

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

Β΄ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΑΣ

Διευθυντής: Καθηγητής Νικόλαος Κελέκης

**ΔΙΑΔΕΡΜΙΚΟΣ ΘΕΡΜΟΚΑΥΤΗΡΙΑΣΜΟΣ ΜΕ ΧΡΗΣΗ ΜΙΚΡΟΚΥΜΑΤΩΝ (microwave ablation-
MWA) ΝΕΦΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ: ΜΕΣΟΠΡΟΘΕΣΜΑ ΚΑΙ ΜΑΚΡΟΠΡΟΘΕΣΜΑ
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ**

ΕΥΘΥΜΙΟΥ ΕΥΓΕΝΙΑ

ΙΑΤΡΟΣ

ΑΘΗΝΑ 2023

Ημερομηνία αίτησης έναρξης διδακτορικής διατριβής: 30/06/2020

Ημερομηνίας Κατάθεσης Θέματος και Πρωτοκόλλου: 06/10/2020

Ημερομηνία Κατάθεσης Πρώτης Έκθεσης Προόδου: 30/03/2022

Ημερομηνία Κατάθεσης Δεύτερης Έκθεσης Προόδου: 09/03/2023

Ημερομηνία Κατάθεσης Τρίτης Έκθεσης Προόδου: 01/07/2023

Ημερομηνία Κατάθεσης Διδακτορικής Διατριβής: 23/10/2023

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ:

ΦΙΛΙΠΠΙΑΔΗΣ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ

ΜΠΡΟΥΤΖΟΣ ΗΛΙΑΣ

ΚΕΛΕΚΗΣ ΝΙΚΟΛΑΟΣ

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ: Γεράσιμος Σιάσος

ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ:

Κελέκης Νικόλαος

Μπρούντζος Ηλίας

Αλεξοπούλου Ευθυμία

Φιλιππιάδης Δημήτριος

Σπηλιόπουλος Σταύρος

Παπακωσταντίνου Ολυμπία

Βελονάκης Γεωργιος

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα της διατριβής, Αναπληρωτή καθηγητή Επεμβατικής Ακτινολογίας του ΕΚΠΑ, κ. Δημήτριο Φιλιππιάδη, για την αμέριστη υποστήριξη του και τον καθοριστικό ρόλο στον σχεδιασμό και την πραγματοποίηση της συγκεκριμένης μελέτης.

ΑΦΙΕΡΩΣΕΙΣ

Σε αυτούς που το πίστεψαν πριν καν συμβεί

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ	Σελ.
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	
Βασικές αρχές ανατομίας του νεφρού	7
Βασικές αρχές φυσιολογίας του νεφρού	10
Αγγειακή αιμάτωση	12
Νεφροκυτταρικός καρκίνος (Renal Cell Carcinoma – RCC)	
Επιδημιολογικά στοιχεία – Διάγνωση	14
Ιστολογικοί υπότυποι	15
Απεικονιστικά χαρακτηριστικά	16
Σταδιοποίηση της νόσου	16
Θεραπευτική αντιμετώπιση νεφροκυτταρικών όγκων	19
Ο ρόλος της επεμβατικής ακτινολογίας στην αντιμετώπιση του νεφροκυτταρικού καρκίνου	25
Θερμοκαυτηριασμός με ραδιοσυχνότητες (Radiofrequency ablation - RFA)	25
Κρυοπηξία (Cryoablation - CA)	27
Θερμοκαυτηριασμός με μικροκύματα (MWA)	29
Απεικονιστική καθοδήγηση	31
Επιπρόσθετες τεχνικές	32
Επιπλοκές	33
Μετεπεμβατική παρακολούθηση	34
Βιβλιογραφικά δεδομένα του θερμοκαυτηριασμού για τους νεφροκυτταρικούς όγκους	35
Συγκριτικές Μελέτες	36

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Περίληψη	38
Εισαγωγή	39
Σκοπός της μελέτης	44
Υλικά και Μέθοδος	44
Στατιστική Ανάλυση	50
Αποτελέσματα	51
Συζήτηση	59
Συμπεράσματα	66
Βιβλιογραφία	68
Περίληψη δημοσιεύσεων και δημοσίευση	81

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

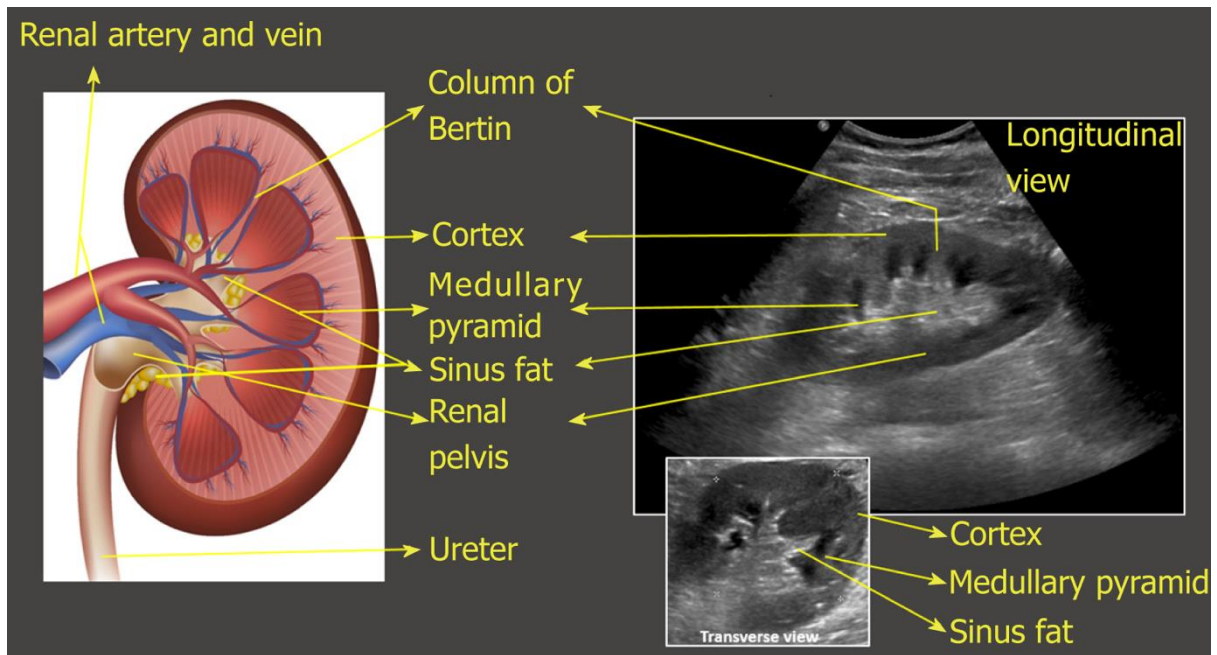
ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Βασικές αρχές ανατομίας του νεφρού

Ο νεφρός είναι όργανο οπισθοπεριτοναϊκό, εντοπιζόμενο στην οσφυϊκή χώρα, εκατέρωθεν της σπονδυλικής στήλης στο ύψος του 12^{ου} θωρακικού σπονδύλου - έως τον 3^{ου} οσφυϊκό σπόνδυλο (Drake et al.). Στη πλειονότητα των ατόμων, ο αριστερός νεφρός απαντάται σε υψηλότερη θέση του δεξιού, κατά μέσο όρο κατά μισό – ένα σπονδυλικό σώμα. Το βάρος του κυμαίνεται μεταξύ 115-170 g (Drake et al.). Ο αριστερός νεφρός είναι συνήθως μεγαλύτερος του δεξιού. Αμφότεροι νεφροί περιβάλλονται από περιτονία.

Δύο είναι τα βασικά ανατομικά στοιχεία του νεφρού: ο φλοιός και ο μυελός.

Αναλυτικότερα, ο μυελός αποτελείται από 8 - 18 κωνικούς σχηματισμούς, οι οποίοι ονομάζονται πυραμίδες (Drake et al.). Η βάση των πυραμίδων συνορεύει με το φλοιό, ενώ η κορυφή κάθε πυραμίδας κατευθύνεται προς την νεφρική πύελο, όπου και σχηματίζει τις νεφρικές θηλές. Η κάθε θηλή προβάλλει μέσα σ' έναν κωνοειδή σχηματισμό, το νεφρικό κάλυκα, όπου συλλέγονται τα ούρα και οι οποίοι καταλήγουν στη νεφρική πύελο και στη συνέχεια διαμέσου του ουρητήρα στην ουροδόχο κύστη.

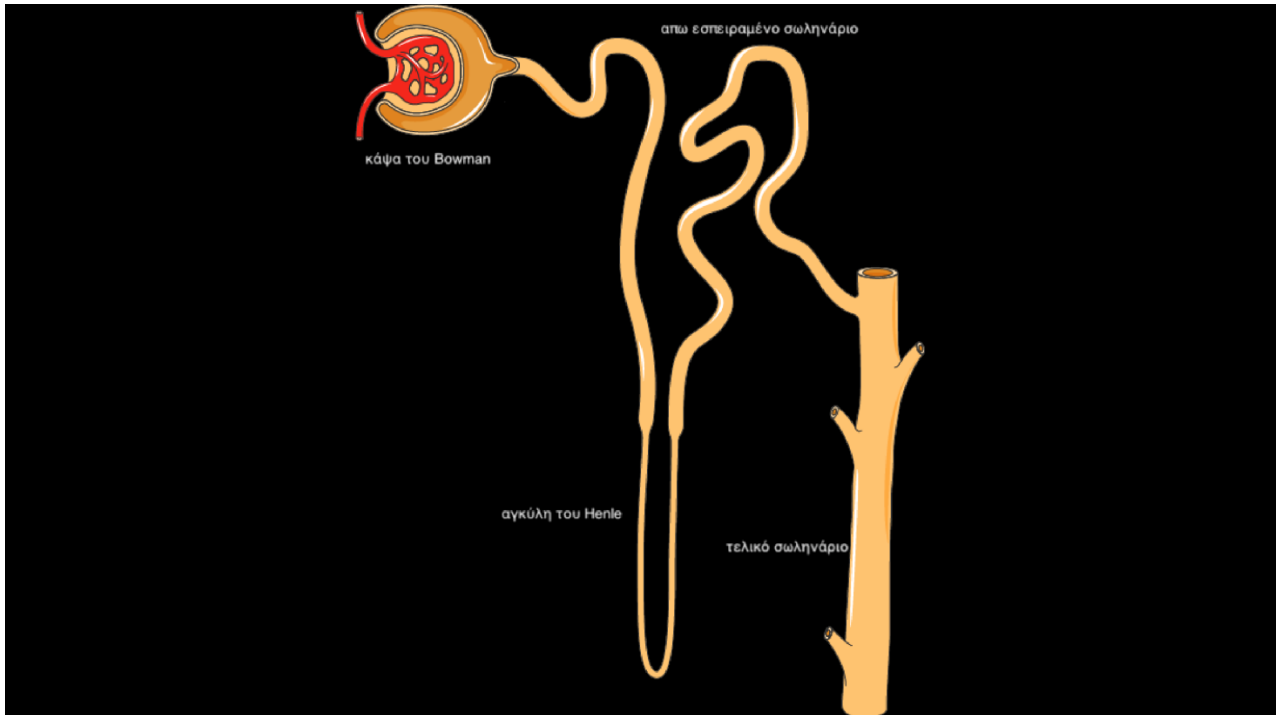


Εικόνα 1: Ανατομία του νεφρού σε προσχέδιο (εικόνα αριστερά) και σε υπερηχογραφική διατομή (δεξιά). Αναγνωρίζονται ο φλοιός (cortex), ο μυελός (medulla), η νεφρική πύελος (renal pelvis), οι στήλες του Bertin (column of Bertin), νεφρική αρτηρία και φλέβα (renal artery and vein) καθώς και ο ουρητήρας (ureter). (Koratala A, Bhattacharya D, et al., n.d.)

Ο νεφρώνας αποτελεί τη μικρότερη ανεξάρτητη ανατομική και λειτουργική μονάδα του νεφρού. Κάθε νεφρός αποτελείται από 1.000.000 περίπου νεφρώνες, μεταξύ των οποίων παρεμβάλλεται ο διάμεσος νεφρικός ιστός. Κάθε νεφρώνας απαρτίζεται από δύο βασικά τμήματα: 1) το νεφρικό σωματίο ή σωματίο του Bowman και 2) το σωληναριακό τμήμα (Drake et al.).

Το νεφρικό σωματίο με τη σειρά του αποτελείται από το σπείραμα και την κάψα Bowman. Το σωληναριακό τμήμα αποτελείται από: 1) το εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο 2) την αγκύλη του Henle, με το ανιόν και το κατιόν σκέλος της 3) το άπω εσπειραμένο σωληνάριο και 4) το αθροιστικό σωληνάριο (Drake et al.).

Σε κάθε αθροιστικό σωληνάριο εκβάλλουν περισσότεροι από ένας νεφρώνες μέσω του άπω εσπειραμένου σωληναρίου. Τα αθροιστικά σωληνάρια με τη σειρά τους συρρέουν, συνενώνονται και εκβάλλουν στις νεφρικές θηλές στην περιοχή της νεφρικής πυέλου (Drake et al.).

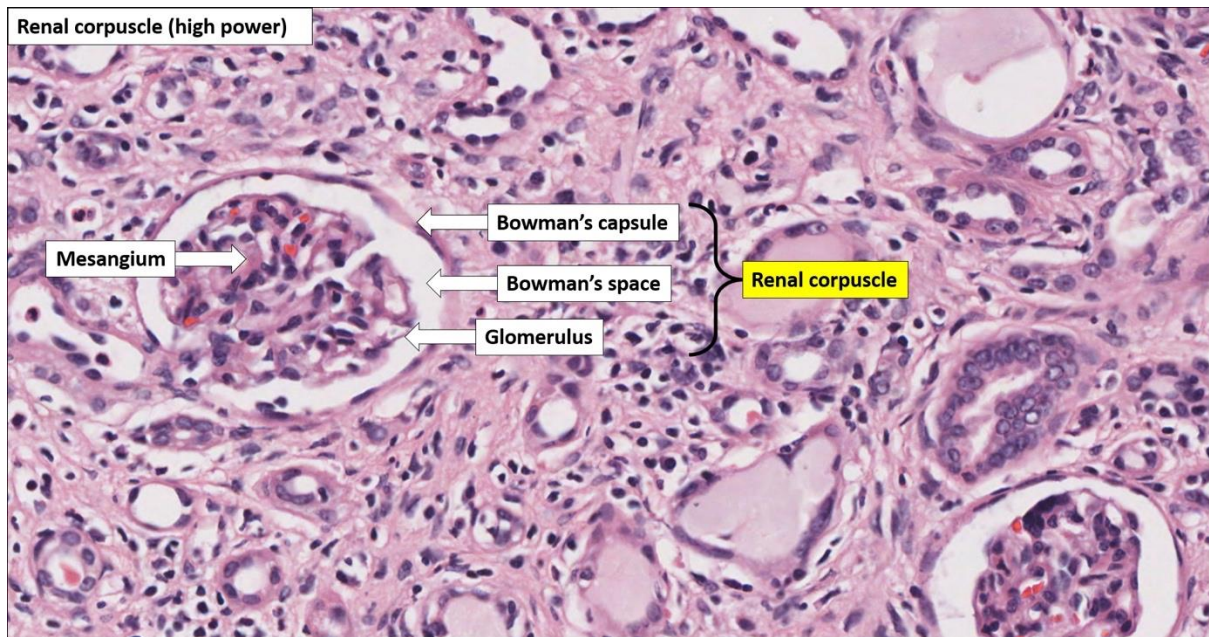


Εικόνα 2: Ανατομία νεφρώνα. Κάθε νεφρώνας αποτελείται το νεφρικό σωματίο και από το σωληναριακό τμήμα. Πηγή: <https://smart.servier.com/>

Οι νεφρώνες, ανάλογα με το μήκος και τη θέση τους μέσα στο νεφρικό παρέγχυμα, διακρίνονται σε νεφρώνες της φλοιώδους, όταν σπειράματά τους εντοπίζονται στην φλοιώδη μοίρα του νεφρού και σε νεφρώνες της εν τω βάθει μυελώδους μοίρας, οι οποίοι έχουν τα σπειράματά τους στο εν τω βάθει τμήμα μυελώδους μοίρας (Moore et al.).

Τα σπειράματα αποτελούνται από τριχοειδή αγγεία τα οποία περιβάλλονται από επιθήλιο, τη λεγόμενη κάψα του Bowman. Τα εν λόγω τριχοειδή συρρέουν και σχηματίζουν το απαγωγό αρτηρίδιο (Moore et al).

Η κάψα του Bowman αποτελείται από δύο πέταλα, το περίσπλαχνο που επικαλύπτει τα σπειραματικά τριχοειδή και ένα περίτονο που καλύπτει όλη την κάψα πλην του αγγειακού πόλου. Ο χώρος μεταξύ των δύο αυτών πετάλων αποκαλείται ουροφόρος χώρος και είναι ο χώρος που δέχεται το πρώιμο διήθημα των ούρων.



Εικόνα 3: Ιστολογική απεικόνιση του νεφρώνα. Bowman's capsule – κάψα του Bowman, glomerulus- νεφρώνας, mesangium – μεσάγγειο. Πηγή: <https://medicine.nus.edu.sg/pathweb/normal-histology/kidney>

Βασικές αρχές φυσιολογίας του νεφρού

Ο ρόλος των νεφρών στην εύρυθμη λειτουργία και ομοιόσταση του οργανισμού είναι η εκλεκτική κατακράτηση ή η αποβολή του ύδατος, ηλεκτρολυτών και άλλων ουσιών. Οι νεφροί επιτάγχουν τη διαδικασία αυτή με τρεις τρόπους:

- 1) διήθηση του κυκλοφορούντος αίματος στο σπείραμα και δημιουργία ενός πρώιμου πύουρου
- 2) εκλεκτική επαναρόφηση ουσιών μέσω του σωληναριακού συστήματος προς τη συστηματική κυκλοφορία και
- 3) εκλεκτική απέκκριση και αποβολή άχρηστων ουσιών προς το σωληναριακό σύστημα. (Guyton and Hall).

Η μέση τιμή της σπειραματικής διήθησης για έναν ενήλικα άνδρα 70 Kg σωματικού βάρους είναι 180 lit/24h ή 125 ml/min. Αυτό αντιπροσωπεύει περίπου το 20% του πλάσματος που εισέρχεται στα σπειραματικά τριχοειδή. Κατά συνέπεια ο ολικός όγκος πλάσματος που είναι περίπου 3 l διηθείται 60 φορές την ημέρα, ενώ το 99% αυτού του διηθήματος τελικά επαναροφάται.

Η επιφάνεια διήθησης αποτελείται από 1) ενδοθήλιο 2) τη σπειραματική βασική μεμβράνη και 3) το σπλαχνικό επιθήλιο της κάψας του Bowman.

Η διήθηση των διαφόρων ουσιών πραγματοποιείται ανάλογα με το μέγεθος της ουσίας και ανάλογα με το φορτίο.

Αναλυτικότερα, ο πρώτος τρόπος διήθησης, αφορά μεγαλομοριακές ουσίες (με διάμετρο μεγαλύτερη από αυτή των πόρων της επιφάνειας διήθησης) οι οποίες δεν μπορούν να διαπεράσουν την επιφάνεια διήθησης (Guyton and Hall). Το νερό, τα ιόντα και οι μικρομοριακές ουσίες διηθούνται ελεύθερα.

Ο δεύτερος τρόπος αφορά το φορτίο της ουσίας. Με αυτό τον τρόπο αρνητικά φορτισμένες ουσίες δεν μπορούν να διαπεράσουν την επιφάνεια διήθησης καθώς αυτή είναι φορτισμένη με πολλαπλά αρνητικά ιόντα. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η αλβουμίνη, η οποία παρότι έχει διάμετρο μικρότερη των πόρων της επιφάνειας διήθησης, δεν μπορεί να προσπελάσει λόγω του αρνητικού της φορτίου (Guyton and Hall).

Ακολούθως της διαδικασίας διήθησης το πρώιμο διήθημα προχωρά στο σωληναριακό τμήμα, το οποίο καταγράφεται λεπτομερώς κατωτέρω.

Εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο

Το εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο είναι πλούσιο σε ακουαπορίνες -1 (aquaporin-1) και συνεπώς πραγματοποιεί το μεγαλύτερο ποσοστό επαναρόφησης του διηθημένου ύδατος και των ηλεκτρολυτών καθώς και τη διηθούμενη γλυκόζη (Drake et al.).

Αγκύλη του Henle

Η αγκύλη του Henle αποτελείται από δύο μέρη, ένα λεπτό κατιόν και ένα παχύ ανιόν σκέλος. Το λεπτό κατιόν περιέχει ακουαπορίνες και όπως και το εγγύς εσπειραμένο επαναροφά το νερό σε αντίθεση με το παχύ ανιόν τμήμα, το οποίο είναι αδιαπέραστο στο ύδωρ. Τα εν λόγω χαρακτηριστικά έχουν ως συνέπεια τη δημιουργία ωσμωτικής διαφοράς πίεσης στη μυελώδη μοίρα. Το παχύ ανιόν τμήμα που είναι αδιαπέραστο στο ύδωρ επαναροφά σημαντικές ποσότητες νατρίου με συνέπεια το νάτριο να εξέρχεται στη

μυελώδη μοίρα ενώ το ύδωρ μεταφέρεται στη φλοιώδη μοίρα και από εκεί στη συστηματική κυκλοφορία (Drake et al.).

Άπω εσπειραμένο σωληνάριο

Το άπω εσπειραμένο σωληνάριο είναι πλούσιο σε μιτοχόνδρια.

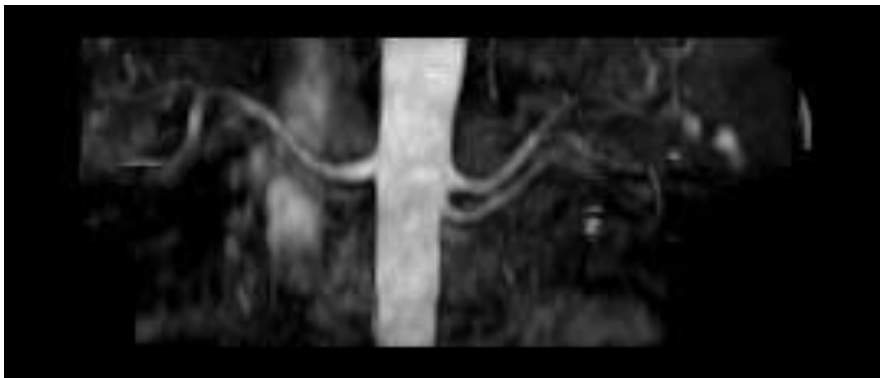
Αθροιστικά σωληνάρια

Το αθροιστικό σωληνάριο εντοπίζεται στη μυελώδη και στην φλοιώδη μοίρα ενώ απαρτίζεται καθ' όλο το μήκος του από ακουαπορίνες-2 (aquaporin-2). Οι εν λόγω πρωτεΐνες βρίσκονται κάτω από τον έλεγχο της αντιδιουρητικής ορμόνης, η οποία με τη σειρά της καθορίζει την διαπερατότητα του αθροιστικού σωληναρίου, η οποία κυμαίνεται από πλήρως διαπερατό έως αδιαπέραστο στο ύδωρ. Τα ανωτέρω χαρακτηριστικά επικουρούν και συμβάλλουν στον έλεγχο της ωσμωτικότητας των ούρων.

Αγγειακή αιμάτωση

Αρτηριακή αιμάτωση

Οι νεφροί δέχονται το 20% της καρδιακής παροχής. Κάθε νεφρός αιματώνεται από μία **κύρια νεφρική αρτηρία** η οποία εκφύεται από την κοιλιακή αορτή, στο ύψος του Ο1/Ο2 οσφυϊκού σπονδύλου (Drake et al.). Δεν είναι σπάνιες βέβαια ανατομικές παραλλαγές, όπου υπάρχουν περισσότερες από μία κύριες νεφρικές αρτηρίες (επικουρικές νεφρικές αρτηρίες) (Drake et al.).

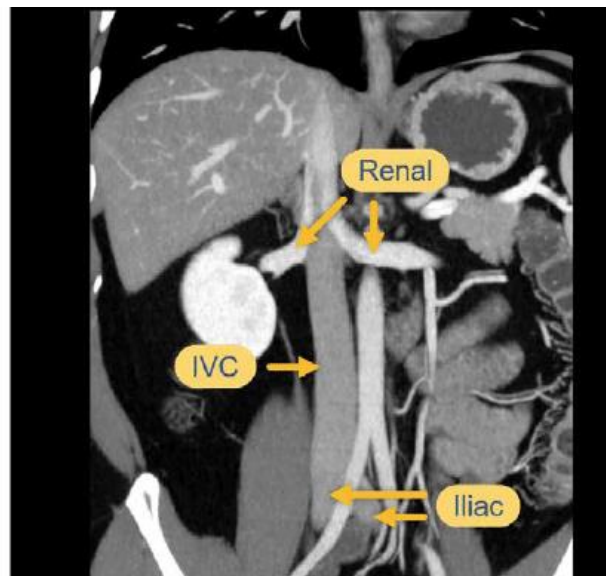
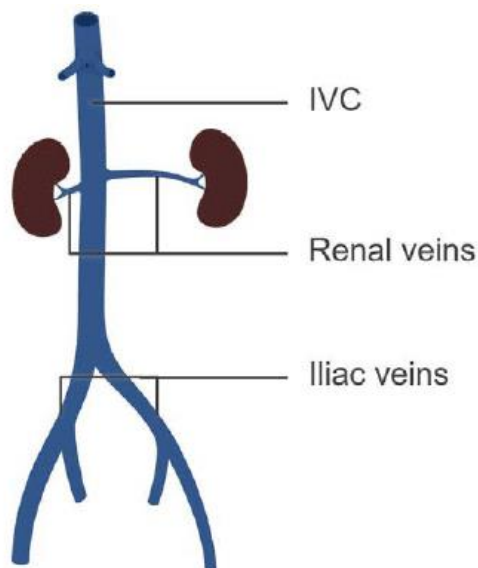


Εικόνα 4: Ανατομία των νεφρικών αρτηριών σε στεφανιαία τομή μαγνητικής τομογραφίας, ακολουθία TFE_ RENAL μετά από μετεπεξεργασία MIP.

Η κύρια νεφρική αρτηρία χωρίζεται σε πρόσθιο και οπίσθιο κλάδο ενώ ο πρόσθιος κλάδος χωρίζεται σε τμηματικές αρτηρίες (συνήθως 3 με 4). Όλες οι προαναφερθείσες αρτηρίες είναι τελικές, δεν αναστομώνονται δηλαδή μεταξύ τους, με αποτέλεσμα η απόφραξή τους να οδηγεί σε ισχαιμική νέκρωση. Από τις τμηματικές αρτηρίες ξεκινούν οι μεσολόβιες αρτηρίες οι οποίες πορεύονται μεταξύ των νεφρικών πυραμίδων. Από αυτές εκφύονται οι τοξοειδείς αρτηρίες, στο ύψος της φλοιο-μυελώδους συμβολής, οι οποίες πορεύονται κατά μήκος αυτής και δίνουν γένεση στις μεσολοβίδες αρτηρίες που διασχίζουν το φλοιό με κατεύθυνση προς τη νεφρική κάψα. Κατά την πορεία αυτή και σε όλα τα επίπεδα του φλοιού από τις τοξοειδείς αρτηρίες εκφύονται τα προσαγωγά αρτηρίδια των σπειραμάτων από τα οποία αρχίζει η σπειραματική κυκλοφορία .

Φλεβική αιμάτωση

Στη πλειονότητα των περιπτώσεων κάθε νεφρός αρδεύεται από μία νεφρική φλέβα, οι οποίες εκβάλλουν στην κάτω κοίλη φλέβα. Κάθε νεφρική φλέβα χαρακτηρίζεται από ένα πλήθος αναστομώνσεων (Drake et al.).



Εικόνα 5: Ανατομία των νεφρικών φλεβών σε προσχέδιο και σε αξονική τομογραφία έπειτα από ανασύνθεση MIP. Πηγή: <https://litfl.com/abdominal-ct-abdominal-veins>

Νεφροκυτταρικός καρκίνος (Renal Cell Carcinoma – RCC)

Επιδημιολογικά στοιχεία – Διάγνωση

Το νεφροκυτταρικό καρκίνωμα (Renal Cell Carcinoma – RCC) αποτελεί έναν από τους πιο συχνούς όγκους τόσο σε άνδρες όσο και σε γυναίκες παγκοσμίως. Ειδικότερα, στις Ηνωμένες Πολιτείες, ο καρκίνος του νεφρού συγκαταλέγεται στους δέκα πιο συχνούς καρκίνους, με πάνω από 76.000 νέες περιπτώσεις ανά έτος (Padala et al., 2020). Ο επιπολασμός της νόσου είναι μεγαλύτερος στους άντρες, με μέση ηλικία διάγνωσης τα 50 - 70 έτη, ενώ παρουσιάζει μία συνεχή σταθερή αύξηση, το οποίο εν μέρει αποδίδεται στον έγκυρο διαγνωστικό έλεγχο καθώς και στη γήρανση του πληθυσμού (Padala et al., 2020).

Η πρώτη αναφορά στη νόσο έγινε από τον Koning το 1826, ενώ λίγα έτη αργότερα (1855) ο Robin διατύπωσε τη θεωρία πως ο όγκος προερχόταν από τα κύτταρα του νεφρικού σωματίου (Delahunt & Eble, 2005).

Προδιαθεσικοί παράγοντες θεωρούνται το κάπνισμα και η παχυσαρκία και σε μικρότερο βαθμό η νεφρολιθίαση, η κατάχρηση καφέ, λιπαρών ουσιών και ζάχαρης. Διάφοροι περιβαλλοντικοί και επαγγελματικοί παράγοντες έχουν επίσης συσχετιστεί με την ανάπτυξη του νεφροκυτταρικού καρκίνου (Terris et al., 2016). Οι αιμοκαθαιρόμενοι ασθενείς επίσης εμφανίζουν έως 30 φορές υψηλότερη πιθανότητα εμφάνισης (Terris et al., 2016). Το θετικό οικογενειακό ιστορικό προδιαθέτει επίσης για εμφάνιση του νεφροκυτταρικού καρκίνου, με πλέον χαρακτηριστικό παράδειγμα τη νόσο von Hippel-Lindau (Terris et al., 2016). Αυξημένη συχνότητα έχουν επίσης ασθενείς με πεταλοειδή νεφρό και πολυκυστική νόσο.

Η έγκαιρη διάγνωση του καρκίνου του νεφρού έχει πρωταρχική σημασία για την πρόγνωση. Η πενταετής επιβίωση μετά από ριζική νεφρεκτομή σε νεφροκυτταρικό καρκίνο σταδίου I είναι περίπου 90%, το ποσοστό όμως αυτό μειώνεται σημαντικά στο 0-15% επί συνύπαρξης μεταστάσεων (Siegel et al., 2023).

Τα συμπτώματα της νόσου είναι άτυπα και καθιστούν δυσχερή τη διάγνωση. Καθώς το 30-40% των όγκων εντοπίζεται τυχαία, σημαντικό ποσοστό ασθενών (25-30%) διαγιγνώσκεται με μεταστατική νόσο) (Motzer et al., 1996).

Συνηθέστερα συμπτώματα αποτελούν η παρουσία αιματουρίας, άτυπης οσφυαλγίας, ψηλαφητής μάζα στην κοιλιά καθώς και αίσθημα κακουχίας, απώλεια βάρους και πυρετό. Η κλασική τριάδα της οσφυαλγίας, μακροσκοπικής αιματουρίας και ψηλαφητής μάζας απαντάται σε μικρό ποσοστό ασθενών (6-10%) (Motzer et al., 1996). Τα παρανεοπλασματικά σύνδρομα δεν είναι σπάνια και δύναται να αποτελούν το πρώτο σύμπτωμα της νόσου και συνηθέστερα περιλαμβάνουν τη νευρομυοπάθεια, την αναιμία, την ερυθροκυττάρωση και την αμυλοείδωση (Kim et al., 2003).

Επομένως, η διάγνωση προκύπτει από ένα συνδυασμό κλινικής εξέτασης και απεικονιστικών εξετάσεων, ενώ η τελική διάγνωση γίνεται με βιοψία της βλάβης και ιστολογική εξέταση. Η βιοψία χαρακτηρίζεται από υψηλή ειδικότητα και ευαισθησία, η οποία αγγίζει το 90% (Caoili & Davenport, 2014).

Ιστολογικοί υπότυποι

Στον νεφροκυτταρικό καρκίνο χρησιμοποιείται το σύστημα ταξινόμησης κατά Fuhrman για τον χαρακτηρισμό του βαθμού ατυπίας του πυρήνα των καρκινικών κυττάρων (nuclear grade) (Rioux-Leclercq, 2006). Το νεφροκυτταρικό καρκίνωμα αποτελείται από τέσσερις τύπους

- 1) το διαυγοκυτταρικό καρκίνωμα (cRCC, 80-90%)
- 2) το θηλώδες (pRCC, 10-15%),
- 3) το χρωμόφοβο (chRCC 4-5%) και
- 4) το καρκίνο των αθροιστικών σωληναρίων (1%) (Lopez-Beltran et al., 2006).

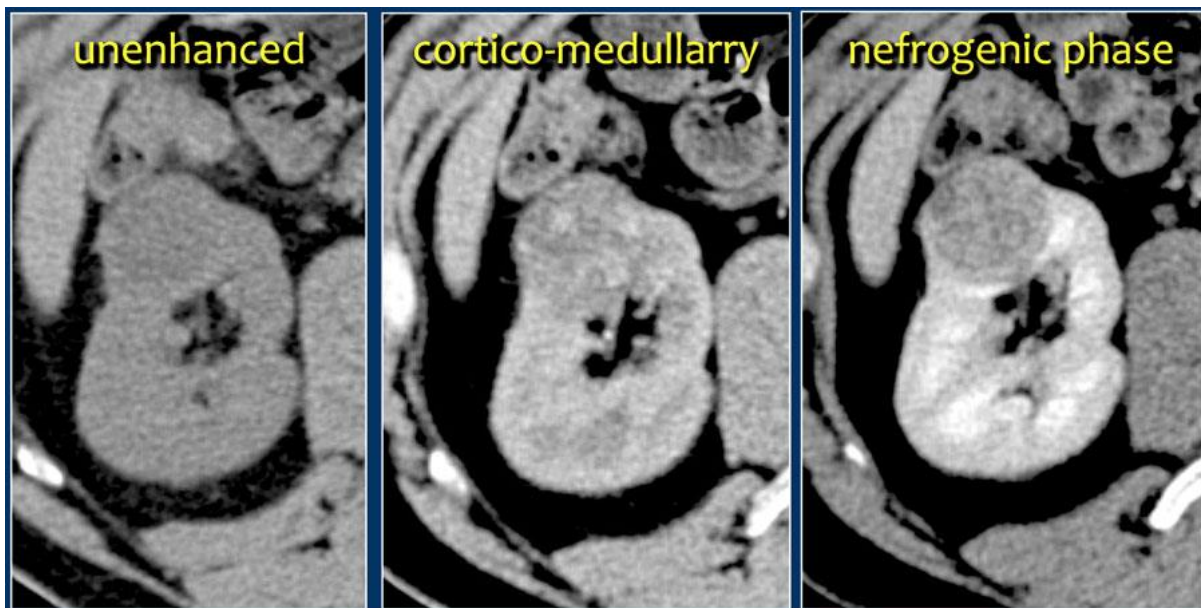
Κάθε ιστολογικός τύπος έχει διακριτό κλινικό προφίλ και διαφορετική θεραπευτική ανταπόκριση.

Απεικονιστικά χαρακτηριστικά

Στην αξονική τομογραφία το νεφροκυτταρικό καρκίνωμα απεικονίζεται ως συμπαγής μάζα με ποικίλη σκιαγραφική ενίσχυση ακολούθως της χορήγησης σκιαγραφικού μέσου.

Το πρωτόκολλο απεικόνισης περιλαμβάνει συνήθως μία σάρωση χωρίς τη χορήγηση σκιαγραφικού μέσου, για τον έλεγχο παρουσίας αποτιτανώσεων, αιμορραγικών στοιχείων ή λίπους εντός της βλάβης, την αρτηριακή φάση (15-25s) αν χρειάζεται να αξιολογηθεί η νεφρική αρτηρία, τη φλοιομυελώδη φάση (40-70 s), κατά την οποία ενισχύονται οι αγγειοβριθείς όγκοι, τη νεφρογραφική φάση (100-120s), ιδιαίτερα ευαίσθητη για μικρούς λιγότερο αγγειοβριθείς όγκους και την απεκκριτική φάση (μετά 5-10 min) όπου διακρίνεται το απεκκριτικό σύστημα του νεφρού.

Τα διάφορα χαρακτηριστικά ενίσχυσης μπορούν να βοηθήσουν στη διαφοροποίηση μεταξύ των διαφορετικών τύπων νεφροκυτταρικού καρκινώματος (Abou Elkassem et al., 2021). Αναλυτικότερα, το διαυγοκυτταρικό νεφροκυτταρικό καρκίνωμα παρουσιάζει πρώιμη σκιαγραφική ενίσχυση κατά την φλοιομυελώδη φάση σε αντίθεση με το θηλώδες υπότυπο, που παρουσιάζει ασθενέστερη σκιαγραφική ενίσχυση και διαφαίνεται πλέον υπόπυκνο, με υπολειπόμενη σκιαγραφική ενίσχυση κατά τη φλοιομυελώδη φάση σκιαγράφησης (Abou Elkassem et al., 2021). Τα νεφροκυτταρικά καρκινώματα δύναται να φέρουν περιοχές νέκρωσης και επασβεστώσεων. Κατά τον απεικονιστικό έλεγχο είναι σημαντικό να ελεγχθεί η τοπική επέκταση του όγκου σε κοντινές δομές, όπως η σύστοιχη νεφρική φλέβα, καθότι μεταβάλλεται το στάδιο της νόσου (Abou Elkassem et al., 2021).



Εικόνα 6: Απεικόνιση σε αξονική τομογραφία νεφροκυτταρικού καρκίνου σε τρεις φάσεις σκιαγράφησης, απλή/ χωρίς σκιαγραφικό (unenanced), φλοιο-μυελώδη (cortico-medullary) και νεφρογραφική (nephrogenic) φάση.

Πηγή: <https://radiologyassistant.nl/abdomen/kidney/solid-masses>

Στην απεικόνιση με μαγνητικό συντονισμό, το νεφροκυτταρικό καρκίνωμα παρουσιάζεται στη πλειονότητα των περιπτώσεων ως συμπαγής μάζα, με χαμηλή ένταση σήματος στις T1 ακολουθίες, ενώ ελέγχεται με υψηλή ένταση σήματος σε T2 ακολουθίες (Abou Elkassem et al., 2021). Η σκιαγραφική ενίσχυση παρουσιάζει παρόμοια απεικονιστικά χαρακτηριστικά με αυτά της αξονικής τομογραφίας. Η μαγνητική τομογραφία μπορεί να βοηθήσει στην εκτίμηση της τοπικής επέκτασης της νόσου και της αγγειακής συμμετοχής, με παρόμοια ευαισθησία και ακρίβεια με την αξονική τομογραφία (Abou Elkassem et al., 2021).

Σταδιοποίηση της νόσου

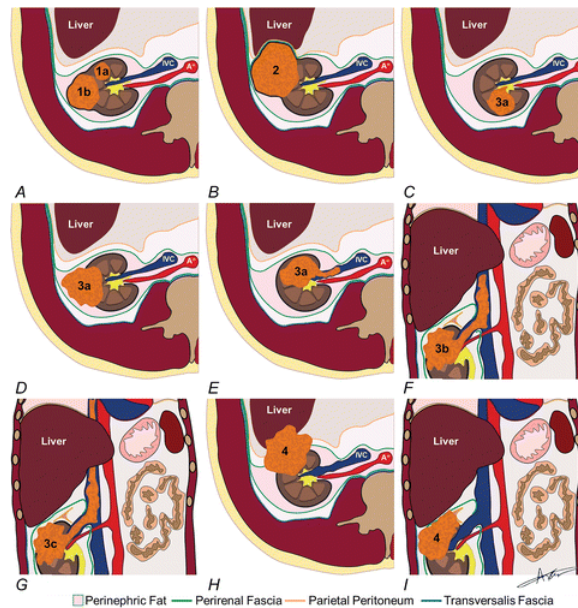
Η σταδιοποίηση του όγκου προσδιορίζει την έκταση της νόσου και καθοδηγεί τις θεραπευτικές αποφάσεις. Το πλέον διαδεδομένο σύστημα σταδιοποίησης είναι το σύστημα TNM (Tumor, Node, Metastasis), το οποίο ταξινομεί τον όγκο με βάση το μέγεθος, τη προσβολή των λεμφαδένων και την παρουσία απομακρυσμένων μεταστάσεων (Ng et al., 2008).

Για το νεφροκυτταρικό καρκίνωμα το σύστημα ταξινόμησης διαμορφώνεται ως εξής:

Stage	Definition	Subdivision
Tumor stage		
T0	No evidence of primary tumor	
T1	< 7 cm in greatest dimension, confined to the kidney	1a: < 4 cm (→ Fig. 1) 1b: > 4 cm and < 7 cm
T2	> 7 cm in greatest dimension, confined to the kidney	2a: > 7 cm < 10 cm (→ Fig. 2) 2b: > 10 cm
T3	Extends into major veins or perinephric tissues but not into the ipsilateral adrenal gland or beyond Gerota fascia	3a: Tumor extends into renal vein branches, or invades perirenal and/or renal sinus fat (→ Fig. 3) 3b: Tumor extends into the subdiaphragmatic inferior vena cava 3c: Tumor extends into the supradiaphragmatic inferior vena cava
T4	Tumor invades beyond the Gerota fascia and/or contiguous extension into the ipsilateral adrenal gland (→ Figs. 4 and 5)	
Regional lymph nodes		
N0	No regional lymph node metastasis	
N1	Metastasis to regional lymph nodes	
Distant metastasis		
M0	No distant metastasis	

Εικόνα 7: Το σύστημα TNM για την σταδιοποίηση των νεφροκυτταρικών όγκων. (Ridge et al., 2014)

Επομένως γίνεται σαφές πως οι όγκοι ανάλογα με το μέγεθος τους (< 7 εκ και > 7 εκ) κατατάσσονται σε όγκους σταδίου T1 και T2 ατίστοιχα. Οι όγκοι σταδίου T1 (οι οποίοι συμπεριλαμβάνονται σε αυτή τη μελέτη) ταξινομούνται ακολούθως σε όγκους T1a (όταν η διάμετρος είναι < 4εκ) και T1b (όταν η διάμετρος είναι > 4 εκ). Οι αλλοιώσεις σταδίου T3 και T4 διηθούν γειτονικές δομές, συμπεριλαμβανομένου των νεφρικών φλεβών και της κάτω κοίλης φλέβας, του περινεφρικού λίπους (σταδίου T3) καθώς και πέρα από την περιτονία του Gerota και το σύστοιχο επινεφρίδιο (σταδίου T4). Σε περίπτωση ανεύρεσης διηθημένων λεμφαδένων η νόσος σταδιοποιείται ως N1. Ομοίως, παρουσία μεταστάσεων ταξινομείται σε M1.



Εικόνα 8: Διάγραμμα που δείχνει την σταδιοποίηση του νεφροκυτταρικού καρκίνου σε εγκάρσιες και στεφανιαίες τομές (Abou Elkassem et al., 2021)

Θεραπευτική αντιμετώπιση νεφροκυτταρικών όγκων

Η χειρουργική εξαίρεση είτε με τη μορφή της μερικής ή ολικής νεφρεκτομής αποτελεί την ενδεδειγμένη θεραπεία για τοπικά περιορισμένους νεφροκυτταρικούς όγκους, χωρίς μεταστατική νόσο (T1-T2N0M0). Επί παρουσίας μεταστατική νόσου, ο ρόλος της νεφρεκτομής έγκειται ακόμα υπό διερεύνηση.

Χειρουργική εξαίρεση

Η μερική νεφρεκτομή αποτελεί την ενδεδειγμένη μέθοδο αντιμετώπισης και θεραπείας του νεφροκυτταρικού όγκου σταδίου T1 (Rini et al., 2008). Απόλυτες ενδείξεις αποτελούν ο ανατομικός ή λειτουργικός μονήρης νεφρός και η παρουσία κακοηθειών σε αμφοτέρους τους νεφρούς (Cohen & McGovern, 2005). Σχετικές ενδείξεις αποτελούν η επηρεασμένη λειτουργικότητα του ετερόπλευρου υγιούς νεφρού, η παρουσία συστηματικής νόσου η οποία μπορεί να οδηγήσει σε νεφρική ανεπάρκεια και οι γενετικές/ κληρονομήσιμες μορφές νεφροκυτταρικού όγκου (πχ. Von Hippel - Lindau).

Η ριζική νεφρεκτομή αντιθέτως συστήνεται σε ασθενείς με όγκους σταδίου T2 ή όγκους μη εξαιρέσιμους με μερική νεφρεκτομή.

Η μερική νεφρεκτομή όταν πραγματοποιείται υπό βέλτιστες συνθήκες, είναι εξίσου αποτελεσματική με τη ριζική νεφρεκτομή (Ljungberg et al., 2019) και μπορεί να πραγματοποιηθεί ανοιχτά και λαπαροσκοπικά, ενώ τα τελευταία χρόνια έχει προστεθεί και η δυνατότητα της ρομποτικής μερικής νεφρεκτομής.

Η νεφρεκτομή αποτελεί θεραπεία ίασης μόνο όταν απομακρύνεται ολόκληρο το κακοήθες φορτίο. Επομένως, σε περιπτώσεις με προχωρημένη μεταστατική νόσο ο ρόλος της νεφρεκτομής είναι παρηγορητικός και οι ασθενείς χρήζουν περαιτέρω συστηματικής θεραπείας.

Σύμφωνα με την τρέχουσα βιβλιογραφία, η συνδυαστική θεραπεία χειρουργικής αφαίρεσης και συστηματικής θεραπείας (νεφρεκτομή σε συνδυασμό με τη χορήγηση ιντερφερόνης –α /IFN-alpha) βελτιώνει την επιβίωση των ασθενών με μεταστατικό καρκίνο (level of evidence Ia)(Ljungberg et al., 2019). Παρά την έλλειψη ικανού αριθμού επιστημονικών δεδομένων, η εφαρμογή της νεφρεκτομής με στόχο τη μείωση του καρκινικού φορτίου (ογκομείωση) συστήνεται όταν είναι εφικτή.

Όσον αφορά τη μεσταστική νόσο, μεταστασεκτομή εκτελείται όπου το επιτρέπει και η γενική κατάσταση του ασθενούς, καθώς και σε περιπτώσεις με υπολειμματικές μεταστατικές εστίες ή με μεταστατικές εστίες που προηγουμένως ανταποκρίνονταν σε ανοσοθεραπεία. Ωστόσο, αξίζει να αναφερθεί πως τα προαναφερόμενα δεδομένα προέρχονται από αναδρομικές μη-τυχαιοποιημένες συγκριτικές μελέτες, με σημαντικό στατιστικό σφάλμα (Ljungberg et al., 2019). Επιπλέον, η διενέργεια νεφρεκτομής σε συνδυασμό με μεταστασεκτομή μπορεί να βελτιώσει τα ποσοστά επιβίωσης των ασθενών (level of evidence 3)(Ljungberg et al., 2019).

Ακτινοθεραπεία

Η χρήση της ακτινοθεραπείας στο νεφροκυτταρικό καρκίνο περιορίζεται σε μεταστατική νόσο εντοπιζόμενη στον εγκέφαλο και στα οστά, καθώς και παρηγορητικά, για την ανακούφιση των συμπτωμάτων του ασθενούς και του πόνου(Ljungberg et al., 2019).

Συστηματική θεραπεία

Ο ρόλος της συστηματικής θεραπείας έγκειται στην αντιμετώπιση της μεταστατικής νόσου και περιλαμβάνει την ανοσοθεραπεία και τις στοχευμένες θεραπείες, με χρήση ως επί των πλείστων θεραπειών έναντι του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (αντι-VEGF) και των αναστολέων τυροσινικής κινάσης (TKI).

Ανοσοθεραπεία

Η ανοσοθεραπεία με τη χρήση της ιντερλευκίνης 2 (IL-2) και ιντερφερόνης - α (IFNα) περιορίζεται πλέον σε συγκεκριμένο πληθυσμό ασθενών, καθότι έχουν αντικατασταθεί ευρέως από τη χρήση νέων εξελιγμένων φαρμάκων, συμπεριλαμβανομένων των παραγόντων έναντι του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (αντι-VEGF) και των αναστολέων τυροσινικής κινάσης (TKI) (Bamias et al., 2017). Μάλιστα, η μονοθεραπεία με ιντερφερόνη-α έχει αποδειχθεί υποδεέστερη των ανωτέρω θεραπειών στη μεταστατική νόσο (Ljungberg et al., 2019).

Στοχευμένες θεραπείες

Οι παραγόντες έναντι του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (αντι- VEGF) και οι αναστολείς της τυροσινικής κινάσης (TKIs) αυξάνουν σημαντικά το διάστημα ελεύθερο νόσου (Progression Free Survival) και/ή τη συνολική επιβίωση (Overall Survival) όταν χρησιμοποιούνται ως πρώτης ή δεύτερης γραμμής θεραπεία για το διαυγοκυτταρικό νεφρικό καρκίνωμα. (Ljungberg et al., 2019). Παράλληλα, η χρήση πιο εκλεκτικών φαρμάκων συμπεριλαμβανομένου των μονοκλωνικών αντισωμάτων και των εκλεκτικών αναστολέων του mTOR (στόχος της rapamycin στα θηλαστικά) φαίνεται να δρα αποτελεσματικά στη θεραπεία του προχωρημένου νεφροκυτταρικού καρκινώματος.

Προς το παρόν, τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται ευρέως στο μεταστατικό νεφροκυτταρικό καρκίνωμα περιλαμβάνουν (Bamias et al., 2017)(Ljungberg et al., 2019):

- 1) Το sorafenib, ένα αναστολέα των πρωτεϊνικών κινασών, συμπεριλαμβανομένου και του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα - VEGF. Χορηγείται εκ το στόματος (per os) και ως θεραπεία δεύτερης γραμμής σε περίπτωση αποτυχίας της ανοσοθεραπείας.
- 2) Το sunitinib, ένα αναστολέα τυροσινικής κινάσης, που χορηγείται per os. Σε μελέτη φάσης III το sunitinib συγκρινόμενο με την ιντερφερόνη-α (IFN-α) παρουσίασε σημαντικά υψηλότερα ποσοστά επιβίωσης σε ασθενείς χαμηλού και μετρίου κινδύνου.
- 3) Το Pazopanib, ένα αναστολέα πρωτεϊνικών κινασών, συμπεριλαμβανομένου του συμπεριλαμβανομένου και του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα - VEGF.
- 4) Το Bevacizumab, ένα ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα το οποίο δεσμεύει τον αγγειακό ενδοθηλιακό αυξητικό παράγοντα - VEGF. Μια διπλή τυφλή μελέτη φάσης III έδειξε σημαντική ανταπόκριση των ασθενών (της τάξεως του 31%) που έλαβαν τον συνδυασμό Bevacizumab και IFNa έναντι 13% της ομάδας των ασθενών που έλαβαν μόνο IFNa. Επίσης, παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση του χρόνου επιβίωσης από 5,4 μήνες σε 10,2 μήνες. Η χρήση του Bevacizumab περιορίζεται σε ασθενείς χαμηλού και μετρίου κινδύνου.
- 5) Το temsirolimus, ένα εκλεκτικός αναστολέας του mTOR (στόχος της rapamycin στα θηλαστικά. Μία μελέτη φάσης III έδειξε αυξημένη συνολική επιβίωση σε ασθενείς μεταστατικό νεφροκυτταρικό καρκίνωμα οι οποίοι αντιμετωπίστηκαν με temsirolimus αποκλειστικά, σε αντίθεση με την ομάδα που έλαβε IFN-α.
- 6) Το Everolimus, ένα εκλεκτικός αναστολέας του mTOR, ο οποίος φαίνεται να επιμηκύνει το διάστημα ελεύθερο νόσου σε ασθενείς που έχουν προηγουμένως αποτύχει ή παρουσίασαν δυσανεξία με έτερες θεραπείες.

Συνοψίζοντας, η θεραπευτική προσέγγιση του μεταστατικού νεφροκυτταρικού καρκινώματος (M1) περιλαμβάνει έναν συνδυασμό στοχευμένων θεραπειών, ανάλογα τον ασθενή και τις διαθέσιμες θεραπευτικές επιλογές. Η μεγάλη διαθεσιμότητα πολλαπλών διαφορετικών θεραπειών δημιούργησε την ανάγκη για τη θέσπιση κριτηρίων επιλογής της καταλληλότερης θεραπείας για τον κάθε ασθενή.

Επί του παρόντος, τα κριτήρια αυτά περιλαμβάνουν ένα μοντέλο κατάταξης των ασθενών σε διαφορετικές ομάδες κινδύνου όπως αυτή θεσπίστηκε από το μοντέλο του Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC):

- ασθενείς με ήπιο κίνδυνο – καλή πρόγνωση (μέσος χρόνος επιβίωσης 20 μήνες)
- ασθενείς με ενδιάμεσο κίνδυνο- ενδιάμεση πρόγνωση (μέσος χρόνος επιβίωσης 10 μήνες)
- και ασθενείς με υψηλό κίνδυνο- μέσος χρόνος επιβίωσης 4 μήνες).

Ο ιστολογικός υπότυπος επίσης επηρεάζει την επιλογή κατάλληλης θεραπείας.

Ασθενείς με ήπιο και ενδιάμεσο κίνδυνο

Σε ασθενείς με ήπιο και ενδιάμεσο κίνδυνο συστήνεται η έναρξη συστηματικής θεραπείας με παράγοντες αντι-VEGF/VEGF (VEGFR). Σύμφωνα με τις τρέχουσες οδηγίες, τρία φάρμακα χρησιμοποιούνται ευρέως το sunitinib, το pazopanib και ο συνδυασμός bevacizumab + IFNa (B-IFNa). .

Ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο

Σε ασθενείς αυξημένου κινδύνου οι διεθνείς οδηγίες συστήνουν τη χρήση του temsirolimus καθώς και τη χρήση του sunitinib και το pazopanib.

Μεταθεραπευτική παρακολούθηση

Η τακτική παρακολούθηση του ασθενούς επιτρέπει την έγκαιρη αναγνώριση των μετεγχειρητικών επιπλοκών, των μεταβολών στη νεφρική λειτουργία, της τοπικής υποτροπής και της ανάπτυξης μεταστάσεων.

Επί του παρόντος δεν υπάρχει τεκμηριωμένη τακτική για τον ενδεδειγμένο τρόπο παρακολούθησης ασθενών με νεφροκυττατικό καρκίνο, ούτε για τη διάρκεια του διαστήματος παρακολούθησης. Για ασθενείς με μεταστατική νόσο, χρειάζεται εξατομικευμένη προσαρμογή (Ljungberg et al., 2019).

Guidelines	Treatment										
	First-line			Second-line				Third-line			
	CC			Post cytokines	Post anti-VEGF therapy	Post temsirolimus	Any prior therapy	Post 2 anti-VEGF therapies	Post TKI/nivolumab	Post TKI/everolimus	Post TKI/Cabozantinib
	Favorable to intermediate	Poor	NCC Any risk	CC			NCC	Any histotype			
			Any risk			Any risk					
EAU	Sunitinib (1b,A) Pazopanib (1b,A) BEV+IFN (1b,A)	Temsirolimus (1b,A) Sunitinib (1b,A) Pazopanib (1b,A)	Sunitinib (2a,B) Temsirolimus (2b) Everolimus (2b)	Sorafenib (1b) Axitinib (2a) Pazopanib (2a)	Nivolumab (1a) ^a Cabozantinib (1a) ^a Axitinib (2a) Everolimus (2a) Sorafenib (2a)	Any targeted agent	Any targeted agent (4)	Nivolumab ^a Everolimus (2a)	Cabozantinib ^a Axitinib Everolimus	Sorafenib (1b)	
ESMO	Sunitinib (1,A) Pazopanib (1,A) BEV + IFN (1,A) Sorafenib (2,B) BEV + LD IFN (3,B) HD IL-2 (3,C)	Temsirolimus (2,A) Sunitinib (2,B) Sorafenib (3,B) Pazopanib (3,B)	Sunitinib (2,B) Temsirolimus (3,B) Pazopanib (3,B) Sorafenib (3,B) Everolimus (3,B)	Sorafenib (1,A) Axitinib (2,A) Pazopanib (2,A) Sunitinib (3,A)	Nivolumab (1,A) Cabozantinib (1,A) Axitinib (2,B) Everolimus (2,B) Sorafenib (3,B)			Nivolumab (2,A) Cabozantinib (2,A) Everolimus (2,B)	Cabozantinib (5,A) Axitinib (4,C) Everolimus (4,C)	Sorafenib (1,B) Nivolumab (4,A) Cabozantinib (4,A) Other TKI (4,B) Rechallenge (4,B)	Nivolumab (5,A) Everolimus (5,B) Axitinib (5,B)
NCCN	Sunitinib (1) BEV + IFN (1) Pazopanib (1) Temsirolimus (2B) HD IL-2 (2B) Axitinib (2B) Sorafenib (2B) Clinical trial (2B)	Sunitinib (1) Temsirolimus (1) BEV + IFN (1) Pazopanib (1) HD IL-2 (2B) Axitinib (2B) Sorafenib (2B) Clinical trial (2B)	Temsirolimus (2A) ^b Temsirolimus (1) ^c Sorafenib (2B) Sunitinib (2B) Pazopanib (2B) Axitinib (2B) Everolimus (2B) Erlotinib (2B) Clinical trial (2B)	Axitinib (1) Sorafenib (1) Sunitinib (1) Pazopanib (1) Temsirolimus (2B) BEV (2B)	Cabozantinib (1) Nivolumab (1) Axitinib (1) Lenvatinib + everolimus (1) Everolimus (2A) Sorafenib (2A) Sunitinib (2A) Pazopanib (2A) Temsirolimus (2B) BEV (2B) Clinical trial (2B) HD IL-2 (2B)						

In parentheses: Level of evidence and grade of recommendation (only grade of recommendation for NCCN guidelines). Risk was categorized according to Motzer et al. [24].

^aNivolumab and cabozantinib are preferred choices to axitinib and everolimus [19].

^bFor favorable and intermediate risk category.

^cFor poor risk category.

Abbreviations: BEV, bevacizumab; CC, clear-cell; EAU, European Association of Urology; ESMO, European Society for Medical Oncology; HD, high-dose; IFN, interferon; IL-2, interleukin-2; LD, low-dose; NCC, non-clear-cell; NCCN, National Comprehensive Cancer Network; TKI, tyrosine kinase inhibitor; VEGF, vascular endothelial growth factor.

Εικόνα 9: Προτεινόμενα σχήματα στο μεταστατικό νεφροκυτταρικό καρκίνο, ανάλογα τον ιστολογικό τύπο και το βαθμό κινδύνου του ασθενούς. (Bamias et al., 2017)

Ο ρόλος της επεμβατικής ακτινολογίας στην αντιμετώπιση του νεφροκυτταρικού καρκίνου

Η εφαρμογή των ελάχιστα επεμβατικών τεχνικών, όπως ο διαδερμικός θερμοκαυτηριασμός με ραδιοσυχνότητες (percutaneous radiofrequency ablation- RFA), η κρυοπηξία (Cryoablation-CA) και ο θερμοκαυτηριασμός με τη χρήση μικροκυμάτων (Microwave ablation -MWA), ολοένα κερδίζουν έδαφος στην αντιμετώπιση του νεφροκυτταρικού καρκίνου καθώς αποτελούν ασφαλείς εναλλακτικές επιλογές, με αποτελέσματα συγκρίσιμα των χειρουργικών τεχνικών.

Οι ελάχιστες επεμβατικές τεχνικές προτιμώνται σε νεφροκυτταρικούς όγκους μικρού μεγέθους (συνήθως μικρότεροι από 4 εκ) και με περιφερική εντόπιση, αν και πλέον υπάρχουν επαρκή δεδομένα στη βιβλιογραφία που αποδεικνύουν την ασφάλεια των εν λόγω μεθόδων σε μεγαλύτερους όγκους και με κεντρικότερη εντόπιση (Krokidis et al., 2017). Οι εν λόγω τεχνικές πραγματοποιούνται ως επί των πλείστων υπό την απεικονιστική καθοδήγηση του υπερηχογραφήματος και της αξονικής τομογραφίας.

Σημαντικά πλεονεκτήματα αυτών των ελάχιστα επεμβατικών τεχνικών αποτελούν η μικρότερη νοσηρότητα, ο μικρός χρόνος νοσηλείας και η δυνατότητα αντιμετώπισης ασθενών υψηλού περιεγχερητικού κινδύνου, οι οποίοι δεν δύναται να υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση (Krokidis et al., 2017). Επιπλέον, οι ελάχιστα επεμβατικές τεχνικές επιτρέπουν τη διατήρηση φυσιολογικού νεφρικού παρεγχύματος σε σύγκριση με την ολική και τη μερική νεφρεκτομή, πλεονέκτημα ιδιαίτερα σημαντικό σε περιπτώσεις μονόνεφρων ασθενών, για ασθενείς με μόνο έναν λειτουργικό νεφρό ή για εκείνους με προϋπάρχουσα νεφρική νόσο (Filippiadis et al., 2019).

Οι επεμβατικοί ακτινολόγοι συνεργάζονται στενά με τα υπόλοιπα μέλη της ιατρικής ομάδας, συμπεριλαμβανομένων των ογκολόγων και των χειρουργών ουρολόγων, για να καθορίσουν την καταλληλότερη θεραπευτική προσέγγιση για τον κάθε ασθενή. Όπως προαναφέρθηκε, η επιλογή της θεραπείας, εξαρτάται από παράγοντες όπως το μέγεθος

του όγκου, την εντόπιση αυτού και τη γενικότερη κατάσταση του ασθενούς, τις συνοσηρότητες καθώς και τις ατομικές προτιμήσεις.

Θερμοκαυτηριασμός με ραδιοσυχνότητες (Radiofrequency ablation - RFA)

Ο θερμοκαυτηριασμός με ραδιοσυχνότητες είναι μια ελάχιστα επεμβατική μέθοδος κατά την οποία εισάγεσαι υπό απεικονιστική καθοδήγηση ένα λεπτό ηλεκτρόδιο στη βλάβη - στόχο. Το ηλεκτρόδιο είναι συνδεδεμένο με μία πηγή ραδιοσυχνοτήτων. Η θερμότητα που δημιουργείται προκαλεί καταστροφή των καρκινικών κυττάρων, με τη διαδικασία της πηκτικής νέκρωσης. Το κάθε ηλεκτρόδιο χρησιμοποιεί μια πηγή ραδιοσυχνοτήτων η οποία αποδίδει ένα κύμα εναλλασσόμενου ρεύματος σε μια ηλεκτρομαγνητική συχνότητα που βρίσκεται στην περιοχή των ραδιοκυμάτων (μικρότερη από 900kHz, μεταξύ 375-500kHz) (Krokidis et al., 2017).

Στα μονοπολικά ηλεκτρόδια ραδιοσυχνοτήτων ο ασθενής είναι μέρος ενός κλειστού κυκλώματος που περιλαμβάνει τη γεννήτρια, το ηλεκτρόδιο – αντένα και το μεγαλύτερο σε μέγεθος ηλεκτρόδιο της γείωσης. Με την ενεργοποίηση των ανωτέρω δημιουργείται ένα εναλλασσόμενο ηλεκτρικό πεδίο, το οποίο προκαλεί τη διέγερση των ιόντων του ιστού που περιέχει το ηλεκτρόδιο και ως αποτέλεσμα αύξηση της θερμοκρασίας(Krokidis et al., 2017). Η βλάβη που προκαλείται στον ιστό είναι ευθέως ανάλογη της θερμοκρασίας και του χρόνου εφαρμογής της. Η θέρμανση σε 50 °C για μία ώρα ή σε 60 °C για 4-6 λεπτά προκαλεί μη αναστρέψιμη κυτταρική βλάβη, ενώ υψηλότερες θερμοκρασίες, της τάξης των 60-100 °C οδηγούν σε άμεση πήξη των πρωτεϊνών και κυτταρικό θάνατο. Στους 100 °C οι ιστοί απανθρακώνονται κι έτσι η διάχυση της θερμότητας διαμέσου του όγκου μειώνεται.

Κατά τη διαδικασία καυτηριασμού σημαντικό ρόλο παίζουν οι απώλειες θερμότητας, οι οποίες αφορούν κυρίως την απώλεια μέσω της αιματικής κυκλοφορίας (heat sink), πλέον εμφανείς σε βλάβες που γειτνιάζουν με αγγεία, καθώς υπάρχει διαφυγή θερμικής ενέργειας μέσω της ροής του αίματος, πριν την ολοκλήρωση της θερμοκαυτηρίασης του όγκου (Krokidis et al., 2017)(Filippiadis et al., 2019).

Η θεραπεία με ραδιοσυχνότητες μπορεί να οδηγήσει σε αποτελεσματική νέκρωση νεφροκυτταρικών όγκων μεγέθους μικρότερο των 3 εκ. Η επιτυχία της επέμβασης μειώνεται σε όγκους με διάμετρο μεγαλύτερη από 5 εκ, ενώ στη μέχρι τώρα βιβλιογραφία έχει αποδειχθεί πως για κάθε αύξηση του μεγέθους άνω των 3,6 εκ, η πιθανότητα επιβίωσης χωρίς υποτροπή της νόσου μειώνεται σημαντικά ($p < 0,001$) (Krokidis et al., 2017) (Filippiadis et al., 2019). Μεγαλύτερης διαμέτρου όγκοι (> 3 εκ) μπορούν επίσης να αντιμετωπιστούν με θερμοκαυτηριασμό με τη χρήση ραδιοσυχνοτήτων, αν και τα μέχρι τώρα δεδομένα είναι μη επαρκή για ασφαλή συμπεράσματα.

Κρυοπηξία (Cryoablation - CA)

Η κρυοπηξία ήταν η πρώτη μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε για την θεραπευτική αντιμετώπιση των νεφροκυτταρικών όγκων διεγχειρητικά ενώ πλέον αποτελεί μία από τις πιο ευρέως χρησιμοποιούμενες μεθόδους και για τη διαδερμική θεραπεία νεφροκυτταρικών όγκων.

Η κρυοπηξία προκαλεί άμεσο κυτταρικό τραυματισμό μέσω της ωσμωτικής αφυδάτωσης των κυττάρων και μέσω του σχηματισμού ενδοκυτταρικού πάγου, ο οποίος δημιουργείται όταν η μείωση της θερμοκρασίας είναι αρκετά γρήγορη για να παγιδευτεί το νερό μέσα στο κύτταρο και όταν την ίδια στιγμή δεν υπάρχει αρκετός χρόνος για να ανταποκριθεί οσμωτικά σε αυτή την προσβολή (Seager et al., 2021).

Ο τρόπος δράσης της κρυοπηξίας, είτε με τη μέθοδο της ωσμωτικής αφυδάτωσης είτε με το σχηματισμό ενδοκυτταρίου πάγου, εξαρτάται από τις ακόλουθες παραμέτρους: τον ρυθμό ψύξης, την τελική θερμοκρασία του ιστού, τη χρονική διάρκεια στην ελάχιστη θερμοκρασία και τον ρυθμό απόψυξης. Η τελική θερμοκρασία, ωστόσο, φαίνεται να παίζει τον κυρίαρχο ρόλο όσον αφορά την αποτελεσματικότητα της κρυοπηξίας. Η θερμοκρασία στην οποία συμβαίνει η πλήρης καταστροφή κυττάρου έχει αποδειχθεί ότι εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τον τύπο αυτού. Ειδικότερα, όσον αφορά τα κύτταρα του νεφρού, ο φυσιολογικός νεφρικός ιστός αναμένεται να υποστεί μη αναστρέψιμη βλάβη σε θερμοκρασίες χαμηλότερες από -25°C , αλλά ο καρκίνος του νεφρού είναι περισσότερο κρυοανθεκτικός, με μη αναστρέψιμη βλάβη να επιτυγχάνεται σε θερμοκρασία -40°C (Krokidis et al., 2017;

Seager et al., 2021). Επιπλέον, η κρυοπηξία προκαλεί τραυματισμό του μικροαγγειακού δικτύου, καθώς προκαλείται βλάβη στο τοίχωμα των αγγείων, αποτέλεσμα της διάτασης και της διόγκωσης αυτών από την αφυδάτωση των επιχώριων κυττάρων.

Σημαντικό πλεονέκτημα της κρυοπηξίας είναι η δημιουργία μίας σφαίρας πάγου, η οποία είναι ορατή με όλες τις απεικονιστικές μεθόδους. Σημαντικό να σημειωθεί ωστόσο ότι η σφαίρα του πάγου δεν αντιστοιχεί στη ζώνη καυτηριασμού, καθώς η θερμοκρασία στην ισόθερμη σφαίρα πάγου είναι $\sim 0,5^{\circ}\text{C}$ (Krokidis et al., 2017). Σύμφωνα με τα μέχρι τώρα βιβλιογραφικά δεδομένα, για την επίτευξη του επιθυμητού αποτελέσματος και ικανοποιητικού καυτηριασμού, τα ασφαλή όρια της σφαίρας του πάγου πρέπει να εκτείνονται τουλάχιστον 6 χιλ από τα αρχικά όρια της βλάβης- στόχου. Επιπλέον, η κρυοπηξία επηρεάζεται λιγότερο από τις απώλειες θερμότητας λόγω των γειτονικών αγγείων (heat sink effect) σε σύγκριση με τις ραδιοσυχνότητες.

Ο στόχος του ακτινολόγου κατά τον καυτηριασμό με την χρήση κρυοπηξίας είναι να δημιουργήσει μια τρισδιάστατη θεραπευτική ισόθερμη σφαίρα που να καλύπτει την βλάβη- στόχο. Η επέμβαση χωρίζεται σε κύκλους κατάψυξης και απόψυξης. Απαιτούνται συνήθως δύο κύκλοι κατάψυξης-απόψυξης, διάρκειας 10-15 λεπτών κατάψυξης και 8-10 λεπτών απόψυξης για το επιθυμητό αποτέλεσμα (Seager et al., 2021). Η θερμοκρασία απόψυξης είναι συνήθως γύρω στους 42°C και η επέμβαση πραγματοποιείται συνήθως υπό την καθοδήγηση υπερηχογράφηματος ή της αξονικής τομογραφίας, για τον ακριβή εντοπισμό και τη στόχευση του όγκου εντός του νεφρού. Οι συσκευές της κρυοπηξίας χρησιμοποιούν υγρό άζωτο ή αέριο αργό. Μπορεί να χορηγηθεί τοπική ή γενική αναισθησία για να διασφαλιστεί ότι ο ασθενής είναι άνετος και χωρίς πόνο κατά τη διάρκεια της επέμβασης.



Εικόνα 10: Χρήση δύο αντενών κρουσηξίας κατά τη διάρκεια επέμβασης. Η κρουσηξία προκαλεί άμεσο κυτταρικό τραυματισμό μέσω του σχηματισμού ενδοκυτταρικού πάγου.

Θερμοκαυτηριασμός με μικροκύματα (MWA)

Ο θερμοκαυτηριασμός με τη χρήση μικροκυμάτων χρησιμοποιείται ευρέως για τη διαδερμική αντιμετώπιση όγκων σε διάφορα όργανα και οι περισσότεροι επεμβατικοί ακτινολόγοι είναι αρκετά εξοικειωμένοι με αυτήν τη μέθοδο.

Η τεχνολογία μικροκυμάτων χρησιμοποιεί ένα ηλεκτρομαγνητικό κύμα υψηλής συχνότητας που προκαλεί την περιστροφή των μορίων του νερού (Higgins & Hong, 2015). Η άνιση κατανομή του ηλεκτρικού φορτίου στα μόρια του νερού προκαλεί τον συνεχή

επαναπροσανατολισμό τους εντός του ταλαντευτικού πεδίου, με αποτέλεσμα να αυξάνει η κινητική ενέργεια και συνεπώς τη θερμοκρασία του ιστού. Η κινητική ενέργεια μετατρέπεται σε θερμική ενέργεια που εναποτίθεται στα κύτταρα και προκαλεί νέκρωση και πήξη αυτών. Η μέση συχνότητα των μικροκυμάτων στο θερμοκαυτηριασμό είναι 915 ή 2450 MHz (Krokidis et al., 2017).

Σε σύγκριση με το θερμοκαυτηριασμό με ραδιοσυχνότητες ο θερμοκαυτηριασμός με τη χρήση μικροκυμάτων προσφέρει μια πιο εκτεταμένη περιοχή καυτηριασμού σε συντομότερο χρόνο (ειδικά στα 2450 MHz) και δεν περιορίζεται από το φαινόμενο απώλειας θερμότητας (heat sink effect) (Krokidis et al., 2017)(Higgins & Hong, 2015)(Cronan et al., 2019).

Μειονέκτημα θερμοκαυτηριασμού με τη χρήση μικροκυμάτων ότι το σχήμα της ζώνης καυτηριασμού είναι συνήθως ωσειδές αντί για σφαιρικό ενώ η αντένα μπορεί να υπερθερμανθεί και να περιορίσει την παροχή ισχύος (Krokidis et al., 2017). Ωστόσο, πλέον έχουν διατεθεί αντένες μικροκυμάτων 17G, οι οποίες ψύχονται, με αποτέλεσμα να μειώνουν την πιθανότητα υπερθέσμησης ενώ αναμένεται να προσφέρουν μεγαλύτερες και πιο σφαιρικές ζώνες καυτηριασμού (Krokidis et al., 2017).



Εικόνα 11: Φωτογραφία κατά τη διάρκεια θερμοκαυτηριασμού με μικροκύματα νεφροκυτταρικού όγκου. Στη παρούσα περίπτωση τοποθετήθηκαν δύο αντένες λόγω του μεγέθους του όγκου.

Απεικονιστική καθοδήγηση

Η μέθοδος απεικονιστικής καθοδήγησης κατά τη διάρκεια του θερμοκαυτηριασμού εξαρτάται από την προτίμηση του κάθε γιατρού και την πολιτική της υγειονομικής μονάδας. Στη πλειονότητα των περιπτώσεων οι επεμβάσεις θερμοκαυτηριασμού διενεργούνται υπό την καθοδήγηση της αξονικής ή της μαγνητικής τομογραφίας (Filippiadis et al., 2019). Η χρήση του υπερηχογραφήματος είναι λιγότερο προτιμητέα διότι δεν απεικονίζεται πολλές φορές η ακριβής ανατομική σχέση με τα γύρω όργανα και δεν μπορεί να οριοθετηθεί εύκολα (Mauri, 2015; Mauri et al., 2017). Επιπλέον, δεν μπορεί να εκτιμηθεί σαφώς πολλές φορές το αποτέλεσμα του θερμοκαυτηριασμού λόγω της δημιουργίας ακουστικής σκιάς στην περιοχή ελέγχου.

Η αξονική τομογραφία είναι πλέον ευρέως διαθέσιμη, ενώ η δυνατότητα ανασυνθέσεων σε τρία επίπεδα είναι άμεση και η απόσταση του ηλεκτροδίου από τις γύρω ανατομικές δομές προσδιορίζεται εύκολα. Επιπλέον, η δυνατότητα απεικόνισης αμέσως ακολούθως της επέμβασης αποκλείει τυχόν επιπλοκές και παρέχει μία πρωταρχική εκτίμηση του μετεπεμβατικού αποτελέσματος (Monfardini et al., 2018).

Η μαγνητική τομογραφία είναι επίσης διαθέσιμη στα περισσότερα ακτινολογικά τμήματα. Ωστόσο, μόνο εξειδικευμένα κέντρα πραγματοποιούν παρεμβάσεις καθοδηγούμενες υπό μαγνητική τομογραφία. Η καθοδήγηση με μαγνητική τομογραφία είναι πιο απαιτητική τεχνικά καθώς χρειάζεται ειδικός εξοπλισμός και ηλεκτρόδια (Krokidis et al., 2017). Πλεονεκτήματα αποτελούν ωστόσο η συνεχής ορατότητα της θέσης των ηλεκτροδίων και η απουσία ακτινοβολίας.

Επιπρόσθετες τεχνικές

Η θέση του όγκου εντός του νεφρού παίζει επίσης σημαντικό ρόλο στον καθορισμό της θεραπευτικής προσέγγισης. Υψηλότερα ποσοστά επιτυχίας αναμένεται να επιτευχθούν σε εξωφυτικές βλαβες καθώς το περιβάλλον λίπος δρα ως «μονωτικό» υλικό για τη διάχυση θερμότητας.

Οι όγκοι των νεφρών καθότι σε στενή γειτνίαση με άλλους ιστούς, μπορεί να χρειάζονται επιπλέον τεχνικές ώστε να προστατευτούν από τις θερμικές επιπτώσεις της καυτηριασμού. Για το σκοπό αυτό, η χρήση υγρού CO₂ βοηθάει παρακείμενα όργανα όπως το έντερο να απομακρύνονται από τη ζώνη καυτηριασμού (Kam et al., 2004; Park et al., 2007). Τεχνικά, αυτό επιτυγχάνεται με την τοποθέτηση μίας βελόνας με θηκάρι, υπό απεικονιστική πάντα καθοδήγηση, στον περινεφρικό χώρο, μεταξύ του οργάνου και της βλάβης στόχου. Στη συνέχεια εγχέεται υγρό ή αέριο CO₂ από τη βελόνα. Στην περίπτωση του θερμοκαυτηριασμού με ραδιοσυχνότητες, όταν πραγματοποιείται έκχυση υγρού, είναι σημαντικό να εγχύονται μη ιοντικά διαλύματα που λειτουργούν ως μονωτές του ηλεκτρικού ρεύματος, όπως για παράδειγμα δεξτρόζη 5%. Μια μικρή ποσότητα σκιαγραφικού μπορεί να προστεθεί στο υγρό έγχυσης για να γίνει πιο ορατό όταν βρίσκεται υπό την καθοδήγηση αξονικής τομογραφίας. Τα πλεονεκτήματα της χρήσης του CO₂ είναι η χαμηλή θερμική του αγωγιμότητα (μικρότερη από αυτή του αέρα), η έλλειψη τοξικότητας και το χαμηλό κόστος. Το CO₂, επαναρροφάται γρήγορα από τα αιμοφόρα αγγεία χωρίς να υφίσταται κίνδυνος εμβολής, λόγω της πολύ υψηλής διαλυτότητάς αυτού ενώ στη συνέχεια αποβάλλεται με την αναπνοή.

Επίσης, σε περιπτώσεις καυτηριασμού βλαβών- στόχων με κεντρική εντόπιση στο νεφρό, υπάρχει κίνδυνος θερμικής καταστροφής του ουρητήρα και του πυελικού συστήματος. Προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος θερμικού τραυματισμού, εισάγεται ανάδρομα ουρητηρικό stent, το οποίο εάν είναι απαραίτητο μπορεί να συνδεθεί με έγχυση ενός λίτρου ψυχρής 5% δεξτρόζης (Wah et al., 2005). Η πίεση διάχυσης πρέπει να είναι περίπου 80 εκ στηλης νερού.

Μια ακόμη επικουρική τεχνική, ευρέως χρησιμοποιούμενη ίδια στην αντιμετώπιση μεγάλων νεφροκυτταρικών όγκων (διαμέτρου > 4 εκ) είναι ο διααρτηριακός εμβολισμός. Ο

διααρτηριακός εμβολισμός συνήθως πραγματοποιείται πριν από το θερμοκαυτηριασμό ώστε να μειωθεί η επίδραση του φαινομένου απώλειας θερμότητας και να ελαττωθεί ο κίνδυνος αιμορραγίας (Tacke et al., 2001). Το ισχαιμικό αποτέλεσμα που προκύπτει ενισχύει παράλληλα το αποτέλεσμα του θερμοκαυτηριασμού. Σε κάθε περίπτωση ο εμβολισμός πρέπει να είναι υπερεκλεκτικός, ώστε να μην επηρεάζεται το υγιές παρέγχυμα.

Επιπλοκές

Πιθανές επιπλοκές των τεχνικών θερμοκαυτηριασμού αποτελούν η αιμορραγία (<1%), το περινεφρικό αιμάτωμα (3-6%), η λοίμωξη και το απόστημα (<1%), ο τραυματισμός γειτονικού οργάνου συμπεριλαμβανομένου της διάτρησης κοίλου σπλάχνου και του πνευμοθώρακα (1%), η αλλεργική αντίδραση στο σκιαγραφικό μέσο, το νεφρικό έμφρακτο και η θερμική βλάβη του ουρητήρα (1-3%) (Krokidis et al., 2017). Στον παρακάτω πίνακα αναγράφονται αναλυτικά οι πιθανές επιπλοκές με το αντίστοιχο ποσοστό συχνότητας με βάση τη τρέχουσα βιβλιογραφία.

Complication	Percentage in the literature (%)	Suggested threshold in clinical practice (%)
Bleeding		
Perirenal haematoma	3-6	<5
Retroperitoneal haematoma	1	<1
Bleeding from arterial source	<1	<1
Haematuria	0.5-1	<1
Injury to or stenosis of the ureter or ureteropelvic junction	1-3	<2
Bowel perforation	1	<1
Infection/abscess	<1	<1
Sensory or motor nerve injury	1-3	<2
Pneumothorax	<2	<1
Needle tract seeding	1	<1
Skin burn	1	<1

Εικόνα 12: οι κυριότερες επιπλοκές του θερμοκαυτηριασμού νεφροκυτταρικών όγκων και ο επιπολασμός αυτών στη βιβλιογραφία. (Krokidis et al., 2017)

Μετεπεμβατική παρακολούθηση

Οι ασθενείς συνήθως εξετάζονται σε εξωτερική βάση τέσσερις εβδομάδες μετά τη θεραπεία. Κατά την πρώτη επίσκεψη, αξιολογείται το επίπεδο του πόνου, η ικανότητα ούρησης και η παρουσία αιματουρίας ή πυρετού, ενώ εξετάζεται και το σημείο εισόδου της βελόνας στο δέρμα (Krokidis et al., 2017). Ενδείκνυται η παρακολούθηση με αξονική ή μαγνητική τομογραφία ένα μήνα ακολούθως της επέμβασης, ώστε να αξιολογηθεί το ενδεχόμενο υπολειπόμενης νόσου. Σε περίπτωση υπολειπόμενης νόσου ακολουθεί ενημέρωση του ασθενούς για τις δυνατές επιλογές του, με την επανάληψη του θερμοκαυτηριασμού να είναι μία από αυτές, εφόσον δεν υπάρχουν αντενδείξεις (Krokidis et al., 2017). Εάν η θεραπεία θεωρείται οριστική, η απεικονιστική παρακολούθηση προτείνεται να πραγματοποιηθεί σε διάστημα 6 και 12 μηνών.

Το πρωτόκολλο σάρωσης όσον αφορά την απεικόνιση με αξονική τομογραφία περιλαμβάνει μία λήψη χωρίς σκιαγραφικό, μία φλοιομυελώδη φάση και μια νεφρογραφική φάση. Η υπό θεραπεία βλάβη δεν αναμένεται να παρουσιάσει σκιαγραφική ενίσχυση ακολούθως της χορήγησης σκιαγραφικού μέσου, εύρημα το οποίο αντιστοιχεί άλλωστε στην πηκτική νέκρωση που προκαλεί ο θερμοκαυτηριασμός. Παρουσία οζώδους σκιαγραφικής ενίσχυσης μεγαλύτερης από 15 HU, θεωρείται υπολειμματική νόσος ή εξέλιξη της νόσου. Το όριο μεταξύ του νεκρωμένου ιστού και του μη νεκρωμένου κατά τα άλλα βιώσιμου νεφρικού παρεγχύματος μπορεί σταδιακά να αντικατασταθεί από λίπος (Rutherford et al., 2008)

Όσον αφορά την παρακολούθηση των ασθενών με τη βοήθεια του μαγνητικού συντονισμού, το ενδεδειγμένο πρωτόκολλο περιλαμβάνει εγκάρσιες τομές σε T2 ακολουθία καθώς και δυναμικό έλεγχο πριν και μετά την έγχυση παραμαγνητικής σκιαγραφικής ουσίας (καθυστερημένες φάσεις 20-, 70- και 180-s) και 5-λεπτών. Οι καυτηριασθείσες περιοχές στην μαγνητική τομογραφία αναμένεται να παρουσιάζουν αυξημένη ένταση σήματος σε T1 ακολουθία και μειωμένη ένταση σήματος σε T2 ακολουθία, ενώ δεν παρουσιάζουν σκιαγραφική ενίσχυση (Merkle et al., 2005).

Βιβλιογραφικά δεδομένα του θερμοκαυτηριασμού για τους νεφροκυτταρικούς όγκους

Στην παρούσα βιβλιογραφία υπάρχουν αρκετές μελέτες που αποδεικνύουν την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα των διαδερμικών τεχνικών του θερμοκαυτηριασμού για τους νεφροκυτταρικούς όγκους.

Μία από τις πλέον μεγάλες μελέτες όσον αφορά τις ελάχιστες επεμβατικές τεχνικές είναι αυτή των Psutka et al (Psutka et al., 2013). Οι εν λόγω ερευνητές συμπεριέλαβαν ασθενείς με νεφροκυτταρικό καρκίνο σταδίου T1, οι οποίοι δεν μπορούσαν να υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση και αντιμετωπίστηκαν με διαδερμικό θερμοκαυτηρισμό με τη χρήση των ραδιοσυχνοτήτων. Ειδικότερα, η μελέτη συμπεριέλαβε 185 ασθενείς (143 με σταδίου T1a και 42 με σταδίου T1b νεφροκυτταρικούς όγκους), με μέσο όρο μεγέθους βλαβών 3 εκ. Οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν για 6,43 έτη. Σε αυτό το διάστημα παρατηρήθηκαν 12 (6,5%) τοπικές υποτροπές μετά από (κατά μέσο όρο) 2,5 έτη από την επέμβαση, με στατιστικά σημαντική διαφορά να παρατηρείται μεταξύ των βλαβών σταδίου T1a και T1b. Μία έτερη προοπτική, μονοκεντρική μελέτη από τους Georgiades et al., συμπεριέλαβε 134 ασθενείς με νεφροκυτταρικό όγκο, μεγέθους κατά μέσο όρο $2,8 \pm 1,4$ εκ, οι οποίοι αντιμετωπίστηκαν με της χρήση της κρυοπηξίας (Georgiades & Rodriguez, 2014). Η 5ετής αποτελεσματικότητα ήταν 97,0%, η πενταετής επιβίωση ελεύθερη υποτροπών ήταν 100%, ενώ η πενταετής συνολική επιβίωση ήταν 97,8%. Αντίστοιχα, το ποσοστό επιπλοκών ήταν χαμηλό στο 6%. Οι δύο αυτές προαναφερθείσες μελέτες έχουν το μεγαλύτερο διάστημα παρακολούθησης των ασθενών στη μέχρι τώρα βιβλιογραφία, με ικανό αριθμό ασθενών και βλαβών, προσφέροντας σημαντικά στοιχεία για την αποτελεσματικότητα των διαδερμικών επεμβατικών τεχνικών.

Συγκριτικές Μελέτες

Όσον αφορά τις χειρουργικές τεχνικές, μία από τις έρευνες με το μεγαλύτερο χρόνο παρακολούθησης είναι των Lane et al. , οι οποίοι δημοσίευσαν το 2013 τα αποτελέσματα μιας αναδρομικής μονοκεντρικής μελέτης που πραγματοποίησαν, με 894 νεφροκυτταρικούς όγκους σταδίου T1, που αντιμετωπίστηκαν είτε με ανοιχτή είτε με λαπαροσκοπική μερική νεφρεκτομή. Ο μέσος χρόνος παρακολούθησης ήταν τα 6,6 έτη για τη λαπαροσκοπική και τα 7,8 έτη για την ανοιχτή νεφρεκτομή. Όσον αφορά τα ογκολογικά αποτελέσματα, η 5ετής επιβίωση ελεύθερη υποτροπών ήταν 97,8 και 97,1% για τη λαπαροσκοπική και την ανοιχτή μερική νεφρεκτομή, αντίστοιχα (Lane et al., 2013).

Σε μία μετα- ανάλυση που πραγματοποιήθηκε από τους Katsanos et al. οι οποίοι συνέκριναν όλους τους τύπους θερμοκαυτηριασμού με όλους τους τύπους χειρουργικής αφαίρεσης για τη θεραπεία των σταδίου T1 νεφροκυτταρικών όγκων, με τουλάχιστον 1 έτος παρακολούθησης, δεν εντοπίστηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο θεραπειών όσον αφορά το ποσοστό επιβίωσης ελεύθερης νόσου (DFS) (Katsanos et al., 2014)[συγκεντρωμένος λόγος κινδύνου (HR) 1,04, 95% διάστημα εμπιστοσύνης (CI) 0,45, 2 p. = 0,92]. Το ποσοστό επιπλοκών ήταν σημαντικά χαμηλότερο για τις τεχνικές του θερμοκαυτηριασμού έναντι των χειρουργικών τεχνικών [7,4 έναντι 11,1]. Επιπροσθέτως, οι Takaki et al. διεξήγαγαν μια μονοκεντρική μελέτη, στην οποία συνέκριναν τη θεραπευτική προσέγγιση 115 ασθενών με νεφροκυτταρικό όγκο σταδίου T1a, 51 από τους οποίους αντιμετωπίστηκαν με διαδερμικό θερμοκαυτηριασμό με ραδιοσυχνότητες, 54 εξ αυτών με ολική νεφρεκτομή και 10 ασθενείς με μερική νεφρεκτομή. Οι συγγραφείς συμπεριέλαβαν στη μελέτη μόνο ασθενείς με διάστημα παρακολούθησης μεγαλύτερο των 6 μηνών: η μέση περίοδος παρακολούθησης ήταν 34 μήνες για το θερμοκαυτηριασμό με ραδιοσυχνότητες, 41 μήνες για την ολική νεφρεκτομή και 26 μήνες για τη μερική νεφρεκτομή. Η 5ετής επιβίωση ελεύθερης υποτροπών ήταν 98% για το θερμοκαυτηριασμό με ραδιοσυχνότητες και 94,2% για την ολική νεφρεκτομή. Για τη μερική νεφρεκτομή, τα δεδομένα ήταν διαθέσιμα μόνο για 3 χρόνια και το ποσοστό επιβίωσης ελεύθερο υποτροπών ήταν 75%. Από τη στατιστική ανάλυση δεν διαπιστώθηκε στατιστική σημαντική διαφορά μεταξύ των τριών θεραπειών. Αξίζει να αναφερθεί επίσης, πως οι ερευνητές παρατήρησαν ότι η ποσοστιαία μείωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (GFR) ήταν σημαντικά

χαμηλότερη για την ομάδα των θερμοκαυτηριασμών έναντι της ολικής νεφρεκτομής (7,9 έναντι 29%) (Takaki et al., 2010).

Επομένως, με βάση τις προαναφερθείσες μελέτες, η θεραπεία με διαδερμικό θερμοκαυτηριασμό φαίνεται να έχει συγκρίσιμα αποτελέσματα με την χειρουργική επέμβαση.

Παρομοίως, σε μια αναδρομική ανάλυση από τους Ma et al. εξετάστηκαν 52 ενήλικες με νεφροκυτταρικό όγκο σταδίου T1a, που υποβλήθηκαν σε διαδερμικό θερμοκαυτηριασμό με ραδιοσυχνότητες. Το μέγεθος των αλλοιώσεων ήταν 2,2 εκ (SD ± 0,8 cm) και το 53,4% αυτών ήταν εξωφυτικοί. Οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν για μέσο χρονικό διάστημα 60 μηνών (εύρος 48-90 μηνών). Οι συγγραφείς δεν κατέγραψαν καμία υποτροπή μετά από 3 χρόνια παρακολούθησης ενώ το ποσοστό επιβίωσης ελεύθερο υποτροπών ήταν 94,2% στα 5 και στα 10 έτη αντίστοιχα. Τα συνολικά ποσοστά επιβίωσης 5 και 10 ετών ήταν 95,7% και 91,1%, αντίστοιχα. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι ο θερμοκαυτηριασμός με ραδιοσυχνότητες έχει συγκρίσιμα ογκολογικά αποτελέσματα για νεφροκυτταρικούς όγκους T1a σε σύγκριση με την χειρουργική επέμβαση (Ma et al., 2014).

Λαμβάνοντας υπόψη την μέχρι τώρα βιβλιογραφία γίνεται σαφές πως ο διαδερμικός καυτηριασμός αποτελεί μία εναλλακτική ασφαλή και αποτελεσματική επιλογή για τη θεραπεία νεφροκυτταρικών όγκων, με αποτελέσματα συγκρίσιμα της χειρουργική επέμβασης. Ωστόσο, υπάρχει ανάγκη για μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες με μακρύ χρόνο παρακολούθησης (>5 έτη) που θα επιβεβαιώσουν τα αποτελέσματα αυτά.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή

Σύμφωνα με τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες, ο διαδερμικός θερμοκαυτηριασμός αποτελεί ενδεδειγμένη μέθοδο αντιμετώπισης μικρών νεφροκυτταρικών όγκων (RCC) με διάμετρο ≤ 3 εκ. Στη τρέχουσα βιβλιογραφία παρ' όλο που ανευρίσκονται πολυάριθμες μελέτες οι οποίες αφορούν το διαδερμικό καυτηριασμό με ραδιοσυχνότητες (RFA) και με κρυοπηξία (CA), ο αριθμός των μελετών που αφορούν την αντιμετώπιση των εν λόγω όγκων με τη χρήση μικροκυμάτων (MWA) παραμένει περιορισμένος. Επιπλέον, έχουν προταθεί διάφορα συστήματα αξιολόγησης των μορφομετρικών χαρακτηριστικών των πρωτοπαθών όγκων νεφρού, με σκοπό τη πρόβλεψη υποτροπής και των επιπλοκών ακολούθως της χειρουργικής επέμβασης. Η εφαρμογή και ο ρόλος των ανωτέρω συστημάτων στις διαδερμικές τεχνικές θερμοκαυτηριασμού παραμένει υπό διερεύνηση.

Σκοπός της μελέτης

Ο σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η αναδρομική αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της χρήσης του θερμοκαυτηριασμού με μικροκύματα στη θεραπεία νεφροκυτταρικών καρκινωμάτων σταδίου T1 υπό την καθοδήγηση του αξονικού τομογράφου. Παράλληλα, η παρούσα έρευνα αποσκοπεί στη διερεύνηση του ρόλου δύο συστημάτων βαθμονόμησης των νεφροκυτταρικών όγκων, των RENAL και mRENAL, στο τελικό ογκολογικό αποτέλεσμα.

Υλικό και μέθοδος

Στην αναδρομική αυτή μελέτη συμπεριελήφθησαν 76 ασθενείς με νεφροκυτταρικό καρκίνο σταδίου T1 (T1N0M0). Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε διαδερμικό θερμοκαυτηριασμό με μικροκύματα υπό την καθοδήγηση αξονικού τομογράφου. Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν 70.4 έτη. Ο μέσος όρος του μεγέθους των

βλαβών ήταν 3 εκ. Η πλειονότητα των βλαβών ήταν εξωφυτικές (84.2%), με <7 χιλ εγγύτητα στο πυελοκαλυκτικό σύστημα (55.3%), οπίσθια εντόπιση (72%), και χωρίς να διαπερνούν τις πολικές γραμμές (56,6%). Η μέση βαθμολογία των RENAL και mRENAL ήταν 5.7 (SD=1.9) και 6.1 (SD=2.1) αντίστοιχα.

Αποτελέσματα

Όσον αφορά τους όγκους σταδίου T1a υπολειμματικός όγκος εντοπίστηκε σε 3 ασθενείς (3/64) (LCT-primary technical success 95,3%), στους οποίους πραγματοποιήθηκε δεύτερη συνεδρία θερμοκαυτηριασμού, χωρίς να αναδειχθεί υπολειμματική ενεργή νόσος κατά την παρακολούθηση αυτών (secondary technical success 100%). Για τους όγκους σταδίου T1b υπολειμματικός όγκος εντοπίστηκε σε 4 ασθενείς (4/12) (LCT-primary technical success 66,7%). Επιπροσθέτως, η στατιστική πολυπαραγοντική μελέτη που πραγματοποιήθηκε ανέδειξε σημαντική προγνωστική ικανότητα αμφότερων των συστημάτων βαθμονόμησης για πρόοδο νόσου, με κατώτερο όριο το 6,5. Επίσης, διαπιστώθηκε πως η πρόοδος νόσου ήταν στατιστικώς σημαντικά μεγαλύτερη σε όγκους με διάμετρο > 4 εκ, με σημαντική εγγύτητα στη νεφρική πύελο (< 4 χιλ), σε όγκους που διαπερνούσαν (> 50%) τις πολικές γραμμές και σε όγκους με πρόσθια εντόπιση. Κανένα από τα επιμέρους χαρακτηριστικά των κλιμάκων RENAL και mRENAL δεν επηρέασε σημαντικά τη πιθανότητα επιπλοκών.

Συμπέρασμα

Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης υποδεικνύουν ότι ο διαδερμικός θερμοκαυτηριασμός με μικροκύματα είναι μια ασφαλής και αποτελεσματική μέθοδος για τη θεραπεία των T1 νεφροκυτταρικών όγκων. Επίσης, η παρούσα μελέτη αποδεικνύει πως η πιθανότητα υποτροπής ακολούθως του θερμοκαυτηριασμού αυξάνεται σημαντικά με την αύξηση του μεγέθους του όγκου (> 4εκ), την εγγύτητα <4 χιλ στο πυελοκαλυκτικό σύστημα και σε όγκους που διαπερνούν την νοητή πολική γραμμή του νεφρού περισσότερο > 50%.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο καρκίνος του νεφρού αποτελεί την 7^η πιο συχνή νεοπλασματική νόσο στον ανδρικό πληθυσμό και τη 10^η πιο συχνή στο γυναικείο, αποτελώντας το 5% και 3% τον συνολικών κακοηθειών σε άντρες και γυναίκες αντίστοιχα (Muglia & Prando, 2015). Το νεφροκυτταρικό καρκίνωμα (Renal Cell Carcinoma- RCC) αποτελεί τη συχνότερη ουρολογική κακοήθεια με αυξημένο ποσοστό θνησιμότητας (Muglia & Prando, 2015).

Σύμφωνα με τις τρέχουσες κατευθυντήριες διεθνείς οδηγίες (Escudier et al., 2019; Finelli et al., 2017; Krokidis et al., 2017; Motzer et al., 2024, Ljungberg 2022) η ολική και η μερική νεφρεκτομή αποτελούν τη συνήθη αντιμετώπιση των νεφροκυτταρικών καρκινωμάτων σταδίου T1a και T1b. Η ταχεία εξέλιξη ωστόσο του διαδερμικού θερμοκαυτηριασμού είχε ως αποτελέσματα την εδραίωση των τεχνικών αυτών ως εναλλακτική ασφαλή και αποτελεσματική λύση στην αντιμετώπιση των εν λόγω νεοπλασμάτων. Ο διαδερμικός θερμοκαυτηριασμός αποτελεί μία ελάχιστη επεμβατική τεχνική, με ποσοστά επιβίωσης και ελεύθερης μεταστατικής νόσου συγκρίσιμα με της χειρουργικής μεθόδου ενώ συγχρόνως επιτυγχάνει τη διατήρηση υγιούς νεφρικού παρεγχύματος, ταχύτερη ανάρρωση και μικρότερο χρόνο νοσηλείας.

Η Αμερικανική Εταιρία Κλινικής Ογκολογίας (American Society of Clinical Oncology -ASCO) (Finelli et al., 2017) συστήνει την εφαρμογή του διαδερμικού θερμοκαυτηριασμού στις περιπτώσεις όπου ο πλήρης καυτηριασμός του όγκου είναι τεχνικά εφικτός σε επιλεγμένο πληθυσμό ασθενών. Στις πρόσφατες οδηγίες από το National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (Motzer et al., 2024) προτείνεται επίσης η εφαρμογή των μεθόδων αυτών σε ασθενείς με όγκους σταδίου T1, στους οποίους η χειρουργική παρέμβαση ελλοχεύει υψηλό ρίσκο λόγω πολλαπλών συν νοσηροτήτων καθώς και σε επιλεγμένους ασθενείς σταδίου T1b. Παρόμοιες οδηγίες προτείνονται από την Αμερικανική Ουρολογική Εταιρία (American Urology Association -AUA) (Campbell et al., 2017), σύμφωνα με την οποία ο θερμοκαυτηριασμός ενδείκνυται σε όγκους μέγιστης διαμέτρου μικρότερης των < 3 εκ. Επιπλέον, η Ευρωπαϊκή Εταιρία Ογκολογίας (European Society for Medical Oncology -ESMO) (Escudier et al., 2019) προτείνει την εφαρμογή των εν λόγω μεθόδων σε μικρούς (<3 εκ)

όγκους και σε ασθενείς με υψηλό χειρουργικό κίνδυνο, μονήρη νεφρο, επηρεασμένη νεφρική λειτουργία καθώς και σε περιπτώσεις παρουσίας καρκινωμάτων αμφοτερόπλευρα. Τέλος, η Ευρωπαϊκή Εταιρία Καρδιαγγειακής και Επεμβατικής Ακτινολογίας (Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe -CIRSE) (Krokidis et al., 2017) συνιστά την εφαρμογή των εν λόγω τεχνικών, σε ασθενείς με καρκίνους σταδίου T1a RCCs και ASA score 1-3.

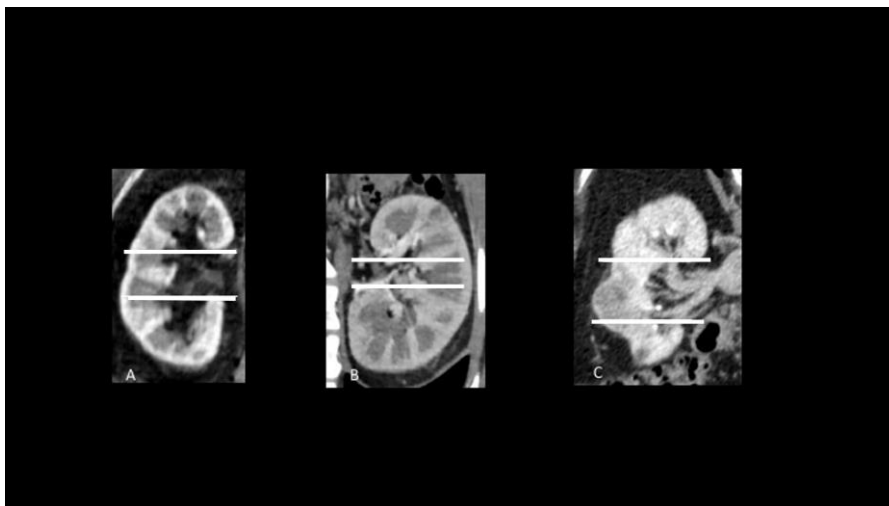
Στη τρέχουσα βιβλιογραφία παρ' όλο που ανευρίσκονται πολυάριθμες μελέτες οι οποίες αφορούν το διαδερμικό καυτηριασμό με ραδιοσυχνότητες (RFA) και με κρυοπηξία (CA) σε νεφροκυτταρικά καρκινώματα, οι μελέτες αντιμετώπισης των εν λόγω όγκων με θερμοκαυτηριασμό με τη χρήση μικροκυμάτων (MWA) είναι περιορισμένες. Ο θερμοκαυτηριασμός με μικροκύματα δεν επηρεάζεται, σε αντιδιαστολή με τις ραδιοσυχνότητες, από την αγωγιμότητα των γειτονικών ιστών, επιτυγχάνοντας με αυτό τον τρόπο μεγαλύτερη ζώνη καυτηριασμού και ταυτόχρονα δεν υπόκειται στο φαινόμενο heat-sink, το οποίο το καθιστά ιδανική μέθοδο για υπεραγγειούμενους όγκους όπως του νεφρού (Cronan et al., 2019; Filippiadis et al., 2019; Higgins & Hong, 2015).

Παράλληλα, στην τρέχουσα βιβλιογραφία έχουν χρησιμοποιηθεί διάφορα συστήματα βαθμονόμησης των όγκων του νεφρού, με βάση συγκεκριμένα χαρακτηριστικά του όγκου. Η πλέον διαδεδομένη μέθοδος βαθμονόμησης είναι η κλίμακα RENAL, η οποία εισήχθη από τους Kutikov και Uzzo et al. (Kutikov & Uzzo, 2009) και η οποία παρείχε ένα δομημένο και αναπαραγωγίμο σύστημα κατάταξης των νεφρικών όγκων ανάλογα με την πολυπλοκότητά τους, πριν από τη χειρουργική εκτομή, με σκοπό την πρόβλεψη της πιθανότητας των επιπλοκών. Επιπλέον, όσον αφορά τις τεχνικές θερμοκαυτηριασμού, τα τελευταία χρόνια έχουν αναφερθεί αντίστοιχα έτερα συστήματα βαθμονόμησης. τα πλέον διαδεδομένα αποτελούν τη τροποποιημένη κλίμακα RENAL (mRENAL) και τη κλίμακα (MC)², με τη τελευταία να αφορά ασθενείς που υποβάλλονται μόνο σε διαδερμική κρυοπηξία νεφροκυτταρικών όγκων (Gahan et al., 2015).

Αναλυτικότερα, οι ανωτέρω κλίμακες (RENAL και mRENAL) κατατάσσουν τους όγκους σε τρεις κατηγορίες ανάλογα με το άθροισμα των επιμέρους χαρακτηριστικών του όγκου, συμπεριλαμβανομένου του μεγέθους, της εγγύτητας στη νεφρική πύλη, την ενδοφυτική ή

εξωφυτική εντόπιση αυτού και την επέκταση του όγκου επί των νοητών πολικών γραμμών του νεφρού. Ειδικότερα, οι όγκοι κατατάσσονται σε χαμηλής πολυπλοκότητας όταν το άθροισμά κυμαίνεται μεταξύ 4-6, ενδιάμεσης πολυπλοκότητας όταν οι αντίστοιχες τιμές είναι 7-9 και υψηλής πολυπλοκότητας όταν το άθροισμά κυμαίνεται μεταξύ 10-12.

Στη κλίμακα RENAL το μέγεθος του όγκου διακρίνεται σε τρεις κατηγορίες (<4 εκ, >4 αλλά <7 εκ ή >7 εκ) ενώ υπολογίζεται η ενδοφυτική (> 50% του όγκου ανευρίσκεται εντός του νεφρικού παρεγχύματος) ή εξωφυτική επέκταση αυτού (> 50% εντοπίζεται επί τα εκτός του παρεγχύματος). Επίσης συνυπολογίζεται η εγγύτητα στη νεφρική πύελο (<4 χιλ απόσταση από τη νεφρική πύελο, μεταξύ >4 και <7 χιλ καθώς και απόσταση >7 χιλ από αυτήν) καθώς και η θέση του όγκου σε σχέση με τις νοητές πολικές γραμμές (polar lines). Οι πολικές γραμμές είναι νοητές γραμμές, οι οποίες ορίζονται σε στεφανιαίο επίπεδο, στο σημείο όπου το έσω τμήμα του νεφρικού παρεγχύματος εφάπτεται στο ανώτερο ή κατώτερο όριο της νεφρικής πυέλου. Στις εν λόγω κλίμακες αναγνωρίζεται εάν ο εκάστοτε όγκος διαπερνά > 50% τις εν λόγω γραμμές.



Εικόνα 13: Ορισμός των πολικών γραμμών. Οι πολικές γραμμές είναι νοητές γραμμές, οι οποίες ορίζονται σε στεφανιαίο επίπεδο, στο σημείο όπου το έσω τμήμα του νεφρικού παρεγχύματος εφάπτεται στο ανώτερο ή κατώτερο όριο της νεφρικής πυέλου.

Αντίστοιχα, η κλίμακα mRENAL, όπως αναφέρθηκε, εισήχθει πλέον πρόσφατα στη βιβλιογραφία με σκοπό την πρόβλεψη των επιπλοκών και του ογκολογικού αποτελέσματος

στις επεμβάσεις θερμοκαυτηριασμού σε όγκους νεφρού. Η κλίμακα αυτή διαφοροποιείται μόνο στην κατάταξη του μεγέθους του όγκου (<3 εκ, μεταξύ >3 και <4 εκ, ή >4 εκ), ενώ τα λοιπά χαρακτηριστικά παραμένουν αμετάβλητα. Τα επιμέρους χαρακτηριστικά των ανωτέρω βαθμονομήσεων παρίστανται λεπτομερώς στον παρακάτω πίνακα (Πίνακας Ι).

ΠΙΝΑΚΑΣ Ι: Τα επιμέρους χαρακτηριστικά των ανωτέρω βαθμονομήσεων RENAL και mRENAL.

Characteristics	1 point	2 points	3 points
R (<i>maximum diameter</i>)	≤ 4 cm	4 - 7 cm	≥ 7 cm
mR (<i>maximum diameter</i>)	≤ 3 cm	3 - 4 cm	≥ 4 cm
E (<i>exophytic</i>)	≥ 50%	< 50%	Entirely endophytic
N (<i>nearness to collecting system</i>)	≥ 7 mm	4 - 7 mm	≤ 4 mm
L (<i>location to polar lines</i>)	Entire above or below a polar line	Lesion crosses polar line	>50% of mass is across polar line or mass crosses the axial renal midline or mass is entirely between the polar lines

Αν και στην τρέχουσα βιβλιογραφία υπάρχει ένας αυξανόμενος αριθμός δημοσιεύσεων όσον αφορά την εφαρμογή των ανωτέρω συστημάτων βαθμονόμησης στις τεχνικές του θερμοκαυτηριασμού, στην πλειονότητά τους έχουν μελετηθεί για το θερμοκαυτηριασμό με τη χρήση ραδιοσυχνοτήτων (RFA) και την κρυοπηξία (CA), ενώ η αντίστοιχη βιβλιογραφία όσον αφορά το θερμοκαυτηριασμό με μικροκύματα (MWA) παραμένει περιορισμένη.

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Ο σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η αναδρομική αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της χρήσης του θερμοκαυτηριασμού με μικροκύματα στη θεραπεία νεφροκυτταρικών καρκινωμάτων (renal cell carcinoma- RCC) σταδίου T1 υπό την καθοδήγηση του αξονικού τομογράφου. Παράλληλα, η παρούσα έρευνα αποσκοπεί στη διερεύνηση του ρόλου δύο συστημάτων βαθμονόμησης των νεφροκυτταρικών όγκων, των RENAL και mRENAL, στο τελικό ογκολογικό αποτέλεσμα, συμπεριλαμβανομένου της πιθανότητας επιπλοκών, τη πιθανότητα υποτροπής καθώς και τη συνολική επιβίωση των ασθενών.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΓΕΘΟΣ

Η ακόλουθη μελέτη εγκρίθηκε από το επιστημονικό Συμβούλιο του Νοσοκομείου (2021032853/18.9.2020). Η μελέτη πραγματοποιήθηκε κατά το χρονικό διάστημα 2013 έως 2021 σε ασθενείς που εισήχθησαν στο τμήμα επεμβατικής ακτινολογίας του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου ΑΤΤΙΚΟΝ καθώς και αναδρομικά. Όλοι οι ασθενείς ενημερώθηκαν για τις λεπτομέρειες της μελέτης και υπέγραψαν τη σχετική ενημερωμένη φόρμα συγκατάθεσης.

Στη μελέτη συμπεριελήφθησαν ενήλικοι ασθενείς με νεφροκυτταρικό καρκίνο, σταδίου T1aN0M0 και T1bN0M0, το οποίο είχε επιβεβαιωθεί από προηγηθείσα βιοψία και ιστολογική εξέταση του δείγματος.

Αναλυτικότερα, στη μελέτη συμπεριελήφθησαν ασθενείς με:

1. Karnofsky Performance Scale (KPS) score μεγαλύτερο ≥ 60
2. φυσιολογική ηπατική λειτουργία (INR $< 1,5$, απόλυτος αριθμός αιμοπεταλίων > 50.000)
3. προσδόκιμο ζωής μεγαλύτερο των > 3 μηνών.

Αντίστοιχα, κριτήρια αποκλεισμού αποτελούσαν:

- (i) η παρουσία μεταστατικής νόσου
- (ii) η αδυναμία συνεργασίας και συγκατάθεσης του ασθενούς
- (iii) η αδυναμία παρακολούθησης του ασθενούς
- (iv) ECOG score < 3
- (v) η μη ελεγχόμενη πηκτικότητα (INR > 1,5, αριθμός αιμοπεταλίων < 50.000) και
- (vi) η συνυπάρχουσα υποκείμενη λοίμωξη.

Διαδικασία της επέμβασης

Κάθε ασθενής υποβλήθηκε σε απεικονιστικές εξετάσεις προ της επέμβασης, αξονική ή μαγνητική τομογραφία άνω και κάτω κοιλίας ακολούθως της χορήγησης ενδοφλέβιου σκιαγραφικού μέσου, ώστε να διευκρινιστεί η θέση και το μέγεθος του όγκου και η απουσία μεταστατικής νόσου.

Ο ασθενής παρέμεινε νηστικός για έξι με οκτώ ώρες πριν από την προγραμματισμένη θερμοκαυτηρίαση. Τα αντιπηκτικά φάρμακα και οι παράγοντες έναντι των αιμοπεταλίων διακόπτονταν για 2-7 ημέρες προ του καυτηριασμού. Τα καρδιολογικά ή αντι-υπερτασικά φάρμακα λαμβάνονταν ως συνήθως. Σύμφωνα με την επιτροπή λοιμώξεων του νοσοκομείου μας σε κάθε ασθενή χορηγούταν 45 έως 60 λεπτά προ της επέμβασης μία δόση αντιβιοτικών ευρέος φάσματος (κεφουροξίμη 1,5g) για την πρόληψη λοιμώξεων.

Τη μέρα της επέμβασης ο ασθενής υπέγραφε ένα φύλλο ενημέρωσης και συγκατάθεσης. Στη συνέχεια τοποθετούταν δύο περιφερικές ενδοφλέβιες γραμμές και ο ασθενής εισερχόταν στο χώρο της επέμβασης. Η καρδιακή και αναπνευστική λειτουργία του ασθενούς βρίσκονται σε συνεχή παρακολούθηση με monitor, προκειμένου να αντιμετωπιστεί άμεσα οποιαδήποτε πιθανή επιπλοκή κατά τη διάρκεια της θερμοκαυτηρίασης.

Ο τεχνικός σχεδιασμός απαιτεί αρχικά την λεπτομερή μελέτη των απεικονιστικών εξετάσεων για να καθορισθεί ο καλύτερος τρόπος προσέγγισης της βλάβης. Κάθε συνεδρία θερμοκαυτηριασμού πραγματοποιήθηκε υπό τοπική αναισθησία (10 cc από διάλυμα 2% υδροχλωρικής λιδοκαΐνης) και ενδοφλέβιο αναλγησία (30 λεπτά προ της επέμβασης χορηγούνταν 2 mL τραμαδόλης 100 mg - Tramal 100 mg Vianex AE, Athens, Greece και 100 mL διάλυμα παρακεταμόλης 1 g). Η σάρωση στον αξονικό τομογράφο πραγματοποιήθηκε με πάχος τομής 2 χιλ και με στοιχεία 120 Kv και 240 mAs, με στόχο τον προεγχειρητικό σχεδιασμό, τη καθοδήγηση και τροποποίηση της αντένας των μικροκυμάτων προς το στόχο και τον έλεγχο τεχνικά της επέμβασης και των πιθανών επιπλοκών.

Έτσι αφού εντοπιστεί και σημειωθεί το σημείο προσπέλασης της βλάβης – στόχου και αφού ακολουθήσει ενδεδειγμένη αντισηψία του δέρματος, γίνεται τοπική αναισθησία (διάλυμα Xylocaine 1%) ενδοδερμικά, υποδοριώς και στους βαθύτερους ιστούς. Κατόπιν γίνεται μία μικρή τομή στο δέρμα στο σημείο πρόσβασης, με νυστέρι. Μετά από αυτό η αντένα εκπομπής των μικροκυμάτων τοποθετείται στο κέντρο της βλάβης, σταδιακά και πάντοτε υπό απεικονιστική καθοδήγηση. Σε ορισμένες περιπτώσεις εφαρμόστηκαν επιπρόσθετες τεχνικές όπως η έγχυση φυσιολογικού ορού ή αέρα για την απομάκρυνση και την προφύλαξη επιχώριων ζωτικών δομών. Τελικά αφού συνδεθεί η κεραία με τη γεννήτρια εκπομπής μικροκυμάτων, γίνεται η κατάλυση της βλάβης. Για την επιλογή της αντένας λαμβάνονται υπόψη πολλοί παράγοντες, όπως το μέγεθος του όγκου, η απόσταση της βλάβης- στόχου από το σημείο διαδερμικής πρόσβασης και η εγγύτητα των επιχώριων δομών. Τα χαρακτηριστικά του θερμοκαυτηριασμού, όσον αφορά την αποδιδόμενη ενέργεια και το χρόνο καυτηρίασης, εξαρτώνται από τις οδηγίες που παρέχονται από την εκάστοτε παρασκευαστική εταιρία. Στη παρούσα μελέτη χρησιμοποιήσαμε αντένες 16G Saberwave ECO -200G , Nanjing ECO MicrowaveSystem Co., Ltd και αντένες 16G AMICA system, HS HOSPITAL SERVICE SpA. Ο στόχος μας ήταν η πλήρη καυτηρίαση του όγκου συμπεριλαμβανομένου μίας συγκεντρικής ζώνης φυσιολογικού νεφρικού παρεγχύματος ή εξωνεφρικού λίπους σε απόσταση τουλάχιστον 5 χιλ. από τα όρια του όγκου.

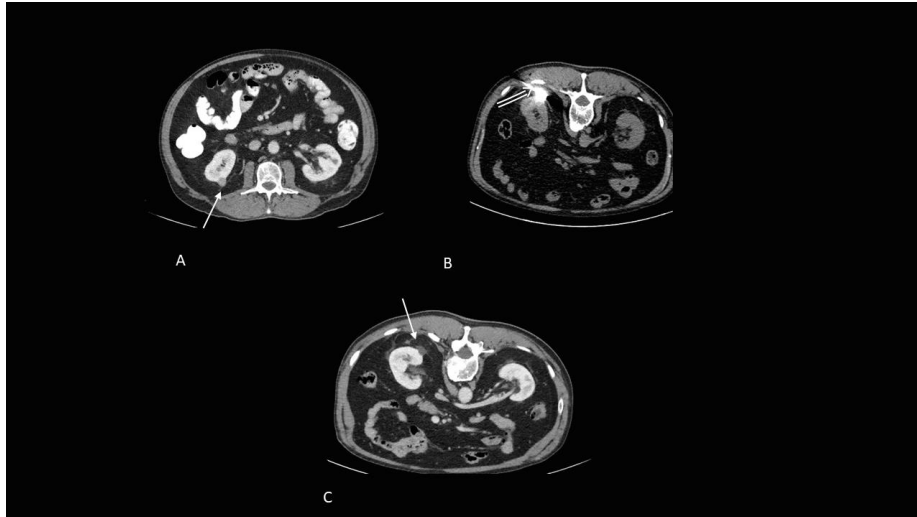
Αφού ολοκληρωθεί ο θερμοκαυτηριασμός γίνεται μία σάρωση με αξονική τομογραφία πριν και μετά την ενδοφλέβια χορήγηση σκιαγραφικής ουσίας, ώστε να ελεγχθεί η πιθανότητα τυχόν επιπλοκών και να αξιολογηθεί το θεραπευτικό αποτέλεσμα.

Μετεπεμβατική Παρακολούθηση (follow- up)

Ο ασθενής νοσηλεύεται για μία μέρα στο νοσοκομείο για παρακολούθηση και παραμένει κλινήρης για διάστημα 5-6 ωρών. Συνήθως απαιτείται η χορήγηση αναλγητικών από του στόματος για τον περιορισμό του ήπιου άλγους. Η εμφάνιση οποιασδήποτε επιπλοκής καθιστά απαραίτητη την παράταση της νοσηλείας τους έως ότου λάβουν την απαιτούμενη θεραπευτική αγωγή.

Κατά την έξοδο ο ασθενής λαμβάνει οδηγίες και προγραμματίζεται ο επόμενος απεικονιστικός έλεγχος για την παρακολούθηση των αποτελεσμάτων της θερμοκαυτηρίασης στον όγκο. Συνήθως ο έλεγχος γίνεται με ΥΤ ή ΜΤ πριν και μετά την ενδοφλέβια έγχυση σκιαγραφικού ή παραμαγνητικού μέσου μετά από 1, 3 μήνες και αργότερα ανά 6- 12 μήνες.

Οι φυσιολογικές μεταβολές που επισυμβαίνουν στα όρια της ζώνης κατάλυσης λόγω φλεγμονής, υπεραιμίας και αυξημένης αγγειακής διαπερατότητας γίνονται ορατές στην ΜΤ και ΥΤ μετά από ενδοφλέβια έγχυση μέσου αντίθεσης. Ακόμη, για τον πρώτο μήνα μετά τη θερμοκαυτηρίαση η παρουσία περιοχών εντός του όγκου με αυξημένο σήμα ή πυκνότητες (ΜΤ ή ΥΤ), αντιστοιχούν σε πρωτεϊνικά ή αιμορραγικά στοιχεία. Αργότερα όμως με την πάροδο του χρόνου αναμένετε μείωση του μεγέθους της ζώνης καυτηρίασης. Οι μη βιώσιμοι όγκοι δεν παρουσιάζουν σκιαγραφική ενίσχυση. Αντίθετα όταν σε αρχική απεικόνιση ελέγχονται περιοχές με πρόσληψη σκιαγραφικού υποδηλώνουν ατελή θεραπεία ενώ αν αυτές εμφανίζονται σε μεταγενέστερο έλεγχο υποδηλώνουν υποτροπή (αύξηση πυκνότητας >10 HU ή >15%) και οι ασθενείς πρέπει να επαναλάβουν τη θεραπεία με νέα συνεδρία ή εναλλακτική μέθοδο.



Εικόνα 14:

Ανδρας 66 ετών με επιβεβαιωμένο από βιοψία και ιστολογική εξέταση νεφροκυτταρικό καρκίνο.

A: Αξονική τομογραφία προ της επέμβασης μετά την έγχυση σκιαγραφικού μέσου σε πυλαία φάση δείχνει τον όγκο στο κατώτερο πόλο του δεξιού νεφρού, χαμηλής πολυπλοκότητας (RENAL και mRENAL βαθμολογία 4) (βέλος).

B: Αξονική τομογραφία κατά τη διάρκεια του θερμοκαυτηριασμού επαληθεύει την τελική θέση του της αντένας (ανοιχτό βέλος).

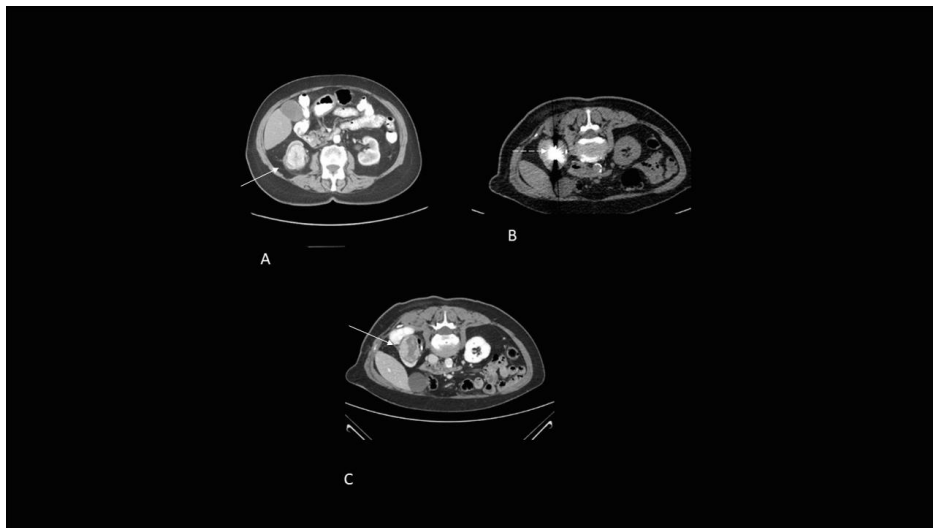
Γ: Αξονική τομογραφία μετά από έγχυση σκιαγραφικού σε πυλαία φάση σε διάστημα 6 μηνών από την πρώτη επέμβαση, που δείχνει την έλλειψη της σκιαγραφικής ενίσχυσης της βλάβης και την ελάττωση του μεγέθους του όγκου, στα πλαίσια καλής ανταπόκρισης αυτού.

Κατά την παρούσα μελέτη πραγματοποιήθηκε καταγραφή των δημογραφικών στοιχείων των ασθενών, συμπεριλαμβανομένου της ηλικίας, του φύλου καθώς και των επιμέρους στοιχείων του θερμοκαυτηριασμού, το μέγεθος και την εντόπιση του όγκου, την τεχνική του θερμοκαυτηριασμού, τη χρήση επιπρόσθετων τεχνικών κατά τη διάρκεια της επέμβασης (όπως την τοποθέτηση ουρητηρικών stent) και την παρουσία επιπλοκών κατά τη διάρκεια της επέμβασης. Επιπλέον, μελετήθηκαν οι απεικονιστικές εξετάσεις κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης των ασθενών όπου και σημειώθηκαν τα ποσοστά υποτροπής, δευτεροπαθή επέκταση της νόσου και ο χρόνος συνολικής επιβίωσης των ασθενών.

Επιπλέον, πραγματοποιήθηκε αναδρομική μελέτη των προεγχειρητικών απεικονιστικών εξετάσεων για όλους τους ασθενείς, από δύο έμπειρους ακτινολόγους, όπου και σημειώθηκε η πολυπλοκότητα του όγκου, με τον υπολογισμό των βαθμολογιών των κλιμάκων RENAL και mRENAL. Για τη κλίμακα RENAL οι ερευνητές αξιολόγησαν τη μέγιστη διάμετρο του όγκου (<4 εκ, >4 αλλά <7 εκ ή >7 εκ), την εξωφυτική (>50%) ή ενδοφυτική

(<50%) εντόπιση αυτού, την εγγύτητα στο πυελοκαλυκτικό σύστημα (<4χιλ, > 4 αλλά <7 χιλ, >7 χιλ) και την εντόπιση του όγκου σε σχέση με τις πολικές γραμμές. Επιπροσθέτως, υπολογίστηκε η τροποποιημένη κλίμακα mRENAL, η οποία διέφερε στον υπολογισμό του μεγέθους (<3 εκ, <3 αλλά >4 εκ ή >4 εκ).

Η καταγραφή των επιπλοκών πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με την Ευρωπαϊκή Εταιρία Καρδιαγγειακής και Επεμβατικής Ακτινολογίας (Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe -CIRSE).



Εικόνα 15:

Γυναίκα 74 ετών με επιβεβαιωμένο από βιοψία και ιστολογική εξέταση νεφροκυτταρικό καρκίνο.

A: Αξονική τομογραφία προ της επέμβασης μετά την έγχυση σκιαγραφικού μέσου απεικονίζει ένα υψηλής πολυπλοκότητας νεφροκυτταρικό καρκίνωμα (RENAL score 11 και mRENAL score 12) στο δεξιό νεφρό (βέλος).

B: Αξονική τομογραφία κατά τη διάρκεια της επέμβασης, επαληθεύει την τελική θέση του ενεργού άκρου της κεραίας στη βλάβη (διακεκομμένο βέλος). Πριν από την επέμβαση τοποθετήθηκε ένα ουρητηρικό stent για προστασία του ουρητήρα.

Γ: Αξονική τομογραφία μετά την έγχυση σκιαγραφικού μέσου σε πυλαία φάση αμέσως μετά τον θερμοκαυτηριασμό, απεικονίζει περιοχές ενίσχυσης στην περιφέρεια του όγκου (βέλος). Ο ασθενής υποβλήθηκε σε δεύτερη συνεδρεία καυτηριασμού σε συνδυασμό με διααρτηριακό εμβολισμό, με ικανοποιητικό αποτέλεσμα (πλήρη νέκρωση του όγκου).

ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Οι ποσοτικές μεταβλητές εκφράστηκαν ως μέσες τιμές (SD), ενώ οι ποιοτικές μεταβλητές εκφράστηκαν ως απόλυτες και σχετικές συχνότητες. Για τη διενέργεια συγκριτικών μελετών χρησιμοποιήθηκαν τα τεστ του Fisher και το Student's t- test για ανεξάρτητες μεταβλητές. Οι ποσοτικές μεταβλητές εκφράστηκαν ως μέσες τιμές (SD) ενώ οι ποιοτικές μεταβλητές εκφράστηκαν ως απόλυτες και σχετικές συχνότητες. Πραγματοποιήθηκε υπολογισμός του αθροιστικού ποσοστού επιβίωσης (cumulative progression free survival rate) καθώς και καμπύλες επιβίωσης Kaplan – Meier για τον υπολογισμό των ποσοστών επιβίωσης των ασθενών και της υποτροπής της νόσου.

Οι προγνωστικές τιμές των κλιμάκων RENAL και mRENAL για τη πιθανότητα επιπλοκών αρχικά εξετάστηκαν με μονομεταβλητή ανάλυση λογιστικής παλινδρόμησης και στη συνέχεια με πολυμεταβλητή ανάλυση λογιστικής παλινδρόμησης, μετά από προσαρμογή για την ηλικία, το φύλο, την εντόπιση και το στάδιο T του όγκου. Ο σχετικός λόγος συμπληρωματικών πιθανοτήτων (odds ratio) με διαστήματα εμπιστοσύνης 95% (95% CI) υπολογίστηκαν από τις αναλύσεις λογιστικής παλινδρόμησης. Οι προγνωστικές τιμές των κλιμάκων RENAL και mRENAL για την εξέλιξη της νόσου και την πιθανότητα υποτροπής αξιολογήθηκαν αρχικά με μονομεταβλητή ανάλυση παλινδρόμησης του Cox και στη συνέχεια με πολυμεταβλητή ανάλυση παλινδρόμησης του Cox μετά από προσαρμογή για την ηλικία, το φύλο, την εντόπιση και το στάδιο T του όγκου. Η αναλογία κινδύνου (hazard ratio) με διαστήματα εμπιστοσύνης 95% (95% CI) υπολογίστηκαν από τις αναλύσεις παλινδρόμησης του Cox. Επίσης, χρησιμοποιήθηκαν καμπύλες ROC για την εκτίμηση της προγνωστικής ικανότητας των εν λόγω κλιμάκων στην εξέλιξη της νόσου. τέλος, πραγματοποιήθηκε υπολογισμός της ευαισθησίας και της ειδικότητας των επιμέρους συστήματων βαθμονόμησης και υπολογίστηκαν οι κατώτερες προγνωστικές τιμές για αμφότερες τις κλίμακες. Υπολογίστηκε επίσης η περιοχή κάτω από την καμπύλη AUC. Στατιστική σημαντικότητα ορίστηκε όταν $p < 0,05$. Η καταγραφή και ανάλυση των αποτελεσμάτων πραγματοποιήθηκε με το πακέτο λογισμικού IBM SPSS (έκδοση 20.0, SPSS / PASW, Illinois, USA).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στη μελέτη μας συμπεριελήφθησαν συνολικά 76 ασθενείς (57% άντρες and 43% γυναίκες) με μέση ηλικία τα 70.4 έτη.

Στη πλειονότητα των περιπτώσεων (84%) ο όγκος ήταν σταδίου T1a και στο 16% των ασθενών σταδίου T1b. Η μέση διάμετρος των αλλοιώσεων ήταν 3 ± 1.2 εκ. Ο μέσος χρόνος παρακολούθησης ήταν 58 μήνες.

Όσον αφορά τους όγκους σταδίου T1a υπολειμματικός όγκος εντοπίστηκε σε 3 ασθενείς (3/64) (LCT-primary technical success 95,3%), στους οποίους πραγματοποιήθηκε δεύτερη συνεδρία θερμοκαυτηριασμού, χωρίς να αναδειχθεί υπολειμματική ενεργή νόσος κατά την παρακολούθηση αυτών (secondary technical success 100%). Δύο εξ αυτών είχαν όγκους διαμέτρου < 3εκ.

Για τους όγκους σταδίου T1b υπολειμματικός όγκος εντοπίστηκε σε 4 ασθενείς (4/12) (LCT-primary technical success 66,7%). Δύο εξ αυτών αντιμετωπίστηκαν με δεύτερη συνεδρία θερμοκαυτηριασμού σε συνδυασμό με δια-αρτηριακό εμβολισμό την επόμενη μέρα της συνεδρίας, ένας ασθενείς αντιμετωπίστηκε μόνο με συνεδρία θερμοκαυτηριασμού ενώ ο 4ος ασθενής αρνήθηκε περαιτέρω θεραπεία.

Δύο από το σύνολο των ασθενών (3,1%) υπεβλήθησαν σε δεύτερο θερμοκαυτηριασμό λόγω υποτροπής του όγκου στους 12 μήνες παρακολούθησης. Αμφότεροι οι ασθενείς είχαν όγκους σταδίου T1a. Δύο ασθενείς (3,1%) με όγκους σταδίου T1a και T1b αντίστοιχα, εμφάνισαν μεταστατική νόσο.

Ελάχιστονες επιπλοκές (grade I) παρατηρήθηκαν σε 5 ασθενείς (6,5%), χωρίς να χρήζουν περαιτέρω θεραπείας. Τέσσερις εξ αυτών είχαν όγκους σταδίου T1a (τρεις εκ των οποίων διαμέτρου <3 εκ) ενώ ένας ασθενής όγκο σταδίου T1b. Ο συνολικός μέσος χρόνος επιβίωσης ήταν 58 μήνες (SE= 3,8 μήνες).

Για τους όγκους σταδίου T1a το συνολικό ποσοστό επιβίωσης για τους 1, 6, 12 και 36 μήνες ήταν 100% (SE=0%), 91,2% (SE=3,7%), 91,2% (SE=3,7%) και 87,5% (SE=4,4%) αντίστοιχα ενώ για τους όγκους σταδίου T1b τα αντίστοιχα ποσοστά ήταν 100% (SE=0%), 63,6% (SE=14,5%), 63,6% (SE=14,5%) και 63,6% (SE=14,5%).

Όσον αφορά τα επιμέρους χαρακτηριστικά των όγκων 83% αυτών είχαν εξωφυτική εντόπιση ενώ 54% εξ αυτών είχαν σημαντική απόσταση από την πύλη του νεφρού (> 7 mm). Επίσης το 74% των όγκων εντοπιζόταν οπισθίως και 62% εξ αυτών αναγνωρίζονταν ουραίως των πολικών γραμμών, χωρίς να επεκτείνονται σε αυτές. Η μέση τιμή για τη κλίμακα RENAL και mRENAL ήταν 5,7 (SD=1,9) και 6,1 (SD=2,1) αντίστοιχα. Αναλυτικά στοιχεία για τους ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη επισυνάπτονται στον πίνακα II.

Πίνακας II. Αναλυτικά δημογραφικά στοιχεία των συμμετεχόντων στη μελέτη.

	N (%)
Sex	
Males	43 (57)
Females	33 (44)
Age, mean (SD)	70.4 (10.8)
Side	
Left	40 (51.9)
Right	36 (48.1)
T	
1a	64 (84)
1b	12 (15.8)
N0	76 (100.0)
M0	76 (100.0)
Size (cm), mean (SD)	3.0 (1.2)
Exophytic/ endophytic	
Exophytic	64 (84.2)
Endophytic	12 (15.8)
Nearness to collecting system (mm)	
<4	21 (27.6)
4-7	13 (17.1)
>7	42 (55.3)
Anterior/ posterior	

	Anterior	21 (28.0)
	Posterior	55 (72.0)
Location relative to polar lines		
	Lower	43 (56.6)
	Upper	16 (21.1)
	Crosses polar line	17 (22.4)
RENAL score, mean (SD)		5.7 (1.9)
mRENAL score, mean (SD)		6.1 (2.1)
Complications		5 (6.5)

Η στατιστική μελέτη ανέδειξε πως οι ασθενείς με όγκους σταδίου T1b διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο (3,72) υποτροπής σε σύγκριση με όγκους σταδίου T1a. Επιπροσθέτως, η πολυπαραγοντική ανάλυση που πραγματοποιήσαμε δεν ανέδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά στη πιθανότητα υποτροπής μεταξύ όγκων σταδίου T1a διαμέτρου < 3εκ και όγκων σταδίου T1a διαμέτρου >3 εκ ενώ ανευρέθει στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση μεταξύ όγκων με διάμετρο < 4εκ και αυτών με διάμετρο > 4 εκ. Η πιθανότητα επιπλοκών αποδείχθηκε ανεξάρτητη από το μέγεθος του όγκου. Επίσης, η πολυπαραγοντική ανάλυση ανέδειξε πως η πιθανότητα υποτροπής και επιπλοκών ήταν ανεξάρτητη του φύλου ($p = 0.894$), της ηλικίας ($p = 0.376$), της εντόπισης (δεξιός/αριστερός νεφρός) του όγκου ($p = 0.674$), την παρουσίας επιπλοκών ($p = 0.705$) καθώς και σε περίπτωση δεύτερης συνεδρίας θερμοκαυτηριασμού ($p = 0.670$) (Πίνακας III).

Πίνακας III. Πολυπαραγοντική ανάλυση Cox για την πρόοδο νόσου με διαστήματα εμπιστοσύνης 95%

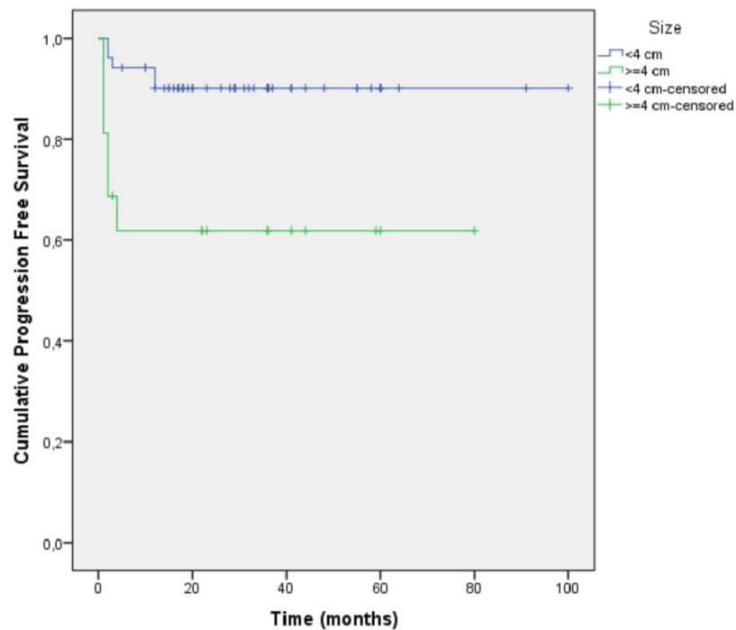
	HR (95% CI) +	P
Gender		
Females		
Males	0.68 (0.17 – 2.76)	0.589
Age (years)	1.00 (0.91 – 1.08)	0.911
Side		
Left		
Right	0.99 (0.21 – 4.61)	0.990
T		
1a		
1b	1.79 (0.25 – 12.82)	0.561
Size (cm)		
<4cm		
≥4cm	7.09 (1.21 – 41.51)	0.030
Complications		
No		
Yes	0.37(0.43 – 3.24)	0.372

⁺adjusted Hazard Ratio (95% Confidence Interval)

Πίνακας IV: Πολυπαραγοντική ανάλυση Cox για την πρόοδο νόσου με βάση το μέγεθος του όγκου

	P	HR	95,0% CI	
			Lower	Upper
<=3				
3,1-3,9	,676	1,623	,168	15,696
>=4	,030	7,890	1,224	50,839

Πίνακας V: Καμπύλη τύπου Kaplan–Meier για πρόοδο νόσου με βάση το μέγεθος του όγκου



Επιπροσθέτως, η στατιστική πολυπαραγοντική μελέτη που πραγματοποιήθηκε ανέδειξε πως η πρόοδος νόσου ήταν στατιστικώς σημαντικά μεγαλύτερη σε όγκους με σημαντική εγγύτητα στη νεφρική πύελο (< 4 χιλ), σε όγκους που διαπερνούσαν (> 50%) τις πολικές γραμμές και σε όγκους με πρόσθια εντόπιση. Κανένα από τα επιμέρους χαρακτηριστικά των κλιμάκων RENAL και mRENAL δεν επηρέασε σημαντικά τη πιθανότητα επιπλοκών (Πίνακας VI).

Πίνακας VI: Συσχέτιση της προόδου νόσου και των επιπλοκών με τα επιμέρους χαρακτηριστικά των κλιμάκων RENAL και mRENAL και της συνολογικής βαθμολογίας αυτών.

	Progression disease			Complications		
	No	Yes		No	Yes	
	N (%)	N (%)	P	N (%)	N (%)	P
Size (cm), mean (SD)	2.7 (1.1)	4 (1.3)	0.001+	3 (1.2)	3 (1.6)	0.972+
Exophytic/ endophytic						
Exophytic	52 (83.9)	10 (16.1)	0.432++	57 (89.1)	7 (10.9)	1.000++
Endophytic	9 (75.0)	3 (25.0)		11 (91.7)	1 (8.3)	
Nearness to collecting system (mm)						
<4	13 (61.9)	8 (38.1)	0.022++	18 (85.7)	3 (14.3)	0.877++
4-7	12 (92.3)	1 (7.7)		12 (92.3)	1 (7.7)	
>7	36 (90.0)	4 (10.0)		38 (90.5)	4 (9.5)	
Anterior/ posterior						
Anterior	13 (61.9)	8 (38.1)	0.007++	17 (81.0)	4 (19.0)	0.209++
Posterior	47 (90.4)	5 (9.6)		50 (92.6)	4 (7.4)	
Location relative to polar lines						
Lower	37 (90.2)	4 (9.8)	0.002++	38 (88.4)	5 (11.6)	1.000++
Upper	15 (93.8)	1 (6.3)		15 (93.8)	1 (6.3)	
Crosses polar line	9 (52.9)	8 (47.1)		15 (88.2)	2 (11.8)	
RENAL score, mean (SD)	5.4 (1.7)	7.3 (1.9)	<0.001+	5.6 (1.9)	6.0 (1.7)	0.584+
mRENAL score, mean (SD)	5.7 (1.8)	8.3 (2.2)	<0.001+	6.1 (2.1)	6.5 (2.1)	0.602+

*Student's t-test; **Fisher's exact test

Επιπλέον, από τη στατιστική ανάλυση διαπιστώθηκε πως η τελική βαθμολογία στις κλίμακες RENAL και mRENAL ήταν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη σε ασθενείς με υποτροπή της νόσου (Πίνακας VII

Πίνακας VII: Μονοπαραγοντική και πολυπαραγοντική ανάλυση παλινδρόμησης του Cox για τις κλίμακες RENAL και mRENAL για πρόοδο νόσου.

	OR+ (95% CI)	P	OR++ (95% CI)	P
RENAL SCORE	1.11 (0.77 - 1.61)	0.580	0.84 (0.46 - 1.53)	0.562
mRENAL SCORE	1.09 (0.78 - 1.53)	0.598	0.84 (0.48 - 1.47)	0.538

+Unadjusted Odds Ratio (95% Confidence Interval) ++Odds Ratio (95% Confidence Interval) adjusted for age, sex, side and T

Η ανάλυση με καμπύλη ROC (Receiver operating characteristic -ROC) ανέδειξε σημαντική προγνωστική ικανότητα αμφοτέρων των συστημάτων βαθμονόμησης για πρόοδο νόσου, με κατώτερο όριο το 6,5 (Πίνακας VIII). Για το συγκεκριμένο όριο η ευαισθησία και ειδικότητα των εν λόγω συστημάτων βαθμονόμησης ανέρχεται στο 69,2% και 83,6% για τη κλίμακα RENAL και 76,9% και 75,4% για τη κλίμακα mRENAL αντίστοιχα (Πίνακας IX).

Πίνακας VIII. Μονοπαραγοντική και πολυπαραγοντική ανάλυση παλινδρόμησης του Cox για τις κλίμακες RENAL και mRENAL για πρόοδο νόσου.

	HR+ (95% CI)	P	HR++ (95% CI)	P
RENAL SCORE>6.5	7.73(2.37-25.23)	0.001	5.43(1.41-20.94)	0.014
mRENAL SCORE>6.5	7.48(2.05-27.27)	0.002	5.94(1.45-24.41)	0.013

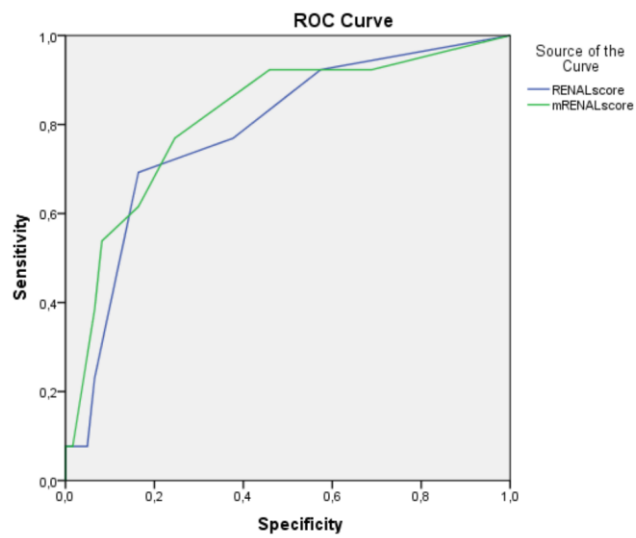
+Unadjusted Hazard Ratio (95% Confidence Interval) ++Hazard Ratio (95% Confidence Interval) adjusted for age, sex, side, T and complications

Πίνακας IX: Ανάλυση ROC για την προγνωστική ικανότητα των κλιμάκων βαθμονόμησης RENAL και mRENAL για πρόοδο νόσου.

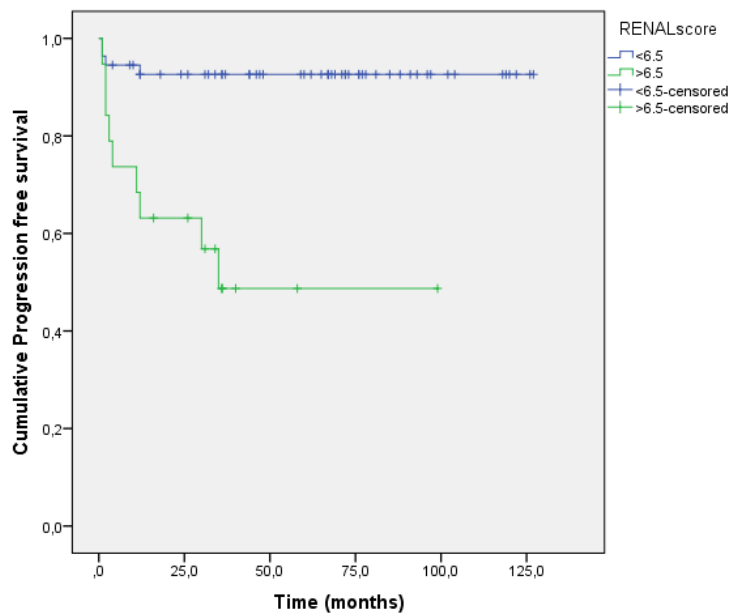
	AUC	95% CI	P	Optimal cut-off	Sensitivity (%)	Specificity (%)
RENAL score	0.78	0.65 - 0.92	0.001	6.5	69.2	83.6
mRENAL score	0.82	0.68 - 0.95	<0.001	6.5	76.9	75.4

AUC: Area Under the Curve; CI: Confidence Interval

Πίνακας Χ: Καμπύλες ROC για την προγνωστική ικανότητα των κλιμάκων βαθμολόγησης RENAL και mRENAL για πρόοδο νόσου.



Πίνακας ΧΙ: Καμπύλες Kaplan Meyer curves για βαθμολογία στην κλίμακα RENAL ανώτερη > 6.5, για πρόοδο νόσου.



ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η παρούσα μελέτη αποδεικνύει ότι ο απεικονιστικά κατευθυνόμενος υπό αξονικό τομογράφο διαδερμικός θερμοκαυτηριασμός με τη χρήση μικροκυμάτων είναι μια αποτελεσματική και ασφαλής τεχνική όσον αφορά την επίτευξη του τοπικού ελέγχου του όγκου και της συνολικής ανταπόκρισης και επιβίωσης των ασθενών με νεφροκυτταρικούς όγκους σταδίου T1 και προσθέτει στον διαρκώς αυξανόμενο αριθμό δημοσιεύσεων που υποστηρίζουν παρόμοια αποτελέσματα (Aarts et al., 2020; Carrafiello et al., 2010; Guo & Arellano, 2021; Hao et al., 2018; Ierardi et al., 2017; Klapperich et al., 2017; Maciolek et al., 2019; Yu et al., 2012)(Acosta Ruiz et al., 2020; Sui et al., 2019)(Chan et al., 2017)(Chan et al., 2017).

Αναλυτικότερα, τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης δείχνουν ικανοποιητικά ποσοστά ελεύθερα προόδου νόσου (100%, 86.7%, 86.7% και 83.5% στους 1, 6, 12 και 36 μήνες, αντίστοιχα), ελεύθερα υποτροπής (94.7%) καθώς και ποσοστά επιβίωσης. Τα παρόντα αποτελέσματά είναι παρόμοια με τα αντίστοιχα των Hao et al. (Hao et al., 2018), οι οποίοι μελέτησαν 162 ασθενείς που υπεβλήθησαν σε θερμοκαυτηρισμό με μικροκύματα υπό την καθοδήγηση του υπερηχογραφήματος για όγκους σταδίου T1a. Ο μέσος χρόνος παρακολούθησης ήταν 45,5 μήνες και το ποσοστό υποτροπής ήταν 3,0% και τα ποσοστά επιβίωσης στα 1, 3 και 5 έτη ήταν 98,7%, 89,5% και 82,1% αντίστοιχα. Παρόμοια αποτελέσματα έχουν αναφερθεί από τους Guo et al. (Guo & Arellano, 2021), οι οποίοι πραγματοποίησαν διαδερμικό θερμοκαυτηρισμό με μικροκύματα υπό την καθοδήγηση αξονικού τομογράφου σε 106 ασθενείς. Πλήρης θερμοκαυτηριασμός επιτεύχθηκε σε 101 (95,3%) ασθενείς, ενώ 5 (4,7%) ασθενείς παρουσίασαν μερική ανταπόκριση. Τα αντίστοιχα ποσοστά ελεύθερα υποτροπής στα 1, 2 και 3 έτη ήταν 100,0%, 92,8% και 90,6%, αντίστοιχα, ενώ τα συνολικά ποσοστά επιβίωσης ήταν 99,0%, 97,7% και 94,6%, αντίστοιχα. Παρόμοια αποτελέσματα αναφέρονται από έτερους συγγραφείς (Πίνακας XII).

Πίνακας XI: Πίνακας με τη διαθέσιμη βιβλιογραφία, θερμοκαυτηριασμού με μικροκύματα σε νεφροκυτταρικούς όγκους

Authors	Patients	Tumor size (mean)	Imaging guidance system	Follow up	Technical success	Clinical effectiveness	Complications	Free Survival Rate	Overall Survival Rate	Primary efficacy
Carafello et al.	12	2.0 cm	CT	6 m	100%	100%	0%			
Chan et al.	62	25.6 mm	CT	24 m	93.50%	94%	4.8%	95%	97% at 2 years	
Klapperich et al.	96	2.6 cm	CT or US	17 m	100%		9.30%	88%	91%	
Genson et al.	23	2.7 cm	CT or US	12.2 m	100%	100%	4% major and 13% minor	78.80%		
Jin Yu et al.	46	3.0 cm	US		98.00%		0%	100%	100%, 100%, and 97.8%	
Acosta Ruiz V. et al.	93	25 mm	CT	2.1 y			5.20%			96.20%
Thompson SM et al.	26	2.3 cm	CT	20.6 ± 11.6 m	100%		19.20%	96%	94%	
Shakeri S et al.	56	2.5 cm	CT or US	6 m	92.80%		5.8%		96.70%	
Aarts BM et al.	100	3.2 cm	CT	19 m			19%			89%
Guo et al.	106	T1a	CT		100%		5.70%	100.0%, 92.8%, and 90.6% at 1-, 2-, and 3-years respectively	99.0%, 97.7%, and 94.6% at 1-, 2-, and 3-years respectively	
Guo et al.	23	T1a	CT		87%		8.70%	100.0%, 90.9%, and 90.9% at 1, 2, and 3 years, respectively.	95.2%, 85.7%, and 71.4% at 1, 2, and 3	
Wells et al.	29	2.8 cm		12 m	96% T1a , 100% T1b		10%			
Maciolek et al.	148	2.4 cm	CT or US	32 m	100%		14%	95%	96%	100%
Sui et al.	31	1.92	US	2 y			9.7%	96.8%		

Τα ποσοστά τεχνικής επιτυχίας της επέμβασης καθώς και τα ποσοστά επιπλοκών ήταν συγκρίσιμα με αυτά άλλων μελετών με τη χρήση τόσο των μικροκυμάτων (Πίνακας 6), όσο

και των ραδιοσυχνοτήτων και της κρυοπηξίας (De Cobelli et al., 2020; Georgiades & Rodriguez, 2014; Iannuccilli et al., 2016; Pantelidou et al., 2016; Wah et al., 2014).

Μια σημαντική διαφορά της παρούσας μελέτης σε σύγκριση με την τρέχουσα βιβλιογραφία είναι η χρήση της τοπικής αναισθησίας σε συνδυασμό με την ενδοφλέβια αναλγησία. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές όσον αφορά τα ποσοστά υποτροπής της νόσου και τα ποσοστά επιπλοκών (Aarts et al., 2020; Guo & Arellano, 2021; Maciolek et al., 2019; Shakeri et al., 2019).

Αξιοσημείωτο επίσης στην παρούσα μελέτη αποτελεί επίσης το γεγονός πως δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά όσον αφορά την υποτροπή του όγκου σε όγκους σταδίου T1a με διάμετρο μικρότερη από < 3 εκ και σε όγκους διαμέτρου μεταξύ 3-4 εκ, υποδεικνύοντας ότι ο θερμοκαυτηριασμός με μικροκύματα είναι μια αποτελεσματική τεχνική για όγκους σταδίου T1a, ακόμη και για αλλοιώσεις με μεγαλύτερο μέγεθος (3-4 εκ).

Αν και οι διεθνείς κατευθυντήριες γραμμές υποστηρίζουν την εφαρμογή του θερμοκαυτηριασμού ως εναλλακτική επιλογή για νεφροκυτταρικούς όγκους μεγέθους <3 εκ, η παρούσα μελέτη αποδεικνύει πως ο θερμοκαυτηριασμός με μικροκύματα σε ασθενείς με νεφροκυτταρικούς όγκους σταδίου T1a και μεγέθους ≥ 3 εκ έχει ικανοποιητικά αποτελέσματα όσον αφορά τη συνολική επιβίωση των ασθενών και τα ποσοστά υποτροπών.

Αντιθέτως, όσον αφορά τους όγκους σταδίου T1b τα ποσοστά υποτροπής για ήταν αυξημένα, εύρημα που παρατηρήθηκε και από άλλους συγγραφείς (Nakasone et al., 2012; Winokur et al., 2014; Yamakado et al., 2006). Επομένως, για την αποτελεσματική αντιμετώπιση όγκων σταδίου T1b ενδείκνυται η χρήση επιπρόσθετων τεχνικών, συμπεριλαμβανομένου της χρήσης πολλαπλών αντενών θερμοκαυτηρίασης ή και συνδυασμό του θερμοκαυτηριασμού με δια-αρτηριακό εμβολισμό. Για μεγαλύτερες βλάβες (διάμετρου > 4 εκ) η κρυοπηξία αποτελεί ελκυστική εναλλακτική λύση καθότι χαρακτηρίζεται από τη δυνατότητα τοποθέτησης πολλαπλών αντενών και της συνεχούς ορατότητας της σφαίρας του πάγου (Gunn et al., 2019).

Όπως αναφέρθηκε, οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες παραμένουν επιφυλακτικές σχετικά με τη χρήση τεχνικών θερμοκαυτηριασμού σε νεφροκυτταρικούς όγκους με μέγεθος μεγαλύτερο από 3 εκ και σε όγκους νεφρού σταδίου T1b, λόγω των αυξημένων ποσοστών υποτροπής, το οποίο προκύπτει από την τρέχουσα βιβλιογραφία. Μια μεγάλη ολλανδική σειρά μελέτησε αναδρομικά την πρωτογενή και δευτερογενή αποτελεσματικότητα του διαδερμικού θερμοκαυτηριασμού με μικροκύματα νεφροκυτταρικών όγκων σταδίου T1 και απέδειξε ότι η πρωτογενής αποτελεσματικότητα ήταν σημαντικά χαμηλότερη για τις βλάβες σταδίου T1b (52%) σε σύγκριση με τις βλάβες σταδίου T1a (89%). Τα ποσοστά δευτερογενούς αποτελεσματικότητας δεν ήταν στατιστικά διαφορετικά (99% και 95%, αντίστοιχα) (Aarts et al., 2020). Επίσης, στη μελέτη των Yu et al., το μέγεθος του όγκου (>4 εκ) αποδείχθηκε στατιστικά σημαντικό για τη πιθανότητα υποτροπής. Το ποσοστό τεχνικής επιτυχίας ήταν χαμηλότερο σε μεγαλύτερους όγκους, διαμέτρου > 4εκ χωρίς ωστόσο αυτή η διαφορά να είναι στατιστικά σημαντική (Yu et al., 2012). Αντίθετα, οι Shakeri et al. έδειξαν πως το μέγεθος του όγκου (>4 εκ) είχε σημαντικό αντίκτυπο στην τεχνική επιτυχία, ανεξάρτητα από τη θέση του όγκου (Shakeri et al., 2019). Παρ' όλα αυτά, το μέγεθος του όγκου δεν συσχετίστηκε στατιστικά με τις επιπλοκές, την εξέλιξη και τα ποσοστά επιβίωσης. Οι Hao et al. ανέφεραν ότι αν και το ποσοστό ελεύθερο προόδου νόσου ήταν χαμηλότερο για όγκους με μέγεθος 3-4 εκ, η διαφορά αυτή δεν αποδείχθηκε στατιστικά σημαντική (Hao et al., 2018). Οι ίδιοι συγγραφείς ανέφεραν ότι τα ποσοστά υποτροπής δεν επηρέασαν τα συνολικά ποσοστά επιβίωσης. Στην ανάλυσή μας μόνο οι όγκοι σταδίου T1b (>4 cm) συσχετίστηκαν σημαντικά με αυξημένο κίνδυνο προόδου, ενώ δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά μεταξύ των των όγκων σταδίου T1a με μέγεθος <3 εκ και > 3εκ. Το μέγεθος του όγκου δεν φάνηκε να επηρεάζει τα συνολικά ποσοστά επιβίωσης και δεν συσχετίστηκε με το ποσοστό επιπλοκών.

Στη παρούσα μελέτη δύο ασθενείς με όγκους σταδίου T1b οι οποίοι παρουσίασαν υποτροπή στον ένα μήνα ακολούθως της πρώτης συνεδρίας και αντιμετωπίστηκαν με δεύτερο θερμοκαυτηριασμό σε συνδυασμό με δια-αρτηριακό εμβολισμό. Η τεχνική αυτή είναι μια κοινή πρακτική στην τρέχουσα βιβλιογραφία για νεφροκυτταρικούς όγκους, καθώς προσφέρει μεγαλύτερο έλεγχο της νόσου, προκαλεί ισχαμία στον υπεραγγειούμενο όγκο και μειώνει το κίνδυνο πιθανής αιμορραγίας (Nakasone et al., 2012; Winokur et al.,

2014; Yamakado et al., 2006). Η επιλογή του εμβολικού υλικού εξαρτάται από τον ιατρό καθώς δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία στη δεδομένη βιβλιογραφία.

Στην τρέχουσα βιβλιογραφία υπάρχει μια συνεχής διαμάχη σχετικά με το κατάλληλο χρόνο της βιοψίας, η οποία μπορεί να πραγματοποιηθεί συγχρόνως ή προ της επέμβασης. Η πολιτική του τμήματός μας είναι να πραγματοποιεί τις βιοψίες προ της επέμβασης, καθώς επιτυγχάνεται ιστολογική διάγνωση και μειώνει τα ποσοστά θερμοκαυτηριασμού καλοήθων όγκων. Ωστόσο, η διενέργεια βιοψίας συγχρόνως με τον θερμοκαυτηριασμό, μειώνει τον χρόνο νοσηλείας, τον αριθμό των παρακεντήσεων και προσφέρει την ευκαιρία να καυτηριαστεί η πορεία της βελόνας της βιοψίας (Krokidis et al., 2017).

Στο Β Εργαστήριο Ακτινολογίας όλες οι διαδικασίες πραγματοποιήθηκαν υπό την καθοδήγηση αξονικής τομογραφίας, αν και το υπερηχογράφημα αποτελεί μια αποτελεσματική εναλλακτική. Με τη χρήση ειδικών σκιαγραφικών υπερήχου δύναται να πραγματοποιηθεί άμεση αξιολόγηση του θεραπευτικού αποτελέσματος. Ωστόσο, η υπερηχογραφική καθοδήγηση είναι ιδιαίτερα δυσχερής σε παχύσαρκους ασθενείς και σε παρουσία φυσαλίδων αέρα. Εναλλακτική πολλά υποσχόμενη μέθοδος αποτελεί η σύντηξη (fusion) εικόνων αξονικής τομογραφίας και με υπερηχογραφικές εικόνες σε πραγματικό χρόνο. Οι Mauri et al. αντιμετώπισαν επιτυχώς, με χαμηλά ποσοστά υποτροπών και επιπλοκών, 149 ασθενείς με νεφροκυτταρικό καρκίνο, με θερμοκαυτηριασμό με τη χρήση ραδιοσυχνότητας υπό την καθοδήγηση υπερηχογραφήματος συνυφασμένου με αξονική τομογραφία (Mauri, 2015) .

Συγκρίνοντας το θερμοκαυτηριασμό με μικροκύματα με τις λοιπές τεχνικές, πρόσφατες μελέτες ανέδειξαν σημαντικά ελαττωμένους χρόνους επέμβασης υπέρ των μικροκυμάτων με παρόμοια ποσοστά επιπλοκών μεταξύ των τριών μεθόδων (Nakasone et al., 2012). Ομοίως, οι De Cobelli et al. (De Cobelli et al., 2020) συνέκριναν το διαδερμικό θερμοκαυτηριασμό με μικροκύματα με την κρυοπηξία για όγκους σταδίου T1a και απέδειξαν συγκρίσιμα ποσοστά ασφάλειας και αποτελεσματικότητας μεταξύ των δύο μεθόδων.

Επίσης, σε μια πρόσφατη ανάλυση η οποία συνέκρινε το διαδερμικό θερμοκαυτηριασμό με μικροκύματα με τη λαπαροσκοπική μερική νεφρεκτομή για τη θεραπεία του νεφροκυτταρικού καρκινώματος σταδίου T1, οι συγγραφείς δεν ανέφεραν σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο θεραπευτικών μεθόδων όσον αφορά το αποτελέσματα και τις επιπλοκές (Simone et al., 2018).

Όσον αφορά τα δύο συστήματα βαθμονόμησης που χρησιμοποιήθηκαν στη παρούσα μελέτη (RENAL και mRENAL), αυτά έχουν συσχετιστεί στο παρελθόν με την πιθανότητα υποτροπής έπειτα από τεχνικές θερμοκαυτηριασμού, το οποίο επιβεβαιώθηκε επίσης στην παρούσα μελέτη (Aarts et al., 2020)(Camacho et al., 2015; Ierardi et al., 2017; Sisul et al., 2013). Δεν διαπιστώθηκε συσχέτιση των δύο κλιμάκων με την πιθανότητα επιπλοκών. Αναλυτικότερα, οι Seideman et al. (Seideman et al., 2013) σε μια μεγάλη σειρά 199 ασθενών που υποβλήθηκαν σε διαδερμικό και λαπαροσκοπικό θερμοκαυτηριασμό με ραδιοσυχνότητες για νεφροκυτταρικούς όγκους δεν διαπίστωσαν σημαντική συσχέτιση μεταξύ της βαθμολογίας στη κλίμακα RENAL και των ποσοστών επιπλοκών. Οι Klapperlich et al. (Klapperlich et al., 2017) και Shakeri et al. (Shakeri et al., 2019) συμπεριέλαβαν ασθενείς που υπεβλήθησαν σε θερμοκαυτηριασμό με μικροκύματα για όγκους νεφρού σταδίου T1 και επίσης δεν διαπίστωσαν στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ των βαθμολογιών των εν λόγω κλιμάκων και της πιθανότητας των επιπλοκών. Από την άλλη πλευρά, αντικρουόμενα αποτελέσματα αναφέρονται από αρκετούς συγγραφείς οι οποίοι διαπίστωσαν θετική συσχέτιση μεταξύ των βαθμολογιών RENAL και mRENAL και των ποσοστών επιπλοκών (Camacho et al., 2015; Ierardi et al., 2017; Reyes et al., 2013; Sisul et al., 2013)(Aladağ Kurt et al., 2019)(Mouli et al., 2017). Επιπλέον, ο κίνδυνος των επιπλοκών έχει συσχετιστεί με τη γενικότερη μορφομετρική συνιστώσα του όγκου, συμπεριλαμβανομένου του μεγέθους αυτού, της θέση αυτού σε σχέση με τις πολικές γραμμές και την εγγύτητα στο πυελοκαλικικό σύστημα (< 4 mm) (Aarts et al., 2020; Ierardi et al., 2017; Mouli et al., 2017), το οποίο όμως δεν παρατηρήθηκε στην παρούσα μελέτη. Τα αποτελέσματα αυτά θα μπορούσαν να αποδοθούν εν μέρει στη χρήση συμπληρωματικών τεχνικών κατά την επέμβαση για την αποφυγή γειτονικών ζωτικών οργάνων δομών και την τοποθέτηση ουρητηρικών stent για τη μείωση του κινδύνου του θερμικού τραυματισμού του ουρητήρα σε όγκους με στενή εγγύτητα στο πυελοκαλικικό σύστημα.

Η προγνωστική ικανότητα της κλίμακας mRENAL για την πιθανότητα υποτροπής ήταν σημαντικά υψηλότερη από την αντίστοιχη της κλίμακας RENAL, αποτέλεσμα που συνάδει με την τρέχουσα βιβλιογραφία. Οι Camacho et al. (Camacho et al., 2015) και Ierardi et al. (Ierardi et al., 2017) αναφέρουν ως κατώτερη βαθμολογία που επηρεάζει το ογκολογικό αποτέλεσμα στις δύο κλίμακες το 8, το οποίο αντιτίθεται στη παρούσα μελέτη στην οποία η κατώτερη βαθμολογία και στις δύο κλίμακες ήταν σημαντικά χαμηλότερη (> 6.5).

Αναλύοντας διαφορετικές παραμέτρους των παραπάνω συστημάτων βαθμονόμησης, αξιοσημείωτο ήταν στην παρούσα μελέτη πως επιβεβαιώνεται για ακόμη μία φορά πως μόνο οι όγκοι T1b (διάμετρος >4 cm) συσχετίστηκαν σημαντικά με αυξημένο κίνδυνου υποτροπής. Το βέλτιστο μέγεθος όγκου για θερμοκαυτηριασμό έχει συζητηθεί ευρέως στη βιβλιογραφία, καθώς το μέγεθος έχει προγνωστική αξία για την επιβίωση και την εξέλιξη του όγκου. Τα παραπάνω αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι ο θερμοκαυτηριασμός με μικροκύματα είναι μια αποτελεσματική τεχνική για βλάβες σταδίου T1a (< 4 εκ), χωρίς σημαντική διαφορά στα ποσοστά υποτροπής και επιπλοκών, μεταξύ όγκων T1a με διάμετρο < 3 εκ και διάμετρο μεταξύ >3 και < 4 εκ, που παρατηρήθηκε επίσης από άλλους συγγραφείς (Hao et al., 2018; Shakeri et al., 2019).

Επιπλέον, η εντόπιση του όγκου αποδείχθηκε ότι είναι ένας ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας που επηρεάζει την τοπική υποτροπή, συμπεριλαμβανομένης της εγγύτητας στο πυελοκαλικικό σύστημα < 4 χιλ και της διέλευσης διαμέσου των πολικών γραμμών. Η εγγύτητα στο πυελοκαλικικό σύστημα φαίνεται να αυξάνει τη συχνότητα των μετεγχειρητικών επιπλοκών στη λαπαροσκοπική νεφρεκτομή (Liu et al., 2013; Porziglia et al., 2008). Οι Aaarts et al. (Aarts et al., 2020) αντιμετώπισαν 108 νεφροκυτταρικά καρκινώματα με τη χρήση θερμοκαυτηριασμού με μικροκύματα αποδεικνύοντας ότι η στενή εγγύτητα στο πυελοκαλικικό σύστημα συσχετίστηκε σημαντικά με ατελή καυτηριασμό. Αντίθετα, αρκετοί συγγραφείς (Klapperich et al., 2017; Maciolek et al., 2019; Shakeri et al., 2019) έδειξαν ότι ο θερμοκαυτηριασμός με μικροκύματα είναι μια αποτελεσματική τεχνική παρά την εντόπιση του όγκου. Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, στην τρέχουσα βιβλιογραφία η εγγύτητα στο πυελοκαλικικό σύστημα έχει επίσης συσχετιστεί με μεγαλύτερη συχνότητα επιπλοκών (Aarts et al., 2020; Aladağ Kurt et al., 2019; Gahan et al., 2015), κάτι που δεν παρατηρήθηκε στην τρέχουσα μελέτη.

Αξιοσημείωτη στην παρούσα ανάλυση ήταν η θετική συσχέτιση μεταξύ τοπικής υποτροπής και εντόπισης του όγκου όσον αφορά τις πολικές γραμμές και την πρόσθια θέση αυτού, πιθανώς σχετιζόμενη με την αύξηση της τεχνικής δυσκολίας και την ανάγκη για εφαρμογή επιπρόσθετων τεχνικών (τοποθέτηση του ασθενούς σε πλάγια θέση, αυστηρή συμμόρφωση με την αναπνοή) κατά τη διάρκεια της επέμβασης. Μια ιταλική μελέτη (Ierardi et al., 2017), συμπεριέλαβε 58 ασθενείς με νεφροκυτταρικούς όγκους που υποβλήθηκαν σε θερμοκαυτηριασμό με μικροκύματα και ανέφεραν θετική συσχέτιση μεταξύ της υπολειπόμενου όγκου και της εντόπισης σε σχέση με τις πολικές γραμμές. Τα παραπάνω αποτελέσματα ήταν συμβατά και με άλλες μελέτες (Gahan et al., 2015). Από όσο γνωρίζουμε, η πρόσθια θέση του όγκου δεν έχει συσχετιστεί στο παρελθόν με υψηλότερα ποσοστά εξέλιξης.

Οι περιορισμοί της παρούσας μελέτης περιλαμβάνουν την αναδρομική φύση αυτής και τον μικρό αριθμό ασθενών με μεγαλύτερους (T1b) όγκους. Τα αποτελέσματα της βιοψίας όσον αφορά τη διαβάθμιση Fuhrman και τον ιστολογικό υπότυπο δεν ελήφθησαν υπόψη. Πρόσθετοι περιορισμοί αποτελούν η έλλειψη συγκρίσεων με έτερες τεχνικές θερμοκαυτηριασμού και τη χειρουργική επέμβαση.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η συγκεκριμένη μελέτη αποτελεί μία από τις μεγαλύτερες μελέτες στη μέχρι τώρα βιβλιογραφία σχετικά με την εφαρμογή του θερμοκαυτηριασμού με μικροκύματα νεφροκυτταρικών όγκων και από τις πλέον ελάχιστες που μελετούν τα επιμέρους χαρακτηριστικά των όγκων που δύναται να επηρεάσουν το αποτέλεσμα της επέμβασης.

Η μελέτη μας αποδεικνύει πως ο θερμοκαυτηριασμός με μικροκύματα αποτελεί μία ασφαλή και αποτελεσματική επιλογή για την αντιμετώπιση νεφροκυτταρικών όγκων για αλλοιώσεις με διάμετρο <4 εκ.

Επίσης, αποδεικνύει την υψηλή προγνωστική αξία των κλιμάκων RENAL και mRENAL, για την πρόβλεψη του ογκολογικού αποτελέσματος, με τη κλίμακα mRENAL να παρουσιάζει μεγαλύτερη ειδικότητα.

Η πιθανότητα υποτροπής ακολούθως του θερμοκαυτηριασμού αποδείχθηκε πως είναι μεγαλύτερη σε ασθενείς με RENAL και mRENAL score >6.5, σε όγκους σταδίου T1b, σε όγκους με στενή εγγύτητα στο πυελοκαλυκτικό σύστημα (< 4χιλ) και σε αλλοιώσεις που επεκτείνονται πέρα από τις πολικές γραμμές.

Σκόπιμη θεωρείται η διενέργεια περαιτέρω προοπτικών και συγκριτικών μελετών για την αξιολόγηση πιθανών παραγόντων που επηρεάζουν την αποτελεσματικότητα του θερμοκαυτηριασμού νεφροκυτταρικών καρκινωμάτων με τη χρήση μικροκυμάτων.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1) Aarts, B. M., Prevoo, W., Meier, M. A. J., Bex, A., Beets-Tan, R. G. H., Klompenhouwer, E. G., & Gómez, F. M. (2020). Percutaneous Microwave Ablation of Histologically Proven T1 Renal Cell Carcinoma. *CardioVascular and Interventional Radiology*, 43(7), 1025–1033. <https://doi.org/10.1007/s00270-020-02423-7>
- 2) Abou Elkassem, A. M., Lo, S. S., Gunn, A. J., Shuch, B. M., Dewitt-Foy, M. E., Abouassaly, R., Vaidya, S. S., Clark, J. I., Louie, A. V., Siva, S., Grosu, A.-L., & Smith, A. D. (2021). Role of Imaging in Renal Cell Carcinoma: A Multidisciplinary Perspective. *RadioGraphics*, 41(5), 1387–1407. <https://doi.org/10.1148/rg.2021200202>
- 3) Acosta Ruiz, V., Dahlman, P., Brekkan, E., Lönnemark, M., & Magnusson, A. (2020). Microwave ablation of 105 T1 renal tumors: Technique efficacy with a mean follow-up of two years. *Acta Radiologica*, 028418512095628. <https://doi.org/10.1177/0284185120956283>
- 4) Aladağ Kurt, S., Yücel, C., Özhan Oktar, S., Erbaş, G., Sözen, T. S., & Öner, A. Y. (2019). The effectiveness of RENAL nephrometry score in ablated renal tumours via radiofrequency ablation or cryoablation. *TURKISH JOURNAL OF MEDICAL SCIENCES*. <https://doi.org/10.3906/sag-1811-131>
- 5) Bamias, A., Escudier, B., Sternberg, C. N., Zagouri, F., Dellis, A., Djavan, B., Tzannis, K., Kontovinis, L., Stravodimos, K., Papatsoris, A., Mitropoulos, D., Deliveliotis, C., Dimopoulos, M.-A., & Constantinides, C. A. (2017). Current Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Critical

- Evaluation. *The Oncologist*, 22(6), 667–679.
<https://doi.org/10.1634/theoncologist.2016-0435>
- 6) Camacho, J. C., Kokabi, N., Xing, M., Master, V. A., Pattaras, J. G., Mittal, P. K., & Kim, H. S. (2015). R.E.N.A.L. (Radius, Exophytic/Endophytic, Nearness to Collecting System or Sinus, Anterior/Posterior, and Location Relative to Polar Lines) Nephrometry Score Predicts Early Tumor Recurrence and Complications after Percutaneous Ablative Therapies for Renal Cell Carcinoma: A 5-Year Experience. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, 26(5), 686–693. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2015.01.008>
- 7) Campbell, S., Uzzo, R. G., Allaf, M. E., Bass, E. B., Cadeddu, J. A., Chang, A., Clark, P. E., Davis, B. J., Derweesh, I. H., Giambarresi, L., Gervais, D. A., Hu, S. L., Lane, B. R., Leibovich, B. C., & Pierorazio, P. M. (2017). Renal Mass and Localized Renal Cancer: AUA Guideline. *Journal of Urology*, 198(3), 520–529.
<https://doi.org/10.1016/j.juro.2017.04.100>
- 8) Caoili, E., & Davenport, M. (2014). Role of Percutaneous Needle Biopsy for Renal Masses. *Seminars in Interventional Radiology*, 31(01), 020–026.
<https://doi.org/10.1055/s-0033-1363839>
- 9) Carrafiello, G., Mangini, M., Fontana, F., Recaldini, C., Piacentino, F., Pellegrino, C., Laganà, D., Cuffari, S., Marconi, A., & Fugazzola, C. (2010). Single-Antenna Microwave Ablation Under Contrast-Enhanced Ultrasound Guidance for Treatment of Small Renal Cell Carcinoma: Preliminary Experience. *CardioVascular and Interventional Radiology*, 33(2), 367–374. <https://doi.org/10.1007/s00270-009-9745-x>
- 10) Chan, P., Vélasco, S., Vesselle, G., Boucebci, S., Herpe, G., Debaene, B., Ingrand, P., Irani, J., & Tasu, J.-P. (2017). Percutaneous microwave ablation of renal cancers under

- CT guidance: Safety and efficacy with a 2-year follow-up. *Clinical Radiology*, 72(9), 786–792. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2017.03.029>
- 11) Cohen, H. T., & McGovern, F. J. (2005). Renal-cell carcinoma. *The New England Journal of Medicine*, 353(23), 2477–2490. <https://doi.org/10.1056/NEJMra043172>
- 12) Cronan, J., Dariushnia, S., Bercu, Z., Ermentrout, R. M., Majdalany, B., Findeiss, L., Newsome, J., & Kokabi, N. (2019). Systematic Review of Contemporary Evidence for the Management of T1 Renal Cell Carcinoma: What IRs Need to Know for Kidney Cancer Tumor Boards. *Seminars in Interventional Radiology*, 36(03), 194–202. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1693119>
- 13) De Cobelli, F., Papa, M., Panzeri, M., Colombo, M., Steidler, S., Ambrosi, A., Cao, R., Gusmini, S., Marra, P., Capitano, U., Bertini, R., Venturini, M., Losa, A., Gaboardi, F., Montorsi, F., & Cardone, G. (2020). Percutaneous Microwave Ablation Versus Cryoablation in the Treatment of T1a Renal Tumors. *CardioVascular and Interventional Radiology*, 43(1), 76–83. <https://doi.org/10.1007/s00270-019-02313-7>
- 14) Delahunt, B., & Eble, J. N. (2005). History of the development of the classification of renal cell neoplasia. *Clinics in Laboratory Medicine*, 25(2), 231–246, v. <https://doi.org/10.1016/j.cl.2005.01.007>
- 15) Escudier, B., Porta, C., Schmidinger, M., Rioux-Leclercq, N., Bex, A., Khoo, V., Grünwald, V., Gillessen, S., & Horwich, A. (2019). Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 30(5), 706–720. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz056>
- 16) Filippiadis, D., Mauri, G., Marra, P., Charalampopoulos, G., Gennaro, N., & De Cobelli, F. (2019). Percutaneous ablation techniques for renal cell carcinoma: Current status

and future trends. *International Journal of Hyperthermia*, 36(2), 21–30.

<https://doi.org/10.1080/02656736.2019.1647352>

- 17) Finelli, A., Ismaila, N., & Russo, P. (2017). Management of Small Renal Masses: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Summary. *Journal of Oncology Practice*, 13(4), 276–278. <https://doi.org/10.1200/JOP.2016.019620>
- 18) Gahan, J. C., Richter, M. D., Seideman, C. A., Trimmer, C., Chan, D., Weaver, M., Olweny, E. O., & Cadeddu, J. A. (2015). The Performance of a Modified RENAL Nephrometry Score in Predicting Renal Mass Radiofrequency Ablation Success. *Urology*, 85(1), 125–129. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2014.08.026>
- 19) Georgiades, C. S., & Rodriguez, R. (2014). Efficacy and Safety of Percutaneous Cryoablation for Stage 1A/B Renal Cell Carcinoma: Results of a Prospective, Single-Arm, 5-Year Study. *CardioVascular and Interventional Radiology*, 37(6), 1494–1499. <https://doi.org/10.1007/s00270-013-0831-8>
- 20) Gunn, A. J., Joe, W. B., Salei, A., El Khudari, H., Mahmoud, K. H., Bready, E., Keasler, E. M., Patten, P. P., Gordetsky, J. B., Rais-Bahrami, S., & Abdel Aal, A. K. (2019). Percutaneous Cryoablation of Stage T1b Renal Cell Carcinoma: Safety, Technical Results, and Clinical Outcomes. *CardioVascular and Interventional Radiology*, 42(7), 970–978. <https://doi.org/10.1007/s00270-019-02226-5>
- 21) Guo, J., & Arellano, R. S. (2021). Percutaneous Microwave Ablation of Category T1a Renal Cell Carcinoma: Intermediate Results on Safety, Technical Feasibility, and Clinical Outcomes of 119 Tumors. *American Journal of Roentgenology*, 216(1), 117–124. <https://doi.org/10.2214/AJR.20.22818>
- 22) Hao, G., Hao, Y., Cheng, Z., Zhang, X., Cao, F., Yu, X., Han, Z., Liu, F., Mu, M., Dou, J., Li, X., Dupuy, D. E., Yu, J., & Liang, P. (2018). Local tumor progression after ultrasound-

- guided percutaneous microwave ablation of stage T1a renal cell carcinoma: Risk factors analysis of 171 tumors. *International Journal of Hyperthermia*, 35(1), 62–70. <https://doi.org/10.1080/02656736.2018.1475684>
- 23) Higgins, L. J., & Hong, K. (2015). Renal Ablation Techniques: State of the Art. *American Journal of Roentgenology*, 205(4), 735–741. <https://doi.org/10.2214/AJR.15.14752>
- 24) Iannuccilli, J. D., Dupuy, D. E., Beland, M. D., Machan, J. T., Golijanin, D. J., & Mayo-Smith, W. W. (2016). Effectiveness and safety of computed tomography-guided radiofrequency ablation of renal cancer: A 14-year single institution experience in 203 patients. *European Radiology*, 26(6), 1656–1664. <https://doi.org/10.1007/s00330-015-4006-7>
- 25) Ierardi, A. M., Puliti, A., Angileri, S. A., Petrillo, M., Duka, E., Floridi, C., Lecchi, M., & Carrafiello, G. (2017). Microwave ablation of malignant renal tumours: Intermediate-term results and usefulness of RENAL and mRENAL scores for predicting outcomes and complications. *Medical Oncology*, 34(5), 97. <https://doi.org/10.1007/s12032-017-0948-8>
- 26) Kam, A. W., Littrup, P. J., Walther, M. M., Hvizda, J., & Wood, B. J. (2004). Thermal Protection during Percutaneous Thermal Ablation of Renal Cell Carcinoma. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, 15(7), 753–758. <https://doi.org/10.1097/01.RVI.0000133535.16753.58>
- 27) Katsanos, K., Mailli, L., Krokidis, M., McGrath, A., Sabharwal, T., & Adam, A. (2014). Systematic Review and Meta-Analysis of Thermal Ablation Versus Surgical Nephrectomy for Small Renal Tumours. *CardioVascular and Interventional Radiology*, 37(2), 427–437. <https://doi.org/10.1007/s00270-014-0846-9>

- 28) Kim, H. L., Belldegrun, A. S., Freitas, D. G., Bui, M. H. T., Han, K.-R., Dorey, F. J., & Figlin, R. A. (2003). Paraneoplastic Signs and Symptoms of Renal Cell Carcinoma: Implications for Prognosis. *Journal of Urology*, *170*(5), 1742–1746.
<https://doi.org/10.1097/01.ju.0000092764.81308.6a>
- 29) Klapperich, M. E., Abel, E. J., Ziemlewicz, T. J., Best, S., Lubner, M. G., Nakada, S. Y., Hinshaw, J. L., Brace, C. L., Lee, F. T., & Wells, S. A. (2017). Effect of Tumor Complexity and Technique on Efficacy and Complications after Percutaneous Microwave Ablation of Stage T1a Renal Cell Carcinoma: A Single-Center, Retrospective Study. *Radiology*, *284*(1), 272–280. <https://doi.org/10.1148/radiol.2016160592>
- 30) Koratala A, Bhattacharya D, & Kazory A. (n.d.). *Point of care renal ultrasonography for the busy nephrologist: A pictorial review.*
- 31) Krokidis, M. E., Orsi, F., Katsanos, K., Helmberger, T., & Adam, A. (2017). CIRSE Guidelines on Percutaneous Ablation of Small Renal Cell Carcinoma. *CardioVascular and Interventional Radiology*, *40*(2), 177–191. <https://doi.org/10.1007/s00270-016-1531-y>
- 32) Kutikov, A., & Uzzo, R. G. (2009). The R.E.N.A.L. Nephrometry Score: A Comprehensive Standardized System for Quantitating Renal Tumor Size, Location and Depth. *Journal of Urology*, *182*(3), 844–853. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2009.05.035>
- 33) Lane, B. R., Campbell, S. C., & Gill, I. S. (2013). 10-Year Oncologic Outcomes After Laparoscopic and Open Partial Nephrectomy. *Journal of Urology*, *190*(1), 44–49.
<https://doi.org/10.1016/j.juro.2012.12.102>
- 34) Liu, Z.-W., Olweny, E. O., Yin, G., Faddegon, S., Tan, Y. K., Han, W. K., & Cadeddu, J. A. (2013). Prediction of perioperative outcomes following minimally invasive partial

- nephrectomy: Role of the R.E.N.A.L nephrometry score. *World Journal of Urology*, 31(5), 1183–1189. <https://doi.org/10.1007/s00345-012-0876-3>
- 35) Ljungberg, B., Albiges, L., Abu-Ghanem, Y., Bensalah, K., Dabestani, S., Fernández-Pello, S., Giles, R. H., Hofmann, F., Hora, M., Kuczyk, M. A., Kuusk, T., Lam, T. B., Marconi, L., Merseburger, A. S., Powles, T., Staehler, M., Tahbaz, R., Volpe, A., & Bex, European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: The 2022 Update, *European Urology*, Volume 82, Issue 4, 2022, Pages 399-410, <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2022.03.006>.
- 36) Lopez-Beltran, A., Scarpelli, M., Montironi, R., & Kirkali, Z. (2006). 2004 WHO Classification of the Renal Tumors of the Adults. *European Urology*, 49(5), 798–805. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2005.11.035>
- 37) Ma, Y., Bedir, S., Cadeddu, J. A., & Gahan, J. C. (2014). Long-term outcomes in healthy adults after radiofrequency ablation of T 1a renal tumours. *BJU International*, 113(1), 51–55. <https://doi.org/10.1111/bju.12366>
- 38) Maciolek, K. A., Abel, E. J., Posielski, N. M., Hinshaw, J. L., Lubner, M. G., Lee, F. T., Ziemlewicz, T. J., & Wells, S. A. (2019). Tumor location does not impact oncologic outcomes for percutaneous microwave ablation of clinical T1a renal cell carcinoma. *European Radiology*, 29(11), 6319–6329. <https://doi.org/10.1007/s00330-019-06121-y>
- 39) Mauri, G. (2015). Expanding role of virtual navigation and fusion imaging in percutaneous biopsies and ablation. *Abdominal Imaging*, 40(8), 3238–3239. <https://doi.org/10.1007/s00261-015-0495-8>
- 40) Mauri, G., Nicosia, L., Varano, G. M., Bonomo, G., Della Vigna, P., Monfardini, L., & Orsi, F. (2017). Tips and tricks for a safe and effective image-guided percutaneous

renal tumour ablation. *Insights into Imaging*, 8(3), 357–363.

<https://doi.org/10.1007/s13244-017-0555-4>

- 41) Merkle, E. M., Nour, S. G., & Lewin, J. S. (2005). MR Imaging Follow-up after Percutaneous Radiofrequency Ablation of Renal Cell Carcinoma: Findings in 18 Patients during First 6 Months. *Radiology*, 235(3), 1065–1071.
<https://doi.org/10.1148/radiol.2353040871>
- 42) Monfardini, L., Orsi, F., Caserta, R., Sallemi, C., Della Vigna, P., Bonomo, G., Varano, G., Solbiati, L., & Mauri, G. (2018). Ultrasound and cone beam CT fusion for liver ablation: Technical note. *International Journal of Hyperthermia*, 35(1), 500–504.
<https://doi.org/10.1080/02656736.2018.1509237>
- 43) Motzer, R. J., Bander, N. H., & Nanus, D. M. (1996). Renal-Cell Carcinoma. *New England Journal of Medicine*, 335(12), 865–875.
<https://doi.org/10.1056/NEJM199609193351207>
- 44) Motzer, R. J., Jonasch, E., Agarwal, N., Bhayani, S., Bro, W. P., Chang, S. S., Choueiri, T. K., Costello, B. A., Derweesh, I. H., Fishman, M., Gallagher, T. H., Gore, J. L., Hancock, S. L., Harrison, M. R., Kim, W., Kyriakopoulos, C., LaGrange, C., Lam, E. T., Lau, C., ... Kumar, R. (2024). Kidney Cancer, Version 1.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*
- 45) Mouli, S. K., McDevitt, J. L., Su, Y.-K., Ragin, A. B., Gao, Y., Nemcek, A. A., Lewandowski, R. J., Salem, R., & Sato, K. T. (2017). Analysis of the RENAL and mRENAL Scores and the Relative Importance of Their Components in the Prediction of Complications and Local Progression after Percutaneous Renal Cryoablation. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, 28(6), 860–867. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2016.12.1224>

- 46) Muglia, V. F., & Prando, A. (2015). Renal cell carcinoma: Histological classification and correlation with imaging findings. *Radiologia Brasileira*, 48(3), 166–174.
<https://doi.org/10.1590/0100-3984.2013.1927>
- 47) Nakasone, Y., Kawanaka, K., Ikeda, O., Tamura, Y., & Yamashita, Y. (2012). Sequential combination treatment (arterial embolization and percutaneous radiofrequency ablation) of inoperable renal cell carcinoma: Single-center pilot study. *Acta Radiologica*, 53(4), 410–414. <https://doi.org/10.1258/ar.2012.110413>
- 48) Ng, C. S., Wood, C. G., Silverman, P. M., Tannir, N. M., Tamboli, P., & Sandler, C. M. (2008). Renal Cell Carcinoma: Diagnosis, Staging, and Surveillance. *American Journal of Roentgenology*, 191(4), 1220–1232. <https://doi.org/10.2214/AJR.07.3568>
- 49) Padala, S. A., Barsouk, A., Thandra, K. C., Saginala, K., Mohammed, A., Vakiti, A., Rawla, P., & Barsouk, A. (2020). Epidemiology of Renal Cell Carcinoma. *World Journal of Oncology*, 11(3), 79–87. <https://doi.org/10.14740/wjon1279>
- 50) Pantelidou, M., Challacombe, B., McGrath, A., Brown, M., Ilyas, S., Katsanos, K., & Adam, A. (2016). Percutaneous Radiofrequency Ablation Versus Robotic-Assisted Partial Nephrectomy for the Treatment of Small Renal Cell Carcinoma. *CardioVascular and Interventional Radiology*, 39(11), 1595–1603. <https://doi.org/10.1007/s00270-016-1417-z>
- 51) Park, B. K., Kim, S. H., Byun, J. Y., Kim, Y. S., Kwon, G. Y., & Jang, I. S. (2007). CT-guided Instillation of 5% Dextrose in Water into the Anterior Pararenal Space before Renal Radiofrequency Ablation in a Porcine Model: Positive and Negative Effects. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, 18(12), 1561–1569.
<https://doi.org/10.1016/j.jvir.2007.08.026>

- 52) Porpiglia, F., Volpe, A., Billia, M., Renard, J., & Scarpa, R. M. (2008). Assessment of Risk Factors for Complications of Laparoscopic Partial Nephrectomy. *European Urology*, 53(3), 590–598. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2007.10.036>
- 53) Psutka, S. P., Feldman, A. S., McDougal, W. S., McGovern, F. J., Mueller, P., & Gervais, D. A. (2013). Long-Term Oncologic Outcomes After Radiofrequency Ablation for T1 Renal Cell Carcinoma. *European Urology*, 63(3), 486–492. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.08.062>
- 54) Reyes, J., Canter, D., Putnam, S., Simhan, J., Smaldone, M. C., Kutikov, A., Viterbo, R., Chen, D. Y. T., & Uzzo, R. G. (2013). Thermal ablation of the small renal mass: Case selection using the R.E.N.A.L.-Nephrometry Score. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*, 31(7), 1292–1297. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2011.09.006>
- 55) Ridge, C., Pua, B., & Madoff, D. (2014). Epidemiology and Staging of Renal Cell Carcinoma. *Seminars in Interventional Radiology*, 31(01), 003–008. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1363837>
- 56) Rini, B. I., Rathmell, W. K., & Godley, P. (2008). Renal cell carcinoma. *Current Opinion in Oncology*, 20(3), 300–306. <https://doi.org/10.1097/CCO.0b013e3282f9782b>
- 57) Rioux-Leclercq, N. (2006). [The Fuhrman grading system for kidney cancer prognosis]. *Progres En Urologie: Journal De l'Association Francaise D'urologie Et De La Societe Francaise D'urologie*, 16(4 Suppl FMC), 5–8.
- 58) Seager, M., Kumar, S., Lim, E., Munneke, G., Bandula, S., & Walkden, M. (2021). Renal cryoablation – a practical guide for interventional radiologists. *The British Journal of Radiology*, 94(1118), 20200854. <https://doi.org/10.1259/bjr.20200854>

- 59) Seideman, C. A., Gahan, J., Weaver, M., Olweny, E. O., Richter, M., Chan, D., & Cadeddu, J. A. (2013). Renal tumour nephrometry score does not correlate with the risk of radiofrequency ablation complications. *BJU International*, *112*(8), 1121–1124. <https://doi.org/10.1111/bju.12276>
- 60) Shakeri, S., Afshari Mirak, S., Mohammadian Bajgiran, A., Pantuck, A., Sisk, A., Ahuja, P., Lu, D. S., & Raman, S. S. (2019). The effect of tumor size and location on efficacy and safety of US- and CT- guided percutaneous microwave ablation in renal cell carcinomas. *Abdominal Radiology*, *44*(6), 2308–2315. <https://doi.org/10.1007/s00261-019-01967-8>
- 61) Siegel, R. L., Miller, K. D., Wagle, N. S., & Jemal, A. (2023). Cancer statistics, 2023. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, *73*(1), 17–48. <https://doi.org/10.3322/caac.21763>
- 62) Simone, G., Misuraca, L., Tuderti, G., Minisola, F., Ferriero, M., Romeo, G., Costantini, M., Al-Rawashdah, S. F., Guaglianone, S., & Gallucci, M. (2018). Purely off-clamp robotic partial nephrectomy: Preliminary 3-year oncological and functional outcomes. *International Journal of Urology*, *25*(6), 606–614. <https://doi.org/10.1111/iju.13580>
- 63) Sisul, D. M., Liss, M. A., Palazzi, K. L., Briles, K., Mehrazin, R., Gold, R. E., Masterson, J. H., Mirheydar, H. S., Jabaji, R., Stroup, S. P., L'Esperance, J. O., Wake, R. W., Rivera-Sanfeliz, G., & Derweesh, I. H. (2013). RENAL Nephrometry Score Is Associated With Complications After Renal Cryoablation: A Multicenter Analysis. *Urology*, *81*(4), 775–780. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2012.11.037>
- 64) Sui, G., Luo, Q., Du, J., Teng, D., & Wang, H. (2019). Clinical application of ultrasound-guided percutaneous microwave ablation in the treatment of T1aN0M0 stage renal carcinoma. *Journal of Medical Ultrasonics*, *46*(2), 217–222. <https://doi.org/10.1007/s10396-018-0918-6>

- 65) Tacke, J., Mahnken, A., Bücken, A., Rohde, D., & Günther, R. (2001). Nephron-sparing percutaneous ablation of a 5 cm renal cell carcinoma by superselective embolization and percutaneous RF-ablation. *RöFo - Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren*, 173(11), 980–983.
<https://doi.org/10.1055/s-2001-18309>
- 66) Takaki, H., Yamakado, K., Soga, N., Arima, K., Nakatsuka, A., Kashima, M., Uraki, J., Yamada, T., Takeda, K., & Sugimura, Y. (2010). Midterm results of radiofrequency ablation versus nephrectomy for T1a renal cell carcinoma. *Japanese Journal of Radiology*, 28(6), 460–468. <https://doi.org/10.1007/s11604-010-0451-z>
- 67) Terris, M., Klaassen, Z., & Kabaria, R. (2016). Renal cell carcinoma: Links and risks. *International Journal of Nephrology and Renovascular Disease*, 45.
<https://doi.org/10.2147/IJNRD.S75916>
- 68) Wah, T. M., Irving, H. C., Gregory, W., Cartledge, J., Joyce, A. D., & Selby, P. J. (2014). Radiofrequency ablation (RFA) of renal cell carcinoma (RCC): Experience in 200 tumours. *BJU International*, 113(3), 416–428. <https://doi.org/10.1111/bju.12349>
- 69) Wah, T. M., Koenig, P., Irving, H. C., Gervais, D. A., & Mueller, P. R. (2005). Radiofrequency Ablation of a Central Renal Tumor: Protection of the Collecting System with a Retrograde Cold Dextrose Pyeloperfusion Technique. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, 16(11), 1551–1555.
<https://doi.org/10.1097/01.RVI.0000175322.05225.0A>
- 70) Winokur, R., Pua, B., & Madoff, D. (2014). Role of Combined Embolization and Ablation in Management of Renal Masses. *Seminars in Interventional Radiology*, 31(01), 082–085. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1363846>

- 71) Yamakado, K., Nakatsuka, A., Kobayashi, S., Akeboshi, M., Takaki, H., Kariya, Z., Kinbara, H., Arima, K., Yanagawa, M., Hori, Y., Kato, H., Sugimura, Y., & Takeda, K. (2006). Radiofrequency Ablation Combined with Renal Arterial Embolization for the Treatment of Unresectable Renal Cell Carcinoma Larger Than 3.5 cm: Initial Experience. *CardioVascular and Interventional Radiology*, 29(3), 389–394. <https://doi.org/10.1007/s00270-004-0090-9>
- 72) Yu, J., Liang, P., Yu, X., Cheng, Z., Han, Z., Mu, M., & Wang, X. (2012). US-guided Percutaneous Microwave Ablation of Renal Cell Carcinoma: Intermediate-term Results. *Radiology*, 263(3), 900–908. <https://doi.org/10.1148/radiol.12111209>

Ξενόγλωσσες δημοσιεύσεις

1. Efthymiou, E., Siatelis, A., Liakouras, C., Makris, G., Chrisofos, M., Kelekis, A., Brountzos, E., Kelekis, N., & Filippiadis, D. (2021). Computed Tomography-Guided Percutaneous Microwave Ablation for Renal Cell Carcinoma: Impact of Tumor Size on the Progression Survival Rates. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, *11*(9), 1618. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11091618>
2. Efthymiou, E., Velonakis, G., Charalampopoulos, G., Mazioti, A., Brountzos, E., Kelekis, N., & Filippiadis, D. (2023). Computed tomography-guided percutaneous microwave ablation for renal cell carcinoma: evaluating the performance of nephrometry scores. *European radiology*, *33*(11), 7388–7397. <https://doi.org/10.1007/s00330-023-09774-y>