  | RDF percutánea (RITA)      | 24 (21)         | 2,4                           | 79                                  | 2                                  | NO                         |
| Ogan cols. (44)   | RDF laparoscópica          | 8 (5)           | 1,75                          | 100                                 | 1,5                                | NO                         |
| Matlaga cols. (45)  | RDF percutánea (Radionics) | 20 (15)         | 2,4                           | 80                                  | (b)                                | NO                         |
| Michaels cols. (46)   | RDF abierta (RITA)         | 12 (6)          | 2,4                           | 5                                   | (b)                                | 20                         |
| Jacomides cols. (47)  | RDF laparoscópica          | 17 (13)         | 1,96                          | 100(c)                              | 9,8                                | NO                         |
| Lisson cols. (48)   | Crío abierta               | 21 (21)         | 2,6                           | 52,3(d)                             | 12,1                               | 9,5                        |

(a) Definida como masa no contrastada en TAC o RNM.  
 (b) Cirugía inmediata después de la RDF.  
 (c) Seis tumores resecaados inmediatamente después de RDF.

(d) No se reporta el resultado en siete pacientes.

El primer trabajo con RDF por vía percutánea fue realizado por Gervais y cols., quienes trataron a ocho pacientes de alto riesgo, con riñón solitario y/o expectativa de vida < 10 años (41). Tres tumores < tres cm., periféricos y seis tumores > tres cm. recibieron 24 tratamientos (retratamiento a los que no respondieron completamente con un ciclo). Con un seguimiento promedio de 10,3 meses, los tres tumores pequeños y cuatro de los de mayor tamaño demostraron ausencia de contraste en la TAC. Los dos que no respondieron fueron aquellos centrales y de más de 4,4 cm.

En el estudio de McGovern y cols., 19 CCR en 17 pacientes, recibieron ablación con el sistema RITA, por vía percutánea (42). El tamaño de los tumores varió de uno a 5,5 cm y el seguimiento fue de seis meses a tres años. Hubo 15 respuestas completas y tres parciales en 18 pacientes con intención curativa. Los autores destacan que las respuestas parciales ocurrieron en los tumores centrales y de 4,4 y 5,5 cm, tamaño mayor a lo indicado para esta terapia. Se presentaron tres complicaciones graves: dos obstrucciones ureterales que requirieron de instalación de catéter y una hematuria significativa, que se manejó en forma conservadora, resaltando el riesgo de complicaciones severas con este procedimiento.

En un estudio del National Cancer Institute, se presenta la respuesta a ablación con el sistema RITA en pacientes con cánceres hereditarios (von Hippel-Lindau [VHL] o cáncer papilar hereditario [HPRC]) (43). Veinticuatro tumores, en 21 pacientes, con tamaño < tres cm. y con progresión en el último año. A los dos meses, el tamaño tumoral había disminuido y en un 79% (19/24) de los casos, el tratamiento se consideró exitoso. No se observaron complicaciones y tuvieron sólo cuatro complicaciones menores (dolor a nivel del psoas (2) y disminución de la sensibilidad cutánea en el flanco(2).

El grupo de Cadeddu comenta su estudio de cinco pacientes (ocho tumores) tratados por vía laparoscópica retroperitoneal (44). El tamaño promedio de las lesiones fue de 1,75 cm y no hubo complicaciones mayores, salvo la elevación de la creatinina en un paciente con múltiples ablaciones. La TAC a los seis meses demostró disminución de tamaño y ausencia de contraste en todos los tumores tratados.

Dos estudios de RDF previo a la cirugía muestran resultados diferentes. Matlaga y cols. trataron 10 pacientes con CCR de 3,2 cm. (promedio), previo a NR o NP. Ocho respondieron satisfactoriamente (45). Los dos tumores que no respondieron nunca alcanzaron la temperatura deseada y uno de ellos era de ocho cm., muy por encima de lo indicado. El otro estudio previo a cirugía es de Michaels y cols., quienes trataron 15 pacientes (20 tumores, prom: 2,4cm) (46). El resultado de la ablación fue considerado malo, ya que en los 20 tumores no se observó destrucción completa de la lesión (Hematoxilina & Eosina), y en cuatro de cinco tumores la vitalidad celular fue normal (NADH). Además, tuvieron tres complicaciones graves: un daño de pelvis renal que requirió de pieloplastia y dos fístulas urinarias, que se manejaron con catéter. Una posible explicación para este fracaso es el tiempo de congelamiento empleado, que fue de seis minutos, siendo que lo recomendado para ese equipo (RITA), es de dos ciclos de 5,5 minutos cada uno.

En un estudio reciente, 13 pacientes (17 tumores, prom: 1,96 cm), fueron tratados por vía laparoscópica, resecando seis tumores en forma inmediata y dejando 11 in situ (47). Diez lesiones resultaron ser CCR, de las cuales ocho, con al menos seis meses de seguimiento, se encuentran sin evidencia de recurrencia ni progresión. Los autores reafirman que la NP asistida por RDF debiera reservarse sólo para lesiones pequeñas y exofíticas, y que debe existir un seguimiento estricto de aquellas no resecadas.

En un resumen, presentado en el congreso de la Asociación Americana de Urología de abril de 2003, Lisson y cols. muestran los resultados de RDF aplicada por vía percutánea, a 21 pacientes de alto riesgo o que rechazaron la cirugía (48). La edad promedio de los pacientes fue de 72,9 años y 16 se biopsiaron al momento de la ablación (seis CCR, cuatro oncocitomas, dos angiomiolipomas y cuatro sin diagnóstico). El tamaño promedio de los tumores fue de 2,6 cm. y el seguimiento de 12,1 meses. Once de los 21 tumores disminuyó de tamaño y mostraron ausencia de contraste en la



TAC; dos tumores tuvieron respuesta parcial y un tumor sin respuesta requirió de NR. En esta serie, se reportan dos quemaduras cutáneas graves.

### **Ablación por HIFU (High Intensity Focused Ultrasound)**

Existen ciertas ventajas teóricas de esta técnica sobre las anteriores. La primera es que las ondas de ultrasonido pueden ser dirigidas a una pequeña área focal, calentando solamente esa zona y evitando la diseminación de calor a tejidos vecinos, ya que la energía se concentra sólo en el área focal.

Además, HIFU puede ser aplicado a través de la piel (como la litotricia extracorpórea), porque los tejidos intermedios y circundantes no se ven afectados. Otra ventaja es que el ultrasonido no produce efectos adversos sobre los tejidos, lo cual permitiría su reaplicación sin problemas. El tratamiento puede monitorizarse con ecografía habitual, en línea con el transductor del HIFU. Finalmente, también tendría la ventaja teórica de ser un tratamiento indoloro.

### **Indicaciones**

No existen en la actualidad, datos clínicos ni estudios experimentales que permitan delinear cuáles tumores se pueden tratar con esta técnica.

### **Mecanismo**

El ultrasonido es generado a alta frecuencia (0,5 - 10 MHz) por vibración de un transductor piezoeléctrico o piezocerámico. Esto produce una oscilación de las moléculas a la misma frecuencia y amplitud de la onda, lo cual genera fricción y calor. Las ondas pueden ser enfocadas a un área precisa, con un reflector parabólico, lentes acústicos o pequeños elementos piezoeléctricos dispuestos de tal forma, que producen un área focal fija. La temperatura en el tejido se eleva rápidamente a 65° - 100°C, causando necrosis por coagulación y daño celular irreversible. HIFU también dañaría vasos sanguíneos < dos cm. de diámetro, induciendo una necrosis isquémica.

### **Equipo**

El único equipo actualmente disponible para tumores renales (existen otros para la próstata), es uno producido en China.

### **Complicaciones**

El principal problema del HIFU es la generación de quemaduras en la piel, en la zona de penetración de las ondas en la piel. En el resto de los tejidos, que tienen un coeficiente de atenuación similar al agua, las ondas se propagan sin problema, pero en la piel, la energía se puede absorber, causando quemaduras de 2° y 3er grado.

### **Estudios de investigación**

En urología, la mayor parte de la experiencia clínica con HIFU es en patología prostática, a la cual no nos referiremos.

En trabajos en animales, se ha logrado la destrucción de tejido renal en perros, conejos y cerdos, en hasta un 63 - 67% de los casos, aplicado por vía extracorpórea (49-51). La mayor parte de los animales sufrió quemaduras significativas en la piel, pero sin lesión de órganos adyacentes.

Existen pocos trabajos en tumores renales humanos. Vallancien y cols. realizaron HIFU extracorpóreo a cuatro pacientes con tumores T2 - T3; dos, a los seis, ocho, y quince días previos a la cirugía (52). En el tejido se observó necrosis de coagulación y el volumen afectado fue alrededor de cuatro cc. Dos pacientes presentaron quemaduras de 2° y 3er grado.

Otro estudio con 24 pacientes, tratados inmediatamente previo a la cirugía, mostró

cambios histológicos en 19 de ellos (53). Recientemente, el mismo grupo comunica el seguimiento a seis meses de un paciente con tres tumores en riñón único, tratado con HIFU transcutáneo (54). El primer tumor recibió potencia máxima (1200 W), bajo anestesia general, con quemadura cutánea secundaria. El tumor disminuyó de tamaño en aproximadamente un 50%. Los otros dos tumores fueron tratados con analgesia y sedación. El paciente toleró sólo 600 W de potencia; las lesiones disminuyeron de tamaño en forma mínima.

## Conclusiones

El tratamiento del carcinoma de células renales ha sufrido un cambio dramático en los últimos 10 años. Para tumores renales pequeños (< cuatro cm.), la cirugía conservadora (nefrectomía parcial o tumorectomía) ha reemplazado en muchos casos a la nefrectomía radical. Últimamente, la NP está teniendo modificaciones innovadoras, como la NP laparoscópica (aún en desarrollo de la técnica y en manos muy experimentadas).

Las terapias ablativas han mostrado resultados promisorios, lo cual nos abre el horizonte para nuevas modalidades terapéuticas. Sin embargo, mientras no se tengan resultados a largo plazo, la criocirugía, radiofrecuencia y HIFU en el tratamiento de tumores renales, debieran considerarse en etapa investigacional.

De las tres modalidades presentadas, la crioablación y la RDF son las que han demostrado resultados alentadores a mediano plazo. HIFU requiere aún de un desarrollo tecnológico mayor y de estudios clínicos apropiados.

## Bibliografía

1. Wunderlich H, Reichelt O, Schumann S, Schlichter A, Kosmehl H, Werner W, Vollandt R, Schubert J.: Nephron sparing surgery for renal cell carcinoma 4 cm. or less in diameter: indicated or under treated? *J Urol.* 1998 May; 159(5):1465-9.
2. Lerner SE, Hawkins CA, Blute ML, Grabner A, Wollan PC, Eickholt JT, Zincke H.: Disease outcome in patients with low stage renal cell carcinoma treated with nephron sparing or radical surgery. *J Urol.* 1996 Jun; 155(6):1868-73.
3. Licht MR, Novick AC.: Nephron sparing surgery for renal cell carcinoma. *J Urol.* 1993 Jan; 149(1):1-7.
4. Licht MR, Novick AC, Goormastic M.: Nephron sparing surgery in incidental versus suspected renal cell carcinoma. *J Urol.* 1994 Jul;152(1):39-42.
5. Lau WK, Blute ML, Weaver AL, Torres VE, Zincke H.: Matched comparison of radical nephrectomy vs nephron-sparing surgery in patients with unilateral renal cell carcinoma and a normal contralateral kidney. *Mayo Clin Proc.* 2000 Dec;75(12):1236-42.
6. Uzzo RG, Novick AC.: Nephron sparing surgery for renal tumors: indications, techniques and outcomes. *J Urol.* 2001 Jul; 166(1):6-18.
7. Fergany AF, Hafez KS, Novick AC.: Long-term results of nephron sparing surgery for localized renal cell carcinoma: 10-year followup. *J Urol.* 2000 Feb; 163(2):442-5.
8. Rassweiler JJ, Abbou C, Janetschek G, Jeschke K.: Laparoscopic partial nephrectomy. The European experience. *Urol Clin North Am.* 2000 Nov;27(4):72136. Review.
9. Kim FJ, Rha KH, Hernandez F, Jarrett TW, Pinto PA, Kavoussi LR.: Laparoscopic radical versus partial nephrectomy: assessment of complications. *J Urol.* 2003 Aug; 170(2 Pt 1): 408-11.
10. Gill IS, Desai MM, Kaouk JH, Meraney AM, Murphy DP, Sung GT, Novick AC.: Laparoscopic partial nephrectomy for renal tumor: duplicating open surgical techniques.

11. Gill IS, Matin SF, Desai MM, Kaouk JH, Steinberg A, Mascha E, Thornton J, Sherief MH, Strzempkowski B, Novick AC.: Comparative analysis of laparoscopic versus open partial nephrectomy for renal tumors in 200 patients. *J Urol.* 2003 Jul; 170(1):64-8.
12. Gage AA, Baust J.: Mechanisms of tissue injury in cryosurgery. *Cryobiology.* 1998 Nov;37(3):171-86. Review.
13. Edmunds TB Jr, Schulsinger DA, Durand DB, Waltzer WC.: Acute histologic changes in human renal tumors after cryoablation. *J Endourol.* 2000 Mar; 14(2):139-43.
14. Bishoff JT, Chen RB, Lee BR, Chan DY, Huso D, Rodriguez R, Kavoussi LR, Marshall FF.: Laparoscopic renal cryoablation: acute and long-term clinical, radiographic, and pathologic effects in an animal model and application in a clinical trial. *J Endourol.* 1999 May;13(4):233-9.
15. Uchida M, Imaide Y, Sugimoto K, Uehara H, Watanabe H.: Percutaneous cryosurgery for renal tumours. *Br J Urol.* 1995 Feb;75(2):132-6; discussion 136-7.
16. Campbell SC, Krishnamurthi V, Chow G, Hale J, Myles J, Novick : Renal cryosurgery: experimental evaluation of treatment parameters. *Urology.* 1998 Jul;52(1):29-33; discussion 33-4.
17. Mazur P.: Cryobiology: the freezing of biological systems. *Science.* 1970 May 22;168(934):939-49.
18. Gill IS, Novick AC, Meraney AM, Chen RN, Hobart MG, Sung GT, Hale J, Schweizer DK, Remer EM.: Laparoscopic renal cryoablation in 32 patients. *Urology.* 2000 Nov 1;56(5):748-53.
19. Shingleton WB, Sewell PE Jr.: Percutaneous renal tumor cryoablation with magnetic resonance imaging guidance. *J Urol.* 2001 Mar;165(3):773-6.
20. Zegel HG, Holland GA, Jennings SB, Chong WK, Cohen JK.: Intraoperative ultrasonographically guided cryoablation of renal masses: initial experience. *J Ultrasound Med.* 1998 Sep;17(9):571-6.
21. Rodriguez R, Chan DY, Bishoff JT, Chen RB, Kavoussi LR, Choti MA, Marshall FF.: Renal ablative cryosurgery in selected patients with peripheral renal masses. *Urology.* 2000 Jan;55(1):25-30.
22. Rukstalis DB, Khorsandi M, Garcia FU, Hoenig DM, Cohen JK.: Clinical experience with open renal cryoablation. *Urology.* 2001 Jan;57(1):34-9.
23. Gill IS, Novick AC, Soble JJ, Sung GT, Remer EM, Hale J, O'Malley CM.: Laparoscopic renal cryoablation: initial clinical series. *Urology.* 1998 Oct;52(4):543-51.
24. Remer EM, Weinberg EJ, Oto A, O'Malley CM, Gill IS.: MR imaging of the kidneys after laparoscopic cryoablation. *AJR Am J Roentgenol.* 2000 Mar;174(3): 635-40.
25. Chen RN, Novick AC, Gill IS.: Laparoscopic cryoablation of renal masses. *Urol Clin North Am.* 2000 Nov;27(4): 813-20.
26. Harada J, Dohi M, Mogami T, Fukuda K, Miki K, Furuta N, Kishimoto K, Simizu T, Miyasaka K.: Initial experience of percutaneous renal cryosurgery under the guidance of a horizontal open MRI system. *Radiat Med.* 2001 Nov-Dec; 19(6):291-6.
27. Shingleton WB, Sewell PE Jr.: Percutaneous renal cryoablation of renal tumors in patients with von Hippel-Lindau disease. *J Urol.* 2002 Mar; 167(3):1268-70.
28. Delworth MG, Pisters LL, Fornage BD, von Eschenbach AC.: Cryotherapy for renal cell carcinoma and angiomyolipoma. *J Urol.* 1996 Jan; 155(1):252-4; discussion 254-5.
29. Shingleton W., Sewell P.: "Percutaneous renal cryoablation for renal tumors: One

year follow-up" *J. Urol.* 2001; 165(s): 186 (abstract)

30. Sung P., Meraney A., Schweizer D., Novick A., Gill I.: Laparoscopic renal cryoablation in 50 patients: intermediate follow-up. *J. Urol.* 2001; 165 (s): 158 (abstract).

31. Steinberg A., Gill I., Strempkowski B., et al.: 3-year follow-up of laparoscopic renal cryoablation in 25 patients. *J. Urol.* 2002; 167 (s): 166 (abstract).

32. Lee DI, McGinnis DE, Feld R, Strup SE.: Retroperitoneal laparoscopic cryoablation of small renal tumors: intermediate results. *Urology.* 2003 Jan;61(1):83-8.

33. Shingleton W., Jackson MS.: Long term follow-up of percutaneous renal cryoablation. *J. Urol.* 2003; 169 (s): 2 (abstract).

34. Harmon JD., Parulkar Bg., Haleblan G., Stoker ME., Greenstein MA., Rukstalis DB.: Long-term outcomes of renal cryoablation. *J. Urol.* 2003; 169 (s): 229 (abstract).

35. Jacomides L, Ogan K, Watumull L, Cadeddu JA.: Laparoscopic application of radio frequency energy enables in situ renal tumor ablation and partial nephrectomy. *J Urol.* 2003 Jan;169(1):49-53; discussion 53.

36. Gettman MT, Bishoff JT, Su LM, Chan D, Kavoussi LR, Jarrett TW, Cadeddu JA.: Hemostatic laparoscopic partial nephrectomy: initial experience with the radiofrequency coagulation-assisted technique. *Urology.* 2001 Jul;58(1):8-11.

37. Zlotta AR, Wildschutz T, Raviv G, Peny MO, van Gansbeke D, Noel JC, Schulman CC.: Radiofrequency interstitial tumor ablation (RITA) is a possible new modality for treatment of renal cancer: ex vivo and in vivo experience. *J Endourol.* 1997 Aug; 11(4):251-8.

38. Gill IS, Hsu TH, Fox RL, Matamoros A, Miller CD, Leveen RF, Grune MT, Sung GT, Fidler ME.: Laparoscopic and percutaneous radiofrequency ablation of the kidney: acute and chronic porcine study. *Urology.* 2000 Aug 1;56(2):197-200.

39. Adams JB, Moore RG, Anderson JH, Strandberg JD, Marshall FF, Davoussi LR.: High-intensity focused ultrasound ablation of rabbit kidney tumors. *J Endourol.* 1996 Feb;10(1):71-5.

40. Crowley JD, Shelton J, Iverson AJ, Burton MP, Dalrymple NC, Bishoff JT.: Laparoscopic and computed tomography-guided percutaneous radiofrequency ablation of renal tissue: acute and chronic effects in an animal model. *Urology.* 2001 May;57(5):976-80.

41 . Gervais DA, McGovern FJ, Wood BJ, Goldberg SN, McDougal WS, Mueller PR.: Radio-frequency ablation of renal cell carcinoma: early clinical experience. *Radiology.* 2000 Dec;217(3):665-72.

42. McGovern FJ., McDougal WS., Gervais D., Mueller P.: Percutaneous radiofrequency ablation of human renal cell carcinoma. *J. Urol.* 2001; 165 (s): 157 (abstract).

43. Pavlovich CP, Walther MM, Choyke PL, Pautler SE, Chang R, Linehan WM, Wood BJ.: Percutaneous radio frequency ablation of small renal tumors: initial results. *J Urol.* 2002 Jan;167(1):10-5.

44. Ogan K, Cadeddu JA.: Minimally invasive management of the small renal tumor: review of laparoscopic partial nephrectomy and ablative techniques. *J Endourol.* 2002 Nov;16(9):635-43.

45. Matlaga BR, Zagoria RJ, Woodruff RD, Torti FM, Hall MC.: Phase II trial of radio frequency ablation of renal cancer: evaluation of the kill zone. *J Urol.* 2002 Dec; 168(6):2401-5.

46. Michaels MJ, Rhee HK, Mourtzinios AP, Summerhayes IC, Silverman ML, Libertino JA.: Incomplete renal tumor destruction using radio frequency interstitial ablation. *J Urol.* 2002 Dec;168(6):2406-9; discussion 2409-10.

47. *Jacomides L, Ogan K, Watumull L, Cadeddu JA.: Laparoscopic application of radio frequency energy enables in situ renal tumor ablation and partial nephrectomy. J Urol. 2003 Jan;169(1):49-53; discussion 53.*
48. *Lisson SW., Paz R., Broderick GA., PetrouS., Igel TC.:Treatment of small renal masses with radiofrequency ablation: initial experience. J. Urol. 2003; 169 (s): 229 (abstract).*
49. *Chapelon JY, Margonari J, Theillere Y, Gorry F, Vernier F, Blanc E, Gelet A.: Effects of high-energy focused ultrasound on kidney tissue in the rat and the dog. Eur Urol. 1992;22(2):147-52.*
50. *Adams JB, Moore RG, Anderson JH, Strandberg JD, Marshall FF, Davoussi LR.: High-intensity focused ultrasound ablation of rabbit kidney tumors. J Endourol.1996 Feb;10(1):71-5.*
51. *Watkin NA, Morris SB, Rivens IH, ter Haar GR.: High-intensity focused ultrasound ablation of the kidney in a large animal model. J Endourol. 1997 Jun;11(3):191-6.*
52. *Vallancien G, Chartier-Kastler E, Harouni M, Chopin D, Bougaran J.: Focused extracorporeal pyrotherapy: experimental study and feasibility in man. Semin Urol. 1993 Feb;11(1):7-9.*
53. *Kohrmann KU, Michel MS, Back W, Gaa J, Alken P: Non-invasive thermoablation in the kidney: first results of the clinical feasibility study. J Endourol, 14 (supplem 1): A34, 2000.*
54. *Kohrmann KU, Michel MS, Gaa J, Marlinghaus E, Alken P.: High intensity focused ultrasound as noninvasive therapy for multilocal renal cell carcinoma: case study and review of the literature.J Urol. 2002 Jun;167(6):2397-403.*