



**UNIVERSIDADE DA CORUÑA**

FACULDADE DE CIENCIAS DA SAÚDE

**MÁSTER EN ASISTENCIA E INVESTIGACIÓN SANITARIA**

**ESPECIALIDAD EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA**

**CURSO ACADÉMICO 2018-2019**

**TRABAJO FIN DE MÁSTER**

**Biomodelos 3D para planificación quirúrgica  
en pacientes con cáncer renal y afectación  
vascular (NCT03738488)**

**Inés Rivero Belenchón**

**1 julio 2019**

Dña. MARÍA TERESA SEOANE PILLADO, Profesora Titular del Master en Asistencia e Investigación Sanitaria de la Universidad Da Coruña, y Dña. CARMEN BELÉN CONGREGADO RUÍZ, Doctora en Medicina y Facultativa Especialista en Urología de la Unidad de Gestión Clínica de Urología-Nefrología de los Hospitales Universitarios “Virgen del Rocío” de Sevilla

CERTIFICAN, que Dña. INÉS RIVERO BELENCHÓN, estudiante del Master en Asistencia e Investigación Sanitaria especialidad en Investigación Clínica de la Universidad Da Coruña, ha realizado bajo nuestra dirección el trabajo de investigación titulado “Biomodelos 3D para planificación en pacientes con cáncer renal y afectación vascular”, y que reúne las condiciones necesarias para ser presentado como Trabajo de Fin de Master en la Universidad Da Coruña.



Dña. María Teresa Seoane Pillado    Dña. Carmen Belén Congregado Ruíz

Tabla de contenido

<b>RESUMEN .....</b>	<b>4</b>
<b>ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA.....</b>	<b>7</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>13</b>
<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>16</b>
<b>HIPÓTESIS.....</b>	<b>17</b>
<b>METODOLOGÍA.....</b>	<b>17</b>
Ámbito de estudio .....	17
Periodo de estudio.....	18
Tipo de estudio .....	18
Criterios de inclusión y exclusión .....	18
Selección de la muestra .....	18
Proceso de aleatorización .....	19
Variables .....	19
Descripción de la intervención .....	21
Mediciones de resultados .....	24
Justificación del tamaño muestral.....	25
Estrategia de búsqueda bibliográfica .....	25
Recogida y análisis de datos.....	27
Registro de pacientes.....	28
Limitaciones del estudio .....	28
<b>PLAN DE TRABAJO .....</b>	<b>30</b>
<b>ASPECTOS ÉTICOS .....</b>	<b>34</b>
<b>APLICABILIDAD .....</b>	<b>35</b>
Impacto sobre la población.....	35

Impacto científico y tecnológico. Patentabilidad .....	36
Impacto económico .....	37
<b>PLAN DE DIFUSIÓN DE RESULTADOS .....</b>	<b>39</b>
Registro en Clinical Trials .....	39
Comunicación en congresos.....	39
Publicación en revistas.....	40
Documentos de consenso, guías de práctica clínica, cuestionarios .....	40
Plazos del plan de difusión y explotación .....	40
Potencial de I+i para ser adquiridos y explotados por terceros.....	41
<b>FINANCIACIÓN DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN .....</b>	<b>41</b>
Recursos necesarios.....	41
Presupuesto solicitado.....	42
Posibles fuentes de investigación.....	43
<b>ANEXO 1: ACUERDO DE COLABORACIÓN.....</b>	<b>44</b>
<b>ANEXO 2: GUÍA QUIRÚRGICA .....</b>	<b>45</b>
<b>ANEXO 3: HOJA DE RECOGIDA DE DATOS.....</b>	<b>46</b>
<b>ANEXO 4: ACEPTACIÓN COMITÉ ÉTICO.....</b>	<b>48</b>
<b>ANEXO 5: CONSENTIMIENTO INFORMADO .....</b>	<b>49</b>
Ilustración 1. Esquema de intervención .....	23
Ilustración 2. Estrategia búsqueda bibliográfica .....	26
Ilustración 3. Esquema de plan de trabajo. Fases del estudio .....	30
Ilustración 4. Proceso de impresión 3D .....	31
Ilustración 5. Cronograma.....	34
Tabla I. Descripción de la intervención .....	21
Tabla II. Resultado búsqueda bibliográfica .....	27
Tabla III. Comparación de modelos 3D.....	32
Tabla IV. Comparación de medidas TC y 3D.....	32

## RESUMEN

El cáncer renal (CCR) supone el 5% de las neoplasias malignas del adulto, presentándose el 10% con trombo tumoral vascular (TTV). Ello empeora el pronóstico y supone un reto terapéutico por la complejidad del abordaje quirúrgico y morbilidad perioperatoria, haciendo imprescindible una adecuada planificación quirúrgica por un equipo multidisciplinar. Los biomodelos 3D son copias impresas de la anatomía del paciente fabricadas en material plástico a partir de las imágenes radiológicas. La experiencia visual y táctil que ofrecen podría mejorar la planificación quirúrgica, servir como entrenamiento y acercar la comunicación médico-paciente.

### Objetivos:

Determinar si en CCR y TTV la planificación quirúrgica basada en pruebas de imagen y modelo 3D es factible y si en comparación con la planificación quirúrgica basada en pruebas de imagen permite realizar una cirugía más segura, predecible, eficaz y eficiente. Se plantea, además, si la simulación quirúrgica sirve como modelo de entrenamiento, si ayuda a una mejor comunicación médico-paciente y si es coste-efectiva.

### Metodología:

El diseño del estudio es un ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, sobre una cohorte de pacientes diagnosticados de CCR y TTV a partir del 2019 en los Hospitales Universitarios Virgen del Rocío (HUVR) o Ramón y Cajal (HURC). El estudio tendrá una duración de 3 años y será realizado de forma conjunta por el HUVR, el HURC y el Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS), en un equipo multidisciplinar integrado por urólogos, radiólogos e ingenieros. El tamaño muestral será de 51 pacientes asignados a cada uno de los brazos de estudio mediante aleatorización simple. Se valorará la seguridad, precisión y predictibilidad de la planificación quirúrgica en modelos 3D vs imagen, la eficacia en términos de resultados quirúrgicos y la eficiencia en términos de coste-efectividad. La asociación y comparación entre variables se evaluará con el test Chi-cuadrado, test exacto de Fisher, T-Student, U de Mann-Whitney, Rho de Spearman o Pearson según

corresponda. Para determinar el grado de concordancia entre el TC, los modelos 3D y el órgano “vivo” según las estructuras anatómicas y características quirúrgicas se utilizará el coeficiente Kappa y el coeficiente de correlación intraclase (CCI).

## **RESUMO**

O cancro renal (CCR) supón o 5% das neoplasias malignas do adulto, presentándose o 10% con trombo tumoral vascular (TTV). Iso empeora o pronóstico e supón un reto terapéutico pola complexidade do abordaxe cirúrxico e morbimortalidade perioperatoria, facendo imprescindible unha adecuada planificación cirúrxica por un equipo multidisciplinar. Os biomodelos 3D son copias impresas da anatomía do paciente fabricadas en material plástico a partir das imaxes radiolóxicas. A experiencia visual e táctil que ofrecen podería mellorar a planificación cirúrxica, servir como adestramento e achegar a comunicación médico-paciente

### Obxectivos:

Determinar si en CCR e TTV a planificación cirúrxica baseada en probas de imaxe e modelo 3D é factible e si en comparación coa planificación cirúrxica baseada en probas de imaxe permite realizar unha cirurxía máis segura, predicible, eficaz e eficiente. Suscítase, ademais, si a simulación cirúrxica serve como modelo de adestramento, si axuda a unha mellor comunicación médico-paciente e si é custo-efectiva

### Metodoloxía:

O deseño do estudo é un ensaio clínico aleatorizado, multicéntrico, sobre unha cohorte de pacientes diagnosticados de CRC e TTV a partir do 2019 nos Hospitais Universitarios Virxe do Rocio (HUVR) ou Ramón e Cajal (HURC). O estudo terá unha duración de 3 anos e será realizado de forma conxunta polo HUVR, o HURC e o Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS), nun equipo multidisciplinar integrado por urólogos, radiólogos e enxeñeiros . O tamaño muestral será de 51 pacientes asignados a cada un dos brazos de estudo mediante aleatorización simple. Valorarase a seguridade, precisión e predictibilidade da planificación cirúrxica en modelos 3D vs imaxe, a eficacia en termos de resultados cirúrxicos e a eficiencia en

termos de custo- efectividade. A asociación e comparación entre variables avaliarase co test Chi-cadrado, test exacto de Fisher, T-Student, U de Mann-Whitney, Rho de Spearman ou Pearson segundo corresponda. Para determinar o grado de concordancia entre o TC, os modelos 3D e o órgano “vivo” segundo as estruturas anatómicas e características cirúrxicas utilizarase o coeficiente Kappa e o coeficiente de correlación intraclase (CCI).

## **ABSTRACT**

Renal cancer (RCC) accounts for 5% of adult malignancies, and up to 10% presents with vascular tumor thrombus (TTV). This worsens the prognosis and represents a therapeutic challenge due to the complexity of the surgical approach and perioperative morbidity and mortality, being essential an adequate surgical planning by a multidisciplinary team. 3D biomodels are printed copies of the anatomy of each patient made of plastic material from radiological images. The visual and tactile experience they offer could improve surgical planning, serve as training and bring the doctor-patient communication closer.

### Objectives:

To determine if surgical planning based on imaging tests and 3D model is feasible in CCR and TTV and if in comparison with the surgical planning based on imaging tests, it allows a safer and a more predictable, effective and efficient surgery. It will be also analyzed if the surgical simulation serves as a training model, helps a better doctor-patient communication and if it is cost-effective.

### Methodology:

The design of the study is a randomized, multicenter clinical trial on a cohort of patients diagnosed with RCC and TTV starting in 2019 at the University Hospitals Virgen del Rocío (HUVR) or Ramón y Cajal (HURC). The study will last for 3 years and will be carried out jointly by the HUVR, the HURC and the Institute of Biomedicine of Seville (IBIS), in a multidisciplinary team composed of urologists, radiologists and engineers. The sample size will be

51 patients assigned to each of the study arms by simple randomization. The safety, precision and predictability of surgical planning in 3D vs image will be assessed, as well as effectiveness in terms of surgical results and efficiency in terms of cost-effectiveness. The association and comparison between variables will be evaluated with Chi-square test, Fisher's exact test, Student's T test, Mann-Whitney U test, Spearman's Rho or Pearson test, as appropriate. To determine the degree of concordance between the CT, the 3D models and the "living" organ according to the anatomical structures and surgical characteristics, the Kappa coefficient and the intraclass correlation coefficient (ICC) will be used.

## ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA

### Cáncer renal con afectación vascular

El cáncer renal (CCR) es, a nivel mundial, el 6º cáncer más frecuentemente diagnosticado en hombres y el 10º en mujeres, suponiendo el 5% y 3% de los diagnósticos oncológicos respectivamente (Siegel, Miller, & Jemal, 2018). Además, su incidencia ha aumentado en las últimas décadas debido al incremento del diagnóstico incidental mediante pruebas de imagen (Siegel, Miller, & Jemal, 2018). Aunque en la mayoría de los casos las lesiones detectadas son pequeños tumores, hasta en un 10% de los pacientes el cáncer renal se puede presentar con extensión venosa en forma de trombo tumoral (TTV) (Psutka & Leibovich, Management of inferior vena cava tumor thrombus in locally advanced renal cell carcinoma, 2015). Según su localización se tipifican en los siguientes niveles: I) afecta sólo la vena renal, II) afecta la vena cava infrahepática, III) afecta la vena cava retrohepática, IV) afecta la vena cava supradiafragmática o la aurícula derecha. En estos casos el pronóstico empeora, suponiendo una supervivencia cáncer específica inferior al año en el 29% de los pacientes no tratados (Reese, Whitson, & Meng, 2013). Sin embargo, con tratamiento la supervivencia cáncer específica a 5 años es del 40-65% en pacientes no metastásicos y del 6-29% en pacientes metastásicos (Haddad, y otros, 2014).

El tratamiento de elección en estos casos es la nefrectomía radical con trombectomía (Pouliot, Shuch, Larochelle, Pantuck, & Beldegrun, 2010), aunque existe una gran variedad de estrategias a la hora de plantear la cirugía. Algunas son preoperatorias: uso o no de filtro en vena cava (ML, 2007), embolización o no del tumor (Craven, 1991); intraoperatorias: necesidad de cavotomía o cavectomía, de movilización hepática, extracción del trombo, clampaje aórtico, bypass circulatorio; y postoperatorias: necesidad o no de UCI o tipo de anticoagulación. Generalmente, la elección del manejo quirúrgico va a depender del nivel del trombo tumoral, por lo que es fundamental una adecuada planificación prequirúrgica. La organización, diagnóstico y tratamiento de estos casos es muy compleja y, aunque debe ser dirigida por el urólogo, resulta imprescindible la colaboración interdisciplinaria con radiólogos y cirujanos generales, vasculares y cardíacos en los niveles II, III y IV.

Hasta ahora, dicha planificación se basa exclusivamente en la revisión por parte del equipo multidisciplinar implicado de las mejores imágenes disponibles: Tomografía Computarizada (TC), Resonancia Magnética (RM), ecocardiografía, flebografía, etc., lo que hace que generalmente se llegue al momento de la cirugía con un nivel de incertidumbre elevado, que sólo puede suplirse con la experiencia y habilidad del equipo quirúrgico. Además, la morbimortalidad de esta cirugía es elevada, y la curva de aprendizaje prolongada, siendo por tanto esencial una adecuada planificación prequirúrgica. En un artículo publicado en 2015 por Psutka et al (Psutka, Clinical and radiographic predictors of the need for inferior vena cava resection during nephrectomy for patients with renal cell carcinoma and caval tumor thrombus, 2015), se proponen una serie de predictores clínicos y radiológicos de la necesidad de cavotomía o cavectomía en pacientes con CCR TTV. Este modelo se probó en 172 pacientes y aunque continúa pendiente de validación externa, probablemente sea hasta ahora uno de los mejores modelos disponibles para planificar la cirugía con las variables clínicas y radiológicas disponibles. Como ocurre con otras patologías poco prevalentes y que precisan un abordaje multidisciplinar, en

España, el manejo del CCR TTV se concentra en centros de excelencia con personal muy cualificado, avalados por la acreditación CSUR (Centros, Servicios y Unidades de Referencia del Sistema Nacional de Salud) del ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad del gobierno de España, entre los que se encuentra la Unidad de Gestión Clínica de Urología-Nefrología del Hospital Universitario Virgen del Rocío (HUVR) y el Servicio de Urología del Hospital Universitario Ramón y Cajal (HURC). Los requisitos para ser CSUR en esta patología son: disponer de un equipo multidisciplinar y tratar de media 5 casos anuales de CCR TTV. La escasez de casos y la complejidad de los mismos hace que sea difícil adquirir una adecuada destreza quirúrgica, y que sea preciso optimizar al máximo la planificación quirúrgica.

#### Aplicación de los biomodelos 3D en medicina

Las técnicas de prototipado rápido tienen como objetivo obtener de manera rápida y exacta una réplica tridimensional (3D) de diseños generados mediante aplicaciones CAD (Computer Aided Design). Los biomodelos así obtenidos aplicados a la medicina, permiten utilizar la información recogida a partir de las imágenes radiológicas del paciente (fundamentalmente TC y RM) e integradas para crear una reconstrucción tridimensional virtual, que permita generar réplicas en materiales plásticos de las estructuras anatómicas del paciente. Esto permite a los clínicos tener en una sola imagen tridimensional la información aportada por diferentes pruebas de imagen, además de una experiencia táctil y visual que ayuda a una mejor comprensión de la anatomía y puede facilitar la planificación quirúrgica, la comunicación con el paciente y el entrenamiento quirúrgico. Además, la impresión mediante prototipado rápido permite tener modelos 3D impresos en < 24 horas, fácilmente reproducibles y a bajo coste (15-180 € en función del material), lo cual permite una exportación rápida a otros centros si se precisa. Encontramos antecedentes de esta experiencia, tanto en la literatura como en nuestro centro, en otras áreas como: 1) cirugía maxilofacial (Farré-Guasch, y otros, 2015) (Infante Cossio, Gacto Sanchez, Gomez Cia, & Gomez Ciriza, 2012); 2) ortopedia (Frame & Huntley, 2012);

3) cirugía cardiovascular (Valverde, Gomez, & Coserria, 3D printed models for planning endovascular stenting in transverse aortic arch hypoplasia, 2015) (Valverde, Impresión tridimensional de modelos cardíacos: aplicaciones en el campo de la educación médica, la cirugía cardíaca y el intervencionismo estructural, 2017) (Valverde, Gomez, & Gonzalez, Three-dimensional patient specific cardiac model for surgical planning in Nikaidoh procedure, 2015) (Suárez Mejías, G, & I, 2015) (Gomez Ciriza, Hussain, & Gomez Cia, 2015), donde se ha demostrado que su utilización optimiza el tratamiento disminuyendo el tiempo quirúrgico y aumentando la precisión. Consideramos que la fabricación de biomodelos de los órganos y tejidos en pacientes con cáncer renal con afectación vascular, a partir de la información contenida en el TC y otras pruebas de imagen, resultaría muy útil para la planificación quirúrgica, dado que simulan fidedignamente la anatomía y la patología únicas de cada caso, favoreciendo una cirugía personalizada, tal como el equipo investigador ha demostrado en otras áreas (Infante Cossio, Gacto Sanchez, Gomez Cia, & Gomez Ciriza, 2012) (Valverde, Gomez, & Coserria, 3D printed models for planning endovascular stenting in transverse aortic arch hypoplasia, 2015) (Valverde, Impresión tridimensional de modelos cardíacos: aplicaciones en el campo de la educación médica, la cirugía cardíaca y el intervencionismo estructural, 2017) (Valverde, Gomez, & Gonzalez, Three-dimensional patient specific cardiac model for surgical planning in Nikaidoh procedure, 2015) (Suárez Mejías, G, & I, 2015) (Gomez Ciriza, Hussain, & Gomez Cia, 2015) (Valverde & Gomez Ciriza, Three-dimensional printed models for surgical planning of complex congenital heart defects: an international multicentre study, 2017).

Sin embargo, el uso de esta tecnología en urología es todavía muy limitado. En 2017, Rifat et al (Rifat & Rifat, 2017) realizan una revisión bibliográfica donde analizan 50 artículos que incluyen el uso de modelos de impresión 3D en urología, y los dividen en 4 aplicaciones fundamentales: planificación quirúrgica (10 artículos), trasplante renal, pruebas farmacológicas y educación para el paciente. Dentro de la planificación quirúrgica destaca su

aplicación para nefrectomía parcial, trasplante renal de donante vivo y nefrolitotomía percutánea. En todos estos casos, el uso de un modelo en 3D permitía una simulación previa a la cirugía que servía como planificación y entrenamiento, tanto a urólogos como a residentes, con la intención de obtener un mejor resultado quirúrgico (Rifat & Rifat, 2017). Michael Maddox et al (Maddox, y otros, 2018) fabricaron 7 modelos de cáncer renal en material flexible usando una impresora Multijet sobre los que fueron capaces de simular la intervención quirúrgica. Zhang et al (Zhang, y otros, 2016) imprimieron 10 modelos de cáncer renal en un material termoplástico que pintaron manualmente y usaron para planificación quirúrgica. Wake et al (Wake, y otros, 2017) fabricaron 10 modelos de cáncer renal en material flexible pero sus características físicas no permitieron la simulación real de la cirugía. Por último, en una revisión sistemática de 2018, Manning et al (Manning, y otros, 2018) incluyeron 35 publicaciones de la aplicación 3D en urología y llamaron la atención sobre la necesidad de reducir costes para que facilitar su incorporación en la práctica clínica diaria y expandir su uso.

Como vemos, hasta ahora la mayoría de los esfuerzos en relación con la impresión 3D y la planificación quirúrgica en urología se han centrado en encontrar nuevas aplicaciones, dejando a un lado el diseño de estudios prospectivos dirigidos a demostrar si el uso de esta nueva tecnología efectivamente supone un cambio real en la cirugía. Por ello, decidimos diseñar un ensayo clínico randomizado multicéntrico (NCT03738488) para determinar la eficacia y eficiencia de la planificación quirúrgica con modelos 3D en pacientes con CCR y TTV en comparación con el TC (ANEXO 1: ACUERDO DE COLABORACIÓN). Disponer de un biomodelo-3D obtenido a partir de las pruebas de imagen (TC o RNM) en pacientes con CCR y TTV permitiría realizar una simulación quirúrgica antes de la cirugía real, enfrentándonos a una réplica del paciente sobre la que tendríamos que realizar la cirugía para así anticiparnos a posibles complicaciones, lo cual podría ayudar a: hacer de la cirugía real un acto más predecible, eficaz y eficiente. Además, podría ayudar a mejorar la comunicación con el paciente, servir como modelo de enseñanza para residentes y como

modelo de entrenamiento para urólogos experimentados acortando y mejorando la curva de aprendizaje.

### Nuestra experiencia

La unidad de Urología y Nefrología del HUVR y el Servicio de Urología del HURC, así como los servicios de Radiología correspondientes, tienen amplia experiencia en el diagnóstico y tratamiento quirúrgico del CCR con TTV desde hace más de 20 años y con más de 150 cirugías practicadas globalmente. Además, esta visión integral de la patología oncológica renal ha dado lugar a la creación de una consulta específica de cáncer renal avanzado donde se lleva a cabo el abordaje integral de esta patología desde el punto de vista de tratamiento sistémico y quirúrgico, lo cual ha dado lugar a la comunicación y publicación de numerosos trabajos científicos (Rodríguez Cabello, 2013) (Quicios Dorado & Allona Almagro, 2007) (Hevia, 2016) (García Ortells, 2005) (Congregado Ruiz, 2014) (García Ramos, 2014) (Parra López & Medina López, 2015).

Por otra parte, nuestro centro, tiene amplia experiencia en el modelado tridimensional de la imagen, de hecho, participó activamente en el desarrollo de un software patentado para la segmentación de imágenes, VirSSPA (Suárez Mejías, G, & I, 2015). Además, la unidad FabLAB del IBIS, tiene amplia experiencia en la impresión 3D en diferentes ámbitos, como la cirugía maxilofacial (Infante Cossio, Gacto Sanchez, Gomez Cia, & Gomez Ciriza, 2012) o cardiovascular (Valverde, Gomez, & Coserria, 3D printed models for planning endovascular stenting in transverse aortic arch hypoplasia, 2015) (Valverde, Impresión tridimensional de modelos cardíacos: aplicaciones en el campo de la educación médica, la cirugía cardíaca y el intervencionismo estructural, 2017) (Valverde, Gomez, & Gonzalez, Three-dimensional patient specific cardiac model for surgical planning in Nikaidoh procedure, 2015) (Suárez Mejías, G, & I, 2015) (Gomez Ciriza, Hussain, & Gomez Cia, 2015) (Valverde & Gomez Ciriza, Three-dimensional printed models for surgical planning of complex congenital heart defects: an international multicentre study, 2017).

Recientemente se ha incorporado a éstas la urología con modelos 3D para planificación quirúrgica en CCR y TTV, para lo cual se ha diseñado el Ensayo Clínico que presentamos (NCT03738488), del que ya se ha comunicado la fase I en el Congreso Europeo de Urología (EAU) (Rivero Belenchon, y otros, 2019). Con este proyecto esperamos generar una evidencia científica suficiente que valide mediante un estudio riguroso si la incorporación de los modelos fabricados mediante impresión 3D proporciona una mayor efectividad en el proceso quirúrgico de pacientes con cáncer renal con invasión vascular.

## BIBLIOGRAFÍA

- Congregado Ruiz, C. (2014). Treatment with antiangiogenic advanced renal cancer: Are there differences between urologist and medical oncologist? *European Urology Supplements*, 13(5), 160.
- Craven, W. (1991). Planned delayed nephrectomy after ethanol embolization renal carcinoma. *J Urol*, 146(704-8).
- Farré-Guasch, E., Wolff, J., Helder, M., Schulten, E., Forouzanfar, T., & Klein-Nulend, J. (2015). Application of additive manufacturing in oral and maxillofacial surgery. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 73(12), 2408-18.
- Frame, M., & Huntley, J. (2012). Rapid prototyping in orthopaedic surgery: a user's guide. *Scientific World Journal*, 838575.
- Garcia Ortells, D. (2005). Estrategia quirúrgica en el carcinoma de células renales con extensión a la circulación venosa. *Actas Urol Esp*, 29(5), 448-56.
- Garcia Ramos, J. (2014). Complete remission of methastatic renal carcinoma in patients treated with tirosin kinase inhibitors. A multi institutional based study. *Eur Ur Sup*, 13(5), 160-1.
- Gomez Ciriza, G., Hussain, T., & Gomez Cia, T. (2015). Potential of 3D-printed models in planning structural interventional procedures. *Interv Cardiol*, 7, 343-50.
- Haddad, A., Wood, C., Abel, E., Krabbe, L., Darwish, O., & Thompson, R. (2014). Oncologic outcomes following surgical resection of renal cell

- carcinoma with inferior vena cava thrombus extending above the hepatic veins: a contemporary multicenter cohort. *J Urol*, 192(4), 1050-6.
- Hevia, V. (2016). Surgical technique for the treatment of renal cell carcinoma with inferior renal cava tumor thrombus: tips, tricks and oncological results. *Springer plus*, 5, 132.
- Infante Cossio, P., Gacto Sanchez, P., Gomez Cia, T., & Gomez Ciriza, G. (2012). Stereolithographic cutting guide for fibula osteotomy. *Oral Surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology*, 113(6), 712-3.
- Maddox, M., Feibus, A., Liu, J., Wang, J., Thomas, R., & Silberstein, J. (2018). 3D printed soft tissue physical models of renal malignancies for individualised surgical simulation: a feasibility study. *Journal of Robotic Surgery*, 12(1), 27-33.
- Manning, T., O'Brien, J., Christidis, D., Perera, M., Coles-Black, J., & Chuen, J. (2018). Three dimensional models in uro-oncology: a future built with additive fabrication. *W J Urol*, 36(4), 557-63.
- ML, B. (2007). Results of inferior vena caval interruption by greenfield filter, ligation or resection during radical nephrectomy and tumor thrombectomy. *J Urol*, 178(440-5).
- Parra López, L., & Medina López, R. (2015). Cancer renal con trombo en cava: Experiencia multidisciplinar en nuestro centro. Resultados a corto plazo. *Congreso Nacional Urologia*.
- Pouliot, F., Shuch, B., Larochelle, J., Pantuck, A., & Belldegrun, A. (2010). Contemporary management of renal tumors with venous tumor thrombus. *J Urol*, 184(3), 833-41.
- Psutka, S. (2015). Clinical and radiographic predictors of the need for inferior vena cava resection during nephrectomy for patients with renal cell carcinoma and caval tumor thrombus. *BJU international*.
- Psutka, S., & Leibovich, B. (2015). Management of inferior vena cava tumor thrombus in locally advanced renal cell carcinoma. *Therapeutic advances in urology*, 7(4), 216-229.

- Quicios Dorado, C., & Allona Almagro, A. (2007). Tumor Renal derecho con trombo en cava. *Actas Urol Esp*, 31(1), 67.
- Reese, A., Whitson, J., & Meng, M. (2013). Natural history of untreated renal cell carcinoma with venous tumor thrombus. *Urol Oncol*, 31(7), 1305-9.
- Rifat, U., & Rifat, M. (2017). 3D printing in Urology, the current position and the future: Review Article. *J Urol Ren Dis*, 10, 1-7.
- Rivero Belenchon, I., Congregado Ruiz, C., Gomez Dos Santos, V., Galvez, C., Gonzalez Gordaliza, C., Gomez, G., . . . Medina Lopez, R. (2019). Obtaining a personalised 3D model of Renal Cell Cancer with Venous Extension to aid in Surgical planning and simulation. *Eur Urol Suppl*, 18(1), e1752.
- Rodriguez Cabello, M. (2013). Factores pronósticos del carcinoma renal con afectación de trombo en cava. *XXVIII Congreso Nacional de Urología*. Granada.
- Siegel, R., Miller, K., & Jemal, A. (2018). Cancer Statistics. *CA Cancer J Clin*, 68, 7-30.
- Suárez Mejías, C., G, G. C., & I, V. (2015). New technologies applied to surgical processes: Virtual reality and rapid prototyping. *Stud Heal Technol Inf*, 210, 669-71.
- Valverde, I. (2017). Impresión tridimensional de modelos cardíacos: aplicaciones en el campo de la educación médica, la cirugía cardíaca y el intervencionismo estructural. *Rev Esp Cardiol*, 70(4), 282-91.
- Valverde, I., & Gomez Ciriza, G. (2017). Three-dimensional printed models for surgical planning of complex congenital heart defects: an international multicentre study. *EU J Of Cardio-Thoracic Sur*, 52(6), 1139-48.
- Valverde, I., Gomez, G., & Coserria, J. (2015). 3D printed models for planning endovascular stenting in transverse aortic arch hypoplasia. *Catheter Cardiovasc Interv*, 85, 1006-12.

Valverde, I., Gomez, G., & Gonzalez, A. (2015). Three-dimensional patient specific cardiac model for surgical planning in Nikaidoh procedure. *Cardiol Young*, 25(698-704).

Wake, N., Rude, T., Kang, S., Stifelman, M., Borin, J., Sodickson, D., & Chandarana, H. (2017). 3D printed renal cancer models derived from MRI daa: application in pre-surgical planning. *Abdominal Radiology*, 42(5), 1501-9.

Zhang, Y., Ge, H., Li, N., Yu, C., Guo, H., Jin, S., & Na, Y. (2016). Evaluation of three dimensional printing for laparoscopic partial nephrectomy of renal tumors: a preliminary report. *World Journal of Urology*, 34(4), 533-7.

## OBJETIVOS

Objetivo principal:

- Determinar si en pacientes con CCR y TTV la planificación quirúrgica basada en pruebas de imagen y un modelo 3D es factible y, si en comparación con la planificación quirúrgica basada en pruebas de imagen, permite realizar una cirugía más: (1) segura (menor morbimortalidad según escala de Clavien-Dindo); (2) predecible (mayor porcentaje de aciertos en la planificación quirúrgica respecto al acto quirúrgico en términos de: preparación prequirúrgica, tipo de cirugía, recursos materiales y humanos necesarios en quirófano, necesidades postquirúrgicas del paciente); (3) eficaz (mejores resultados y tiempos quirúrgicos); y (4) eficiente (menos costes).

Objetivos secundarios:

- Determinar si la simulación quirúrgica sobre modelos 3D en CCR TTV sirve como modelo de entrenamiento a urólogos experimentados y ayuda a acortar la curva de aprendizaje.
- Determinar si el uso de biomodelos 3D de CCR con TTV en la entrevista médico-paciente ayuda a una mejor comunicación médico-paciente, y valorar el nivel de satisfacción de pacientes y urólogos con el modelo 3D.

- Analizar el coste-efectividad de la planificación quirúrgica basada en pruebas de imagen + impresión 3D vs planificación quirúrgica basada en pruebas de imagen.

## HIPÓTESIS

- Hipótesis nula: La planificación quirúrgica en CCR con TTV basada en pruebas de imagen y modelo 3D no es factible y hace que la cirugía sea IGUAL de segura, predecible, eficaz y eficiente que una planificación quirúrgica basada en pruebas de imagen.
- Hipótesis alternativa: La planificación quirúrgica en CCR con TTV basada en pruebas de imagen y modelo 3D es factible y hace que la cirugía sea MÁS segura, predecible, eficaz y eficiente que una planificación quirúrgica basada en pruebas de imagen.

En relación a los objetivos secundarios, las hipótesis alternativas planteadas son:

- Hipótesis alternativa: la simulación quirúrgica sobre modelos 3D en CCR TTV acorta la curva de aprendizaje.
- Hipótesis alternativa: la simulación quirúrgica sobre modelos 3D en CCR TTV mejora la comunicación médico-paciente y aumenta el nivel de satisfacción de pacientes y urólogos.
- Hipótesis alternativa: en el análisis coste-efectividad se obtiene una mejoría de los resultados quirúrgicos con menos costes en la cirugía tras simulación sobre modelos 3D vs pruebas de imagen.

## METODOLOGÍA

### Ámbito de estudio

**Población diana:** Pacientes con CCR y TTV.

**Población de estudio:** Pacientes diagnosticados de CCR y TTV con indicación de cirugía entre enero de 2019 y diciembre de 2021 en HUVR y HURC.

### Periodo de estudio

El reclutamiento tendrá una duración de 3 años (2019 – 2021). Posteriormente, en 2022, tendrá lugar el análisis y difusión de resultados.

### Tipo de estudio

**Ensayo clínico, controlado, aleatorizado, multicéntrico, paralelo y no ciego** para determinar factibilidad, seguridad, predictibilidad, eficacia y eficiencia de una planificación quirúrgica basada en pruebas de imagen y un modelo 3D vs una planificación quirúrgica exclusivamente con pruebas de imagen sobre una cohorte de pacientes diagnosticados de CCR y TTV a partir del 2019 en el HUVR o en el HURC (nº de Registro en Clinical Trials **NCT03738488**) (ANEXO 1: ACUERDO DE COLABORACIÓN).

### Criterios de inclusión y exclusión

#### **Criterios de inclusión:**

- Hombres y mujeres, de cualquier raza con edad mayor de 18 años o autorización de madre/padre/tutor.
- Pacientes diagnosticados de CCR y TTV en HUVR o HURC entre los años 2019 y 2021.

#### **Criterios de exclusión:**

- No firma del Consentimiento Informado o imposibilidad de cumplimiento del seguimiento.
- Pacientes con CCR y TTV a los que no se les haya planteado intervención quirúrgica.
- Imposibilidad de acceso a las pruebas de imagen.

### Selección de la muestra

La selección de la muestra seguirá un **muestreo probabilístico** mediante **aleatorización simple** de individuos que cumplan todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión durante el período de reclutamiento.

### Proceso de aleatorización

El total de pacientes se asignará de forma **aleatoria simple** a los dos brazos de intervención en proporción **1:1**. Se utilizará el programa Epidat 4.2 desarrollado por el Servicio de Epidemiología de la Dirección Xeral de Saúde Pública da Consellería de Sanidade (Xunta de Galicia) con el apoyo de la Organización Panamericana de la Salud (OPS-OMS) y la Universidad CES de Colombia.

### Variables

#### **Variables sociodemográficas:**

- Sexo: Hombre / Mujer
- Edad: años
- Peso: Kg
- Altura: m
- IMC (Índice de masa corporal): Kg/m<sup>2</sup>
- Clasificación IMC de la OMS (Organización mundial de la salud):  
Infrapeso: <18,5 Kg/m<sup>2</sup>; Normopeso: 18,5-24,9 Kg/m<sup>2</sup>; Sobrepeso: 25-29,9 Kg/m<sup>2</sup>; Obesidad I: 30-34,9 Kg/m<sup>2</sup>; Obesidad II: 35-39,9 Kg/m<sup>2</sup>; Obesidad III: >40 Kg/m<sup>2</sup>

#### **Variables clínicas relacionadas con el cáncer renal y trombo tumoral:**

- Nivel del trombo tumoral (I-IV): I: renal; II: infrahepático; III: retrohepático/suprahepático; IV: aurícula
- Diámetros (mm)
  - Cráneo-caudal/antero-posterior máximo trombo
  - Antero-posterior/transversal máximo vena cava en ostium de vena renal
  - Antero-posterior/cráneo caudal máximo de vena renal a nivel de su ostium

#### **Variables clínicas relacionadas con la cirugía:**

- Tipo de trombectomía (cavotomía / cavectomía)
- Tipo de reconstrucción vascular necesaria (Parche / Injerto / Nada)
- Clampaje del riñón contralateral / hígado (Sí / No)
- Evento tromboembolismo pulmonar (Sí / No)

- Uso de material sellante o hemostático en la cirugía (Sí / No)
- Necesidad de cirujano general/vascular/cardíaco (Sí / No)
- Tiempo de isquemia caliente del riñón contralateral / hígado (min)
- Número de concentrados de hematíes transfundidos en quirófano/ingreso
- Tiempo de cirugía (min)
- Tiempo de clampaje vascular (min)

#### **Variables clínicas relacionadas con el postoperatorio (PO):**

- Necesidad de estancia en UCI (Sí / No)
- Fracaso renal agudo (FRA) en los primeros 10 días según clasificación de AKIN (I/II/III).
- Disfunción hepática aguda: Elevación de transaminasas por encima de las basales durante el 1º mes PO (Sí / No).
- Márgenes quirúrgicos libres (Sí / No)
- Complicaciones postquirúrgicas según clasificación de Clavien - Dindo (I-V).
- Tiempo de estancia en UCI/planta (días)

#### **Curva de aprendizaje**

- Tiempo quirúrgico (minutos)
- Tiempo de estancia hospitalaria (días)

#### **Satisfacción de los pacientes / urólogos**

- Cuestionario de satisfacción del paciente: cuestionario publicado DOI 10.1007/s00345-015-1632-2
- Cuestionario de satisfacción del urólogo publicado <https://doi.org/10.1007/s00345-017-2126-1>

#### **Variables relacionadas con el coste (€)**

- Costes de la planificación quirúrgica: impresión 3D / imagen
- Costes derivados de procedimientos prequirúrgicos: embolización / filtro en cava
- Costes derivados de la cirugía: tiempo quirúrgico, recursos humanos y materiales

- Costes derivados del postoperatorio: estancia hospitalaria y complicaciones

### Descripción de la intervención

Tabla I. Descripción de la intervención

Brazos de estudio	Intervenciones asignadas
<b>Experimental:</b> <b>Impresión 3D + imágenes</b> Planificación quirúrgica por 3 urólogos con la combinación de la impresión 3D y las pruebas de imagen disponibles	<b>Experimental: Impresión 3D + imágenes</b> Planificación quirúrgica por 3 urólogos con pruebas de imagen y practicando la cirugía sobre el modelo impreso 3D (siguiendo ANEXO 2: GUÍA QUIRÚRGICA): <ul style="list-style-type: none"> <li>• Predicción de intervenciones prequirúrgicas necesarias</li> <li>• Predicción de tipo de cirugía</li> <li>• Predicción de complicaciones</li> <li>• Predicción de recursos materiales necesarios</li> <li>• Predicción de recursos humanos necesarios</li> </ul>
<b>Control: Imágenes</b> Planificación quirúrgica por 3 urólogos con pruebas de imagen	<b>Control: Imágenes</b> Planificación quirúrgica por 3 urólogos revisando las pruebas de imagen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Predicción de intervenciones prequirúrgicas necesarias</li> <li>• Predicción de tipo de cirugía</li> <li>• Predicción de complicaciones</li> <li>• Predicción de recursos materiales necesarios</li> <li>• Predicción de recursos humanos necesarios</li> </ul>

La planificación quirúrgica la harán 3 urólogos y en caso de discrepancias, para cada ítem se elegirá para la comparación la decisión que apoyen la mayoría de urólogos.

Descripción de las intervenciones (ver Tabla I. Descripción de la intervención e Ilustración 1. Esquema de intervención):

#### **Brazo Experimental (impresión 3D + pruebas de imagen):**

### PRE-CIRUGÍA:

- Impresión del modelo 3D:
  - Obtención de las pruebas de imagen (radiólogos): al menos un TC trifásico y cualquier otra imagen que pueda ser útil, como una RNM, una flebografía o una ecografía
  - Segmentación (radiólogos): con los programas VirSSPA y/o ITK-Snap se realiza la reconstrucción tridimensional virtual.
  - Modelado de la imagen 3D (ingeniero): Con el Software Meshmixer se hace el modelado y edición de la imagen 3D
  - Impresión del modelo 3D (ingeniero): Con la impresora de prototipado rápido BQ Witbox que imprime mediante modelado de deposición fundida (FDM), se imprime el modelo en poliuretano flexible.
- 3 urólogos de forma independiente realizan una planificación quirúrgica con las pruebas de imagen y el modelo impreso en 3D.
  - Revisión meticulosa de las pruebas de imagen.
  - Simulación de la cirugía sobre el modelo 3D siguiendo la guía quirúrgica (ANEXO 2: GUÍA QUIRÚRGICA).
- Los 3 urólogos de forma independiente realizan la cumplimentación de la hoja de recogida de datos (HRD) (ANEXO 3: HOJA DE RECOGIDA DE DATOS), en los apartados “Precisión” y “predictibilidad”.

CIRUGÍA: Los mismos urólogos que hicieron la planificación quirúrgica realizan la cirugía (nefrectomía con trombectomía). Durante el procedimiento se tomarán fotos del campo quirúrgico y de la pieza, se tomarán las medidas anatómicas de estudio y se medirán los tiempos quirúrgicos para rellenar los apartados “precisión”, “predictibilidad” y parte de “eficacia” de la HRD (ANEXO 3: HOJA DE RECOGIDA DE DATOS)

POST-CIRUGÍA: Los mismos urólogos seguirán al paciente en el postoperatorio y rellenarán el resto del apartado “eficacia” y el apartado “eficiencia” de la HRD (ANEXO 3: HOJA DE RECOGIDA DE DATOS).

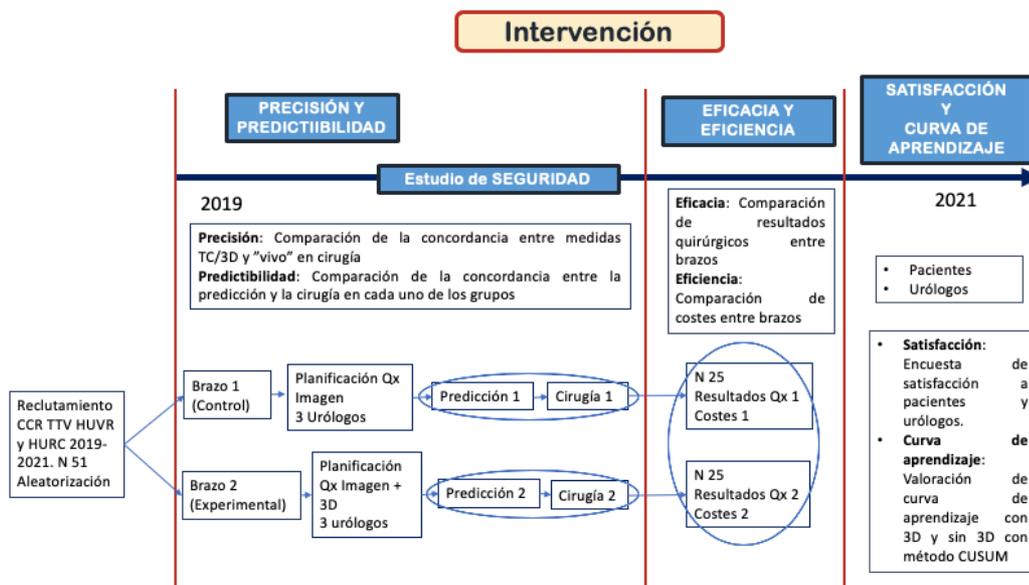


Ilustración 1. Esquema de intervención

### **Brazo Control (Pruebas de imagen):**

#### **PRE-CIRUGÍA:**

- Obtención de las pruebas de imagen (radiólogos): al menos un TC trifásico y cualquier otra imagen que pueda ser útil, como una RNM, una flebografía o una ecografía
- 3 urólogos de forma independiente realizan una planificación quirúrgica con las pruebas de imagen disponibles.
- Revisión meticulosa de las pruebas de imagen
- Los 3 urólogos de forma independiente realizan la cumplimentación de la hoja de recogida de datos (HRD) (ANEXO 3: HOJA DE RECOGIDA DE DATOS), en los apartados "Precisión" y "predictibilidad".

**CIRUGÍA:** Los mismos urólogos que hicieron la planificación quirúrgica realizan la cirugía (nefrectomía con trombectomía). Durante el procedimiento se tomarán fotos del campo quirúrgico y de la pieza, se tomarán ciertas medidas anatómicas y se medirán los tiempos quirúrgicos para rellenar los apartados "precisión", "predictibilidad" y parte de "eficacia" de la HRD (ANEXO 3: HOJA DE RECOGIDA DE DATOS)

POST-CIRUGÍA: Los mismos urólogos seguirán al paciente en el postoperatorio y rellenarán el resto del apartado “eficacia” y el apartado “eficiencia” de la HRD (ANEXO 3: HOJA DE RECOGIDA DE DATOS)

### Mediciones de resultados

#### Medida de resultado primario:

**Factibilidad:** Grado de concordancia entre el TC y el modelo 3D: 1) Identificando todas las estructuras anatómicas en el modelo 3D; 2) Comparando las medidas anatómicas en el TC y el 3D.

**Seguridad:** Morbimortalidad según escala de Clavien en la cirugía planificada con impresión 3D vs la planificada solo con pruebas de imagen.

**Predictibilidad:** Grado de predictibilidad de la planificación quirúrgica con 3D e imágenes vs imágenes en términos de 1) Intervenciones prequirúrgicas (embolización / filtro en cava); 2) Intervención quirúrgica (cavectomía / cavotomía; reconstrucción vascular; clampaje riñón contralateral / hígado); 3) Complicaciones (Clavien I-IV); 4) Recursos humanos (cirujanos de otras especialidades); 5) Recursos materiales (parche, material hemostático, concentrados de hematíes). Las predicciones se compararán con la realidad de la cirugía (Gold Standard).

**Eficacia:** Evaluación de los resultados quirúrgicos en términos de 1) Transfusiones sanguíneas; 2) Complicaciones (Clavien); 3) Márgenes quirúrgicos libres; 4) Tiempos quirúrgico y vascular; 5) Días de estancia hospitalaria y UCI. Se compararán los resultados quirúrgicos de cirugías practicadas tras planificación con 3D vs planificadas con imágenes.

#### Medidas de resultados secundarios:

**Curva de aprendizaje:** Compararemos la curva de aprendizaje del cirujano que comienza su entrenamiento practicando en un modelo 3D y el de un cirujano que hizo la curva de aprendizaje sin entrenamiento en el modelo 3D mediante el método CUSUM usando como variables de medida tiempo quirúrgico y tiempo de estancia hospitalaria.

**Nivel de satisfacción y comunicación médico-paciente.** Los pacientes recibirán en la consulta un cuestionario tras la explicación de la cirugía con el modelo 3D o imagen (DOI 10.1007/s00345-015-1632-2). Los urólogos

recibirán otro cuestionario (<https://doi.org/10.1007/s00345-017-2126-1>) para valorar su grado de satisfacción.

**Eficiencia:** Análisis de costo-efectividad, comparando el coste de la cirugía con planificación 3D vs imagen, incluyendo: 1) Costes de la planificación quirúrgica (pruebas de imagen ± impresión 3D); 2) Procedimientos prequirúrgicos (embolización / filtro en cava); 3) Cirugía (tiempo quirúrgico, recursos humanos y materiales); 4) Postoperatorio (estancia y complicaciones).

#### Justificación del tamaño muestral

Según los objetivos planteados, se elegirá la mayor de las muestras mínimas necesarias para detectar diferencias significativas entre las intervenciones. Para detectar diferencias significativas en el porcentaje de aciertos en predictibilidad entre las dos intervenciones realizadas, suponiendo un porcentaje en el grupo de intervención del 90% y en el grupo control del 70%, con una seguridad del 95% y una potencia estadística del 80%, asumiendo un 5% de pérdidas es necesario estudiar 51 pacientes en cada grupo.

#### Estrategia de búsqueda bibliográfica

Se realizó una revisión sistemática de la bibliografía disponible entre los años 1990 y 2019 en dos bases de datos. Se incluyeron revisiones sistemáticas, ensayos clínicos aleatorizados, estudios de cohortes, estudios de casos y controles, series de casos y casos. Se seleccionaron los trabajos escritos en inglés o español.

Búsqueda bibliográfica (ver Ilustración 2. Estrategia búsqueda bibliográfica y Tabla II. Resultado búsqueda bibliográfica).

En primer lugar, se llevó a cabo una búsqueda en bases de datos especializadas en RS. Usamos dos estrategias de búsqueda: 1) "Ti (RCC OR renal cancer OR kidney cancer) AND Ti (Tumor thrombus OR venous thrombosis OR Cava Vein thrombus)"; 2) "Ti (3D impression OR 3D printing OR three-dimensional printing)" AND "Ti (Urology OR medicine)".

#### **Estrategia 1:**

- Medline. Limits: systematic review; Full text; Title; 1990-2019; English and Spanish. N° de resultados: 56
- Pubmed. Limits: systematic review; Full text; Title / Abstract; 1990-2019; English and Spanish. N° de resultados: 53

### Estrategia 2:

- Medline. Limits: systematic review; Full text; Title; 1990-2019; English and Spanish. N° de resultados: 160
- Pubmed. Limits: systematic review; Full text; Title / Abstract; 1990-2019; English and Spanish. N° de resultados: 155

Posteriormente, buscamos artículos originales con las mismas estrategias.

### Estrategia 1:

- Medline. Limits: 1990-2019; English and Spanish; Publicaciones académicas; Title; Full text. N° de resultados: 453
- Pubmed. Limits: 1990-2019; English and Spanish; Full text; Title / Abstract. N° de resultados: 419

### Estrategia 2:

- Medline. Limits: 1990-2019; English and Spanish; Title; Full text; publicaciones académicas. N° de resultados: 156
- Pubmed. Limits: 1990-2019; English and Spanish; Full text; Title / Abstract. N° de resultados: 446

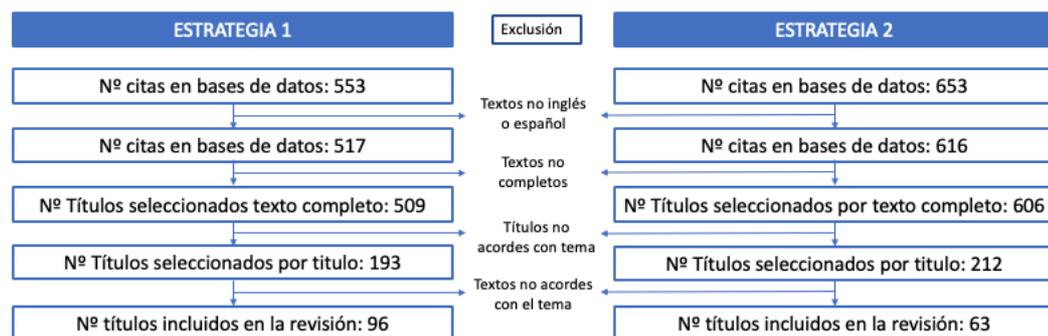


Ilustración 2. Estrategia búsqueda bibliográfica

### Eliminación de duplicados

Los resultados obtenidos en estas bases de datos han sido descargados en el gestor de referencias bibliográficas Mendeley, con el fin de eliminar los duplicados. El total de resultados fue 1663.

Tabla II. Resultado búsqueda bibliográfica

	Estrategia 1: (CCR TTV)	Estrategia 2: 3D
<b>Revisiones sistemáticas</b>		
Medline	56	160
Pubmed	53	155
<b>Artículos originales</b>		
Medline	453	156
Pubmed	419	446
<b>Total incluidos</b>	<b>96</b>	<b>63</b>

### Recogida y análisis de datos

Los datos se recogerán en la HRD (ANEXO 3: HOJA DE RECOGIDA DE DATOS) antes, durante y tras la intervención quirúrgica.

Se realizará un análisis descriptivo de las variables recogidas en el estudio. Las variables cualitativas se describirán mediante frecuencias absolutas y relativas. Las variables cuantitativas con medidas de centralización (media y mediana), medidas de dispersión (desviación típica, valor máximo y mínimo) y medidas de posición (cuartiles). Se determinará la posible asociación entre variables cualitativas con el test Chi-cuadrado o el test exacto de Fisher. Para la comparación de valores medios según el tipo de intervención, se utilizarán pruebas paramétricas (T-Student) o no-paramétricas (U de Mann-Whitney) en el caso de que las variables no sigan una distribución normal (prueba de Kolmogorov-Smirnov o pruebas gráficas). Las correlaciones entre las mediciones cuantitativas se determinarán mediante el coeficiente de correlación Rho de Spearman o Pearson según proceda. Para determinar el grado de concordancia entre el TC, los modelos 3D y el órgano “vivo” según las estructuras anatómicas y características quirúrgicas se utilizará el coeficiente Kappa y el coeficiente de correlación intraclase (CCI).

Se implementarán modelos de regresión multivariados según la variable respuesta considerada para ajustar la eficacia de la intervención según posibles factores de confusión, así como para determinar qué otras variables se asocian con cada uno de los resultados. Finalmente se determinará la relevancia clínica de la planificación quirúrgica basada en pruebas de imagen y modelo 3D mediante el cálculo del riesgo relativo

(RR), la reducción del riesgo relativo (RRR), la reducción absoluta del riesgo (RAR) y el número de pacientes necesarios a tratar (NNT). Todas estas medidas se presentarán con su intervalo de confianza al 95%.

El análisis estadístico se realizará con los programas SPSS versión 22.0 (IBM SPSS Statistics.), R versión 3.5.3. (The R Project for Statistical Computing) y EPIDAT versión 4.2

### Registro de pacientes

Se realizará un registro de selección e inclusión. Los investigadores principales tendrán un listado de todos los pacientes considerados para su participación en el estudio y que hayan firmado el consentimiento informado (CI). El motivo de exclusión de un paciente del estudio se especificará para cada caso particular. A los pacientes seleccionados se les asignará un número de forma individual comenzando por el 01 y continuando de forma correlativa. El paciente tendrá derecho a abandonar el estudio en cualquier momento y por cualquier causa, registrándose éstas en el cuaderno de recogida de datos (CRD). Serán causas claras de abandono: 1) Retirada del CI; Decisión del médico por enfermedad que, a juicio del investigador, pudiera interferir con la realización del estudio o mermar su seguridad. Los pacientes retirados no serán sustituidos ni volverán a ser incluidos.

### Limitaciones del estudio

Errores sistemáticos (sesgos): Validez interna

**Sesgo de selección:** dado el escaso tamaño muestral se puede incidir en un sesgo de selección que haga que los grupos no sean comparables, sobre todo por el nivel de trombo tumoral. Para que los grupos sean homogéneos debe haber igual número de niveles III-IV en ambos grupos, ya que son los casos más complejos y con mayor morbimortalidad. Para intentar evitar este sesgo haremos:

- A priori: **aleatorización** simple para ingresar en el grupo control o experimental.

- A posteriori: **análisis por subgrupos o estratificado** (nivel de trombo I-II vs III-IV). Así no eliminaremos el sesgo, pero comprobaremos si influye en nuestros resultados.

#### **Sesgos de clasificación / información / medida**

- **No diferencial:** El instrumento de medida utilizado en las pruebas de imagen es el propio software, que permite trazar una línea recta perfecta entre dos puntos, pero que solo será válida si se elige el corte de TC con la medida máxima. Por otra parte, en el modelo 3D y en la realidad las medidas se toman con una regla flexible sobre una superficie curva donde es difícil trazar las rectas que corresponden a las medidas del estudio. Estos sesgos **infraestimarán** la asociación entre variables y para intentar paliarlo se será lo más preciso posible en la toma de medidas.
- **Diferencial:** Este es un estudio **abierto**, en el que tanto paciente como investigador conocen la rama del estudio a la que pertenecen, por lo que se puede incurrir en una valoración subjetiva mejor del brazo experimental, maximizando los resultados positivos y minimizando el número y grado de complicaciones. Esto se solucionaría con un diseño de estudio ciego, con enmascaramiento, pero en nuestro caso no es posible, pues los investigadores saben si han hecho la planificación quirúrgica solo con pruebas de imagen o con pruebas de imagen + impresión 3D. De igual modo, los pacientes saben si están en la rama impresión 3D porque se les explica la cirugía con el modelo impreso. Esto puede hacer que se **sobreestimen** los resultados del estudio. Para intentar minimizarlo, se han incluido a 3 urólogos para realizar las valoraciones.

**Sesgo por factor de confusión:** el nivel del trombo tumoral es el principal sesgo de confusión pues por sí mismo influye en los resultados quirúrgicos, siendo esperables peores resultados en los niveles III-IV por la complejidad de la cirugía, con necesidad de movilización hepática y/o toracotomía. Por tanto, para poder comparar los grupos debemos comprobar una distribución homogénea de los niveles III-IV entre los grupos:

- A priori: con una **aleatorización simple** a grupo control / experimental, que aunque no controla este sesgo, sí lo minimiza. No realizamos apareamiento por el escaso tamaño muestral.
- A posteriori: Si tras la aleatorización los grupos no son homogéneos, realizaremos un **análisis estratificado o por subgrupos**.

**Sesgo de atricción:** no esperamos un sesgo de atricción pre-aleatorización, pues los criterios de inclusión son muy amplios dada la escasa incidencia de la patología. Tampoco se espera post-aleatorización, ya que, independientemente del brazo de estudio, los pacientes se intervienen, salvo evento intercurrente que contraindique la cirugía, que se distribuiría por igual en ambos grupos.

Errores aleatorios: Validez externa

**El escaso tamaño muestral**, por ser una patología poco frecuente con una incidencia estimada en CSUR de 5-10 casos anuales puede hacer que la **muestra no sea representativa de la población diana**. Para intentar paliar este potencial error aleatorio, que afectaría a la validez externa de nuestro estudio, se diseñó un estudio multicéntrico con el HURC para aumentar la “n” y hacer que la muestra fuese más representativa.

## PLAN DE TRABAJO



Ilustración 3. Esquema de plan de trabajo. Fases del estudio

El plan de trabajo se distribuirá por fases, como aparece en la Ilustración 3. Esquema de plan de trabajo. Fases del estudio. Constará de 4 fases, de las cuales la fase 1 está finalizada actualmente.

### **FASE 1, obtención del modelo 3D y estudio de FACTIBILIDAD: FINALIZADA**

Reparto de tareas : Realizada de forma conjunta por:

- Equipo de radiología y urología del HUVR: Segmentación y reconstrucción virtual en 3D de las pruebas de imagen. Toma de medidas en pruebas de imagen.
- Equipo de ingeniería del IBIS/HUVR: Diseño y desarrollo de algoritmo específico de segmentación para la selección de tejido de interés. Modelado de imagen e impresión del modelo 3D.
- Equipo de urología del HUVR: Identificación de estructuras anatómicas y toma de medidas en el 3D. Simulación de la cirugía siguiendo la guía (ANEXO 2: GUÍA QUIRÚRGICA).

Centro de realización : Íntegramente en el HUVR.

Proceso: A partir de un TAC trifásico segmentamos las áreas de interés para crear la imagen virtual 3D con los Software ITK-SNAP / VirSSPA. Fabricamos 4 modelos: 3 mediante modelado de deposición fundida (FDM) en la impresora BQ Witbox con material rígido de PLA y flexible de poliuretano y 1 con impresora Stratasys (Object Connex 260V) con material flexible Agilus (ver proceso en Ilustración 4. Proceso de impresión 3D). 3 modelos los descartamos por: material inadecuado, dificultad para identificar estructuras anatómicas y falta de precisión (ver Tabla III. Comparación de modelos 3D).

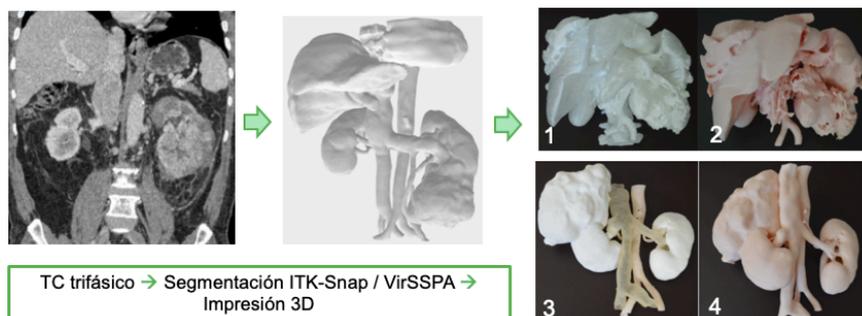


Ilustración 4. Proceso de impresión 3D

Tabla III. Comparación de modelos 3D

3D	Adecuación del Modelo (Sí / No)						Coste modelo (€)	Tiempo segmentación + impresión (horas)	Descarte (Sí/No)	Causa descarte	
	Impresora	Material	Material	Escala	Grosor	Precisión					Simulación Cirugía
1	FDM BQ Witbox	PLA rígido*	No	No	Sí	No	No	15	48	Sí	Material
2	FDM BQ Witbox	Poliuretano flexible	Sí	No	Sí	No	Sí	15	48	Sí	Identificación estructuras
3	Strasys	Resina	No	Yes	No	No	No	180	72	Sí	Precisión
4	FDM BQ Witbox	Poliuretano flexible	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	15	48	No	-

El modelo final se imprimió en poliuretano flexible con la impresora BQ Witbox FDM, a 0,8mm de grosor y escala 80%. Las estructuras anatómicas impresas se identificaron correctamente: dos riñones, CR con TTV, venas cava y renales y arterias aorta y renales. Además comparamos las medidas con el TC (ver Tabla IV. Comparación de medidas TC y 3D) y simulamos una cirugía según la guía quirúrgica (ANEXO 2: GUÍA QUIRÚRGICA) para comprobar factibilidad.

Tabla IV. Comparación de medidas TC y 3D

Comparación TAC y 3D	TAC	MODELO 3D (1:1)	Precisión
Nivel de trombo tumoral (I-IV)	IV	IV	Sí
Diámetro máximo trombo (APxDI) (mm)	25x38	23x37	Sí
Diámetro máximo vena cava inferior (VCI) (APxDI) (mm)	25x38	23x37	Sí
Diámetro en ostium vena renal afecta (CCxAP) (mm)	18x13	18x13	Sí
Ocupación completa VCI (si/no)	Sí	Sí	Sí
Ocupación vena renal contralateral (si / no)	No	No	Sí
Venas colaterales >10mm (si/no)	No	No	Sí

La duración de esta fase ha sido de 6 meses y ya está concluida.

## FASE 2, estudio de PRECISIÓN Y PREDICTIBILIDAD:

Reparto de tareas: Realizada de forma conjunta por:

- Equipo de radiología HUVR y HURC. Segmentación y reconstrucción virtual en 3D de las pruebas de imagen. Toma de medidas en pruebas de imagen.
- Equipo de ingeniería del IBIS/HUVR. Impresión del modelo 3D.
- Equipo de urología HUVR y HURC. Toma de medidas en el modelo 3D. Planificación quirúrgica con pruebas de imagen o con pruebas

de imagen y modelo 3D (simulación siguiendo la guía quirúrgica).  
Cirugía real y toma de medidas en la cirugía real.

Centro de realización: Impresión 3D en el HUVR, estudio de precisión y predictibilidad, HUVR y HURC.

Proceso : se reclutará a todos los pacientes diagnosticados de CCR y TTV en el HUVR y HURC entre los años 2019 y 2021 y se aleatorizarán en dos grupos. En el grupo control se hará una planificación quirúrgica basada exclusivamente en pruebas de imagen. En el grupo intervención se realizará una planificación quirúrgica basada en pruebas de imagen y el modelo 3D (simulación quirúrgica siguiendo la guía quirúrgica). Posteriormente, se llevará a cabo la cirugía, y en cada uno de los grupos se comparará ésta (Gold Standard) con la planificación prequirúrgica realizada.

- Estudio de PRECISIÓN: Se tomarán medidas anatómicas antes de la intervención quirúrgica en los modelos de imagen, en los modelos físicos y posteriormente in vivo durante la cirugía
- Estudio de PREDICTIBILIDAD: Se hará una predicción del tipo de cirugía a realizar, las complicaciones, y los recursos humanos y materiales necesarios.

Duración: 24 meses

### **FASE 3, estudio de EFICACIA y EFICIENCIA:**

Reparto de tareas: Equipo de urología HUVR y equipo de urología HURC.  
Recogida de datos.

Centro de realización: HUVR y HURC

Proceso: Comprobaremos si una planificación quirúrgica con pruebas de imagen y modelo 3D hace que la cirugía sea más eficaz y eficiente que la basada exclusivamente en pruebas de imagen.

- EFICACIA, se definirá como capacidad de lograr un buen resultado quirúrgico.
- EFICIENCIA, se definirá como capacidad para obtener unos buenos resultados con los mínimos costes posibles.

Duración: 24 meses (simultánea a la fase 2)

**FASE 4, estudio del NIVEL DE SATISFACCIÓN con la planificación quirúrgica basada en modelo 3D y CURVA DE APRENDIZAJE DE URÓLOGOS:**

Reparto de tareas

- Equipo de urología y equipo de urología HURC: Entrega de encuestas de satisfacción tanto a pacientes como a urólogos y recogida de datos.
- Equipo de urología HUVR: Comparación de las curvas de aprendizaje de un cirujano que ha comenzado su aprendizaje con modelos impresos vs cirujano que realizó su curva de aprendizaje con planificación convencional con pruebas de imagen.

Duración: 24 meses (simultánea a fases 2 y 3)

**FASE FINAL, análisis de los RESULTADOS y plan de DIFUSIÓN.**

Reparto de tareas: Todos los investigadores evaluarán los resultados de las distintas tareas realizadas en el proyecto y se realizarán publicaciones científicas y comunicaciones en congresos nacionales e internacionales. Se escribirá una tesis doctoral.

Duración: 6 meses

El cronograma por meses de trabajo sería el que aparece en Ilustración 5.

Cronograma

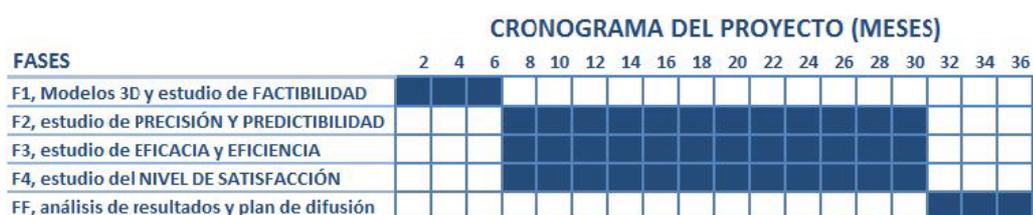


Ilustración 5. Cronograma

**ASPECTOS ÉTICOS**

El presente estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Universitario Virgen del Rocío (ANEXO 4: ACEPTACIÓN COMITÉ ÉTICO). El desarrollo de la investigación se realizará respetando las Normas de Buena Práctica Clínica, los principios éticos fundamentales establecidos en la Declaración de Helsinki y el

Convenio de Oviedo para la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la Biología y la Medicina. A todos los pacientes que participen en el estudio se les facilitará un Consentimiento Informado (ANEXO 5: CONSENTIMIENTO INFORMADO) en cumplimiento de la Ley 41/2002 básica reguladora de la Autonomía del Paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. Se garantizará el cumplimiento del Reglamento Europeo UE 2016-679 y la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales. La obtención, tratamiento, conservación, comunicación y cesión de los datos se hará conforme a lo dispuesto en estas leyes.

## APLICABILIDAD

### Impacto sobre la población

El cáncer renal supone aproximadamente el 3-5% de todas las neoplasias malignas en los adultos y su incidencia ha aumentado en las últimas décadas, constituyendo una de las neoplasias sólidas más letales al diagnóstico. Las proyecciones indican que el cáncer renal en España sigue una tendencia en aumento de incidencia, prevalencia y mortalidad, estimándose un aumento de la tasa de incidencia de 11,92 a 15,7 casos por 100.000 habitantes/año, de prevalencia de 72,84 a 94,47 y de mortalidad de 5,77 a 7,29 en 2022 (Siegel, Miller, & Jemal, 2018). Hasta un 10% de los cánceres renales se presentan con trombo en vena renal o vena cava inferior, siendo ésta la población diana de nuestro estudio (Psutka & Leibovich, Management of inferior vena cava tumor thrombus in locally advanced renal cell carcinoma, 2015). El desarrollo de un modelo de impresión 3D que lograra mejorar la planificación quirúrgica podría convertirse en una técnica imprescindible y exportable, que de manera conjunta con las pruebas de imagen se realice en todos los centros de referencia donde se aborda esta patología. Esta inclusión tecnológica en el ámbito clínico aportará grandes mejoras al Sistema Nacional de Salud,

repercutiendo por tanto y en última instancia en la mejora de la salud de los ciudadanos, promoviendo los aspectos detallados a continuación:

- Disminuir la tasa de complicaciones quirúrgicas en una patología con una morbimortalidad muy elevada.
- Disminuir de la morbi-mortalidad perioperatoria.
- Disminuir del tiempo total de hospitalización.
- Mejorar los resultados quirúrgicos y oncológicos
- Mejorar la comunicación con el paciente y sus familiares: facilitar la comprensión de la enfermedad, de la cirugía a realizar y de las complicaciones que puedan surgir. Una mejora en la comunicación médico-paciente repercute directamente en el grado de satisfacción de los usuarios y, por consiguiente, disminuye el número de reclamaciones y demandas.
- Garantizar la equidad en el acceso a esta tecnología mediante su implementación como estándar en la planificación quirúrgica en el Sistema Sanitario Público Español.

#### Impacto científico y tecnológico. Patentabilidad

El proyecto está en línea con la estrategia española de ciencia y tecnología y de innovación 2013-2020, en concreto el objetivo IV de investigación orientada a los retos de la sociedad, 11 salud, planteando un abordaje de la patología y de la planificación quirúrgica personalizada, tratando al individuo a través del uso de biomodelos 3D generados a partir de la imagen radiológica del propio paciente. El uso de biomodelos propiciará un cambio en el proceso asistencial que incrementará la seguridad del paciente al tener previamente planificada la cirugía, reduciendo complicaciones y optimizando el tiempo en quirófano. De modo que se busca un proceso asistencial más sostenible mediante la incorporación de tecnologías ampliamente utilizadas en el ámbito industrial. Esto podría generar los siguientes activos:

- El software para segmentación se podría registrar como propiedad intelectual, ya que actualmente NO existe ningún software de

segmentación específico para esta patología, y los existentes presentan limitaciones a la hora de diferenciar las distintas densidades intravasculares. De hecho, nuestro equipo ya ha registrado como propiedad intelectual un software de segmentación específico para cáncer de testículo con metástasis retroperitoneales (VirSSPA / AYRA) (Suárez Mejías, G, & I, 2015).

- Una vez obtenido el modelo de impresión 3D, éste podría ser exportado a petición de los centros que lo soliciten. De hecho, nuestro centro ya cuenta con experiencia en este sentido al exportar modelo 3D cardíacos a nivel internacional.

También puede contribuir a mejorar la formación de especialistas acortando de manera significativa la curva de aprendizaje, y ser utilizado como apoyo esencial en la comunicación con el paciente.

#### Impacto económico

##### A CORTO PLAZO (tras la finalización del proyecto):

Actualmente, el manejo de un paciente con CCR y TTV incluye los siguientes costes:

- Pruebas de imagen
- Intervenciones prequirúrgicas: Colocación de filtro en vena cava y embolización renal
- Ocupación de quirófano
- Recursos humanos (cirujano vascular, cardíaco, general, urólogo)
- Recursos materiales (hemostáticos y protésicos)
- Días de ingreso hospitalario
- Incluimos además el coste derivado de las potenciales complicaciones postquirúrgicas asociadas más frecuentemente (transfusión sanguínea, antibioterapia, anticoagulación, pruebas de imagen, aumento de estancia hospitalaria)

Si se cumplen todos los objetivos del estudio, permitirá reducir los costes a todos los niveles, ya que la cirugía se convertiría en un acto más

PREDECIBLE y EFICAZ que permitiría ajustar al máximo los recursos necesarios:

**PREQUIRÚRGICOS:**

- Optimizar la indicación de pruebas de imagen
- Optimizar la indicación de intervenciones prequirúrgicas: colocación de filtro en cava y embolización renal por radiología vascular intervencionista

**QUIRÚRGICOS:**

- Optimizar recursos humanos (necesidad de cirujano vascular, general y cardiaco)
- Optimizar recursos materiales: material hemostático y protésico, transfusiones sanguíneas
- Disminuir el tiempo de ocupación de quirófano

**POSTQUIRÚRGICOS:**

- Disminuir el tiempo de estancia en UCI
- Disminuir el tiempo de estancia hospitalaria
- Disminuir las potenciales complicaciones

Se estima que el coste derivado de la introducción de esta nueva técnica sería el resultante de:

- Segmentación y modelado de la imagen (reconstrucción 3D a partir de una imagen 2D):
  - Software de segmentación gratuito (ITK-Snap / VirSSPA o en su defecto un software propio desarrollado por el equipo ex profeso): Coste 0.
  - Coste del tiempo de un radiólogo en realizar la segmentación: Se estima unos 120 min al inicio que disminuirán según se progresa en la curva de aprendizaje: 30€
- Impresión del modelo 3D:
  - Coste estimado en material: aproximadamente 15 €/modelo
  - Coste del ingeniero encargado de la impresora 3D. El tiempo estimado de impresión y modelado post-impresión son unas

48 horas/modelo, de las cuales requieren la presencia del ingeniero unas 10 horas: 150€.

Por tanto, puede deducirse que la implementación de esta nueva técnica supondrá un considerable ahorro para el Sistema de Salud Pública, puesto que el coste derivado de la generación del biomodelo es muy bajo, en relación al gasto que genera el manejo de esta patología con los recursos disponibles en la actualidad.

### A MEDIO-LARGO PLAZO

A medio y largo plazo, la inversión inicial necesaria para la implementación de esta tecnología (compra de impresoras, material de impresión y contratación de personal), se recuperaría, pues los costes derivados de la impresión del biomodelo una vez que se dispone de las impresoras y el software de segmentación radica en el material, estimándose <50€ por cada biomodelo.

Por otra parte, esta tecnología es extrapolable a la planificación prequirúrgica en otras patologías y en otros Hospitales, pudiendo convertirse nuestro hospital en centro exportador de biomodelos a nivel Nacional e Internacional, lo cual revertiría en última estancia en un beneficio económico para nuestro sistema.

### PLAN DE DIFUSIÓN DE RESULTADOS

#### [Registro en Clinical Trials](#)

Nuestro proyecto ha sido registrado como Ensayo Clínico en <https://clinicaltrials.gov> con el número de registro NCT03738488. Por tanto el protocolo de estudio es público y accesible para otros investigadores.

#### [Comunicación en congresos](#)

Nuestro estudio ya ha sido subsidiario de dos comunicaciones a dos congresos, uno Internacional y otro Nacional.

- Congreso Europeo de Urología, Barcelona 15-20 marzo 2019. Obtaining a personalised 3D model of Renal Cell Cancer with Venous Extension to aid in Surgical planning and simulation (Rivero

Belenchon, y otros, 2019), donde obtuvo el premio al mejor póster en la sesión de Nuevas Tecnologías.

- Congreso Nacional de Urología, Bilbao 12-15 junio. Biomodelo-3D para planificación quirúrgica en pacientes con cáncer renal y trombo vascular.

#### Publicación en revistas

Los resultados esperados de la investigación son susceptibles de publicación en documentos de gran impacto y de uso común por los profesionales de la salud, como son las revistas científicas indexadas en el Journal Citation Reports del ISI Web of Science.

La evidencia científica generada en cuanto al uso de modelos de impresión 3D se ha centrado en su mayoría en otras áreas de conocimiento distintas a la urología. En el ámbito urológico, hasta ahora, se ha limitado a la patología litiásica, trasplante renal y nefrectomía parcial. Sin embargo, no se ha generado evidencia en relación a la patología tumoral renal con afectación vascular. Por otro lado, el enfoque ha sido mayoritariamente hacia el desarrollo de modelos de enseñanza y comunicación con el paciente. El proyecto que presentamos pretende, además, servir como instrumento de planificación quirúrgica, para, en última instancia, modificar positivamente los resultados en salud. Lo cual, sin duda, generará una valiosa evidencia científica en un terreno hasta ahora no explorado.

#### Documentos de consenso, guías de práctica clínica, cuestionarios

Si los resultados se confirman, la impresión de modelos 3D en esta patología se podría convertir en el estándar para planificación quirúrgica en esta patología, incluyéndose en documentos de consenso a nivel nacional y en las guías de práctica clínica a nivel europeo.

Por otra parte, se podrían validar en nuestro ámbito, los cuestionarios de satisfacción que se entregarán tanto al paciente como a los urólogos.

#### Plazos del plan de difusión y explotación

- FASE 1: (GENERACIÓN DEL BIOMODELO y estudio de FACTIBILIDAD). La fase 1 ya está finalizada, y sus resultados se

han divulgado en congresos nacionales e internacionales (ver Comunicación en congresos). Además, actualmente tenemos el artículo científico correspondiente a esta fase en revisión en la revista World Journal of Urology con Factor de Impacto (FI) 2,981.

- Durante los 24 meses de desarrollo de las FASES 2 (PRECISIÓN Y PREDICTIBILIDAD), 3 (EFICACIA Y EFICIENCIA) y 4 (NIVEL DE SATISFACCIÓN) se divulgarán los resultados en congresos regionales, nacionales e internacionales de las distintas especialidades (Urología, Radiología, Bio-Ingeniería). Además, se generarán varios artículos científicos en revistas indexadas.
- Tras la finalización de la FASE FINAL (ANÁLISIS DE RESULTADOS) se generará una tesis doctoral.

#### Potencial de I+i para ser adquiridos y explotados por terceros

Si los resultados son satisfactorios, se podría aplicar esta tecnología a pacientes de otros hospitales, convirtiéndonos en centro exportador del biomodelo a centros de territorio nacional o internacional que lo soliciten. Solo necesitaríamos que los centros solicitantes nos mandasen las pruebas de imagen de forma anonimizada y encriptada y en nuestro centro se haría la segmentación e impresión del modelo, que se enviaría al centro solicitante mediante mensajería urgente garantizando la confidencialidad en todo momento. Ya existe experiencia por parte de nuestro equipo en la exportación de biomodelos cardiacos a centros internacionales.

Por otra parte, si se desarrolla un software de segmentación podría registrarse como propiedad intelectual, en cuyo caso se establecerían acuerdos de colaboración con hospitales demandantes o se licenciaría el conocimiento y la tecnología a alguna empresa pública o privada que esté interesada en la explotación de los resultados.

## FINANCIACIÓN DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

### Recursos necesarios

#### **Infraestructura necesaria:**

- CSUR: es necesario que en el proyecto participen hospitales con la acreditación CSUR para la patología de CCR y TTV pues la incidencia en otros es muy baja.
- FabLAB: es necesaria la participación de un centro con impresoras 3D e ingenieros contratados para llevar a cabo las impresiones

**Recursos humanos necesarios:**

- 3 urólogos en cada uno de los centros CSUR participantes
- 2 radiólogos en cada uno de los centros CSUR participantes
- 1 ingeniero en el centro de impresión FabLAB

**Material fungible e inventariable:**

- Máquinas de TC
- Softwares para segmentación: ITK-Snap / VirSSPA
- Impresoras: 3 BQ Witbox; 1 Stratasys
- Material de impresión: poliuretano flexible, filamento rígido PLA, resina flexible y resina rígida

Presupuesto solicitado

**Gasto de personal: 27000 €**

- Contrato de 1 ingeniero con dedicación al 30% (9000€) para los tres años de estudio: 27000 €

**Bienes y servicios: 19900€**

- Material inventariable: Coste de adquisición, reparación y mantenimiento del material: 14900€
  - Adquisición de 2 impresoras Witbox BQ (1200€ x 2 = 2400€)
  - Adquisición de 1 impresora Stratasys (12000€)
  - Mantenimiento anual de las impresoras (500€)
- Material fungible: 5000 €
  - Filamento rígido PLA y poliuretano flexible (1500€)
  - Resina flexible (2000€)
  - Resina rígida (1500€)

**Contratación de servicios: 2850€**

- Transporte de muestras: 13 modelos x 50€ (650 €)
- Publicación en revistas Open Access (1000€)

- Traducciones de documentos (1200€)

**Viajes y dietas: 3300€**

- Inscripción, viajes y dietas para acudir a congresos Nacionales e Internacionales para la difusión de resultados: 3300 €

**TOTAL: 53050€**

Posibles fuentes de investigación

**Convocatorias de financiación pública:** El proyecto se presentará a todas las convocatorias de financiación pública Nacional y Regional disponibles pues creemos que está en línea con la estrategia española de ciencia y tecnología y de innovación 2013-2020.

- FIS: Este proyecto ya se ha presentado al FIS de investigación de 2018 sin obtener financiación. Tomando nota de las correcciones sugeridas, se mandará de nuevo en 2021.
- Consejería de Andalucía: Este proyecto ya se presentó a Consejería 2018 sin obtener financiación y se volverá a presentar en 2019 tras corregir y mejorar la memoria.
- PAIDI: Este proyecto ya se presentó al PAIDI 2018, cuya convocatoria no está resuelta.

**Convocatorias de Sociedades Científicas**

- FIU: Es la Fundación de Investigación de la Asociación Española de Urología que anualmente concede becas para investigación. Creemos que el proyecto puede adecuarse a estas convocatorias.

**Convocatorias de financiación privada**

- Colegio de Médicos de Sevilla: anualmente convocan becas para investigación a médicos colegiados en Sevilla y en las de cirugía e innovación podría encajar
- La Caixa “Obra Social”: Convocan becas de investigación en salud que podrían financiarnos.
- AECC: Convocan becas de investigación relacionada con el cáncer y en las no restrictivas a oncólogos médicos puede encajar.
- Pfizer Quality Improvements Grants: Becas de investigación en salud.

## ANEXO 1: ACUERDO DE COLABORACIÓN



**Fisevi**

Fundación Pública Andaluza para la  
Gestión de la Investigación en  
Salud de Sevilla



RED DE FUNDACIONES GESTORAS  
de la **Investigación** del SSPA

### **ACUERDO DE COLABORACIÓN PARA EL PROYECTO "BIOMODELO-3D PARA PLANIFICACIÓN QUIRÚRGICA EN PACIENTES CON CÁNCER RENAL Y AFECTACIÓN VASCULAR" ENTRE LA FUNDACIÓN PÚBLICA ANDALUZA PARA LA GESTIÓN DE LA INVESTIGACIÓN EN SALUD DE SEVILLA Y LA FUNDACIÓN PARA LA INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO RAMON Y CAJAL**

En Sevilla, a 06 de julio de 2018

#### **REUNIDOS**

De una parte, **D. José Cañón Campos**, con DNI nº 9.773.103-N, actuando en nombre y representación de la **FUNDACIÓN PÚBLICA ANDALUZA PARA LA GESTIÓN DE LA INVESTIGACIÓN EN SALUD DE SEVILLA** -en adelante FISEVI-, en su calidad de Director Gerente de la Fundación, en virtud de las atribuciones que tiene conferidas mediante escritura pública de poder otorgada ante el Notario de Sevilla Dña. Montserrat Álvarez Sánchez, con fecha cuatro de agosto de dos mil dieciséis bajo el número seiscientos veintinueve de su protocolo. La entidad está provista de CIF G-41918830, se encuentra domiciliada en Sevilla, en la sede del Hospital Universitario Virgen del Rocío, Avda. Manuel Siurot s/n (C.P. 41013).

De otra parte D. José Ignacio Flores Nicolás, con N.I.F. nº 5.629.501-K, Director de **La FUNDACIÓN PARA LA INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO RAMÓN Y CAJAL**, entidad gestora del Instituto Ramón Y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS), cuyo núcleo central es el Hospital Universitario Ramón y Cajal (Hospital), con domicilio social en Ctra. de Colmenar Viejo, Km. 9,100 de Madrid (28034) y con C.I.F. nº G-83726984, actuando en nombre y representación de la misma por poder otorgado ante el notario de Madrid Pedro José Bartolomé Fuentes de fecha 16 de febrero de 2016, escriturado con el nº 291 de su protocolo, ( en adelante, **FIBioHRC**).

Y de otra parte, **Dña. Carmen Belén Congregado Ruiz**, con D.N.I. nº **28742316K**, en calidad de Investigador Principal del Proyecto por parte de FISEVI -en adelante el **Investigador Principal 1**-, perteneciente a la Unidad de Gestión Clínica de Urología y Nefrología del Hospital Universitario Virgen del Rocío (HUVR) -en adelante se denominará **Centro**-, liderando su propio Grupo de Investigación -en adelante **GdI 1**-.

Y de otra parte, **Dña. Victoria Gómez Dos Santos** con N.I.E. nº **51672505S**, en calidad de Investigador Principal del Proyecto por parte de **FIBioHRC** -en adelante el **Investigador Principal 2**-, perteneciente al **Servicio de Urología del Hospital Universitario Ramón y Cajal** -en adelante se denominará **HURC**-, liderando su propio Grupo de Investigación - en adelante **GdI 2**-.



#### TROMBECTOMÍA DE VENA CAVA

##### **TUMOR RENAL DERECHO**

##### **TIPO I (extensión renal)**

##### **PEQUEÑO (<5 cm)**

1. Exposición de la vena renal
2. Considerar control superior de vena cava para evitar migración del trombo
3. Ligadura de la arteria renal
4. Colocación de Satinsky sobre la vena cava más allá del trombo si necesario. Si no necesario, ligadura de vena renal
5. Apertura en forma de J de la vena cava alrededor de la vena renal
6. Identificación del plano entre el trombo y la íntima
7. Liberación del trombo con el mango del bisturí
8. Cierre de la vena cava con sutura continua Prolene 3/0

##### **GRANDE (>5 cm)**

1. Exposición de vena renal
2. Control superior de vena cava infrahepática
3. Control distal de vena cava por encima de la bifurcación
4. Control vena renal izquierda y arteria renal izquierda
5. Valorar control de vena porta
6. Ligadura de la arteria renal derecha
7. Corte en elipse de la vena cava alrededor de la vena renal
8. Disección del trombo hasta liberarlo

##### **TIPO 2 (extensión Infradiafragmática Infrahepática)**

1. Exposición de cava retrohepática tras movilización y luxación hepática
2. Clampaje cava infrahepática
3. Clampaje cava infrarenal
4. Maniobra de Pringle: Clampaje de porta hepática
5. Ligadura de la arteria renal derecha
6. Clampaje vena renal izquierda (y arteria renal izquierda)
7. Cavotomía/Cavectomía.
  - a. Cavotomía:
    - i. Apertura de la vena cava con hoja de bisturí y tijeras de Potts hasta por debajo de las venas hepáticas
    - ii. Pinzar la aorta si la hemorragia es excesiva
    - iii. Insertar una sonda Fogarty 20 F con globo de 30 ml a través de la abertura para extraer el trombo
  - b. Cavectomía:
    - i. Apertura de la vena cava con hoja de bisturí y tijeras de Potts hasta por debajo de las venas hepáticas
    - ii. Pinzar la aorta si la hemorragia es excesiva
    - iii. Insertar una sonda Fogarty 20 F con globo de 30 ml a través de la abertura para extraer el trombo. Cuando el trombo abarca la pared de la vena cava, se puede reseca un segmento de la misma.
    - iv. Cierre de los extremos con sutura continua Prolene ó del defecto con un parche
8. Satinsky a través de la cavotomía
9. Sección de la pared posterior restante de la vena renal
10. Retirada de clampaje
11. Cierre de cavotomía y retirada de Satinsky

##### **TIPO 3 (extensión por encima de suprahepáticas)**

1. Exposición de cava suprahepática tras movilización y luxación hepática
2. Clampaje cava suprahepática
3. Clampaje cava infrarenal
4. Maniobra de Pringle: Clampaje de porta hepática
5. Ligadura de la arteria renal derecha
6. Clampaje vena renal izquierda (y arteria renal izquierda)
7. Valorar circulación extracorpórea
8. Cavotomía/Cavectomía

##### **TIPO 4 (aurícula)**

Similar, con circulación extracorpórea

##### **TUMOR RENAL IZQUIERDO**

Se procede de manera similar pero el clampaje en el siguiente orden:

1. Arteria renal izquierda
2. Parte proximal de la aorta (Opcional)
3. Parte proximal de la vena cava
4. Parte distal de la vena cava
5. Vena renal derecha (arteria renal derecha)
6. Vena porta

## ANEXO 3: HOJA DE RECOGIDA DE DATOS



IDENTIFICACIÓN DEL PACIENTE:  
IDENTIFICACIÓN BRAZO DE ESTUDIO

### HOJA DE RECOGIDA DE DATOS PARA EL PROYECTO "MODELO 3D PARA PLANIFICACIÓN QUIRÚRGICA EN PACIENTES CON CÁNCER RENAL Y TROMBO VASCULAR"

#### FASE 1: OBTENCIÓN DE MODELO 3D. ESTUDIO DE FACTIBILIDAD.

##### EVALUACIÓN DE FACTIBILIDAD

Solo para el brazo experimental (impresión 3D). Identificación de estructuras en el modelo y comparación de medidas anatómicas del modelo 3D y el TC.

##### **IDENTIFICACIÓN DE ESTRUCTURAS Y MEDIDAS ANATÓMICAS MODELO 3D**

<i>Identificación de estructuras</i>		SÍ	No
1	Riñón con tumor, arteria, vena renal y sistema urinario		
2	Vena cava		
3	Afectación vascular por trombo		
4	Arteria y vena de riñón contralateral		
5	Hilio hepático y arterias suprahepáticas		
6	Circulación colateral		
<i>Medidas anatómicas</i>		3D	TC
1	Nivel trombo tumoral (I-IV)		
2	Diámetro cráneo-caudal máximo trombo (mm)		
3	Diámetro antero-posterior máximo trombo (mm)		
4	Diámetro antero-posterior máximo vena cava inferior (mm)		
5	Diámetro antero-posterior de la vena cava inferior a nivel del ostium de la vena renal (mm)		
6	Diámetro antero-posterior de la vena renal a nivel de su ostium (mm)		
7	Diámetro cráneo-caudal de la vena renal a nivel del ostium de la vena renal (mm)		
8	Oclusión completa de la vena cava inferior (sí/no/no sé)		
9	Ocupación del Ostium de la vena renal contralateral (sí/no/no sé)		
10	Presencia de trombo en vena renal contralateral (sí/no/no sé)		
11	Presencia de drenaje colateral con venas >10mm (sí/no/no sé)		

#### FASE 2: EVALUACIÓN DE PRECISIÓN Y PREDICTIBILIDAD

##### EVALUACIÓN DE LA PRECISIÓN

Comparación de medidas anatómicas en las pruebas de imagen o en el modelo 3D (en función del brazo de estudio) con la realidad (medidas durante la cirugía).

##### **IDENTIFICACIÓN DE ESTRUCTURAS Y MEDIDAS ANATÓMICAS**

<i>Medidas anatómicas</i>		PRECIRUGIA 3D/TC	CIRUGÍA Realidad
1	Nivel trombo tumoral (I-IV)		
2	Diámetro cráneo-caudal máximo trombo (mm)		
3	Diámetro antero-posterior máximo trombo (mm)		
4	Diámetro antero-posterior máximo vena cava inferior (mm)		
5	Diámetro antero-posterior de la vena cava inferior a nivel del ostium de la vena renal (mm)		
6	Diámetro antero-posterior de la vena renal a nivel de su ostium (mm)		
7	Diámetro cráneo-caudal de la vena renal a nivel su ostium (mm)		
8	Oclusión completa de la vena cava inferior (sí/no/no sé)		
9	Ocupación del Ostium de la vena renal contralateral (sí/no/no sé)		
10	Presencia de trombo en vena renal contralateral (sí/no/no sé)		
11	Presencia de drenaje colateral con venas >10mm (sí/no/no sé)		



IDENTIFICACIÓN DEL PACIENTE:  
IDENTIFICACIÓN BRAZO DE ESTUDIO

### EVALUACIÓN DE LA PREDICTIBILIDAD

Predicción del tipo de cirugía, recursos humanos y materiales necesarios y potenciales complicaciones quirúrgicas y comparación con la realidad (cirugía).

- Brazo 1: predicción basada en pruebas de imagen
- Brazo 2: predicción basada en pruebas de imagen + 3D. Antes de la cirugía tendrá que valorar las pruebas de imagen y realizar una simulación quirúrgica sobre modelo 3D siguiendo la Guía Quirúrgica (se adjunta).

### PREDICCIÓN CIRUGIA

	PRECIRUGIA 3D/TC	CIRUGIA REALIDAD
<b>Tipo de cirugía</b>		
1	Trombectomía (cavotomía / cavectomía)	
2	Reconstrucción vascular (sí/no) y tipo (parche/injerto)	
3	Clampaje del riñón contralateral (sí/no)	
4	Tiempo de isquemia caliente del riñón contralateral (min)	
5	Clampaje del hígado (sí/no)	
6	Tiempo de isquemia caliente del hígado (min)	
<b>Complicaciones quirúrgicas</b>		
7	TEP (sí/no)	
8	Transfusión intraquirúrgica (sí/no). Número de CH.	
9	Diálisis postquirúrgica (sí/no)	
<b>Recursos humanos y materiales</b>		
10	Cirujano general (sí/no)	
11	Cirujano vascular (sí/no)	
12	Cirujano cardíaco (sí/no)	
13	UCI (sí/no)	
14	Material sellante o hemostático (sí/no)	
15	Necesidad de filtro en vena cava (sí/no)	
16	Necesidad de embolización renal (sí/no)	

### FASE 3: EVALUACIÓN DE EFICACIA Y EFICIENCIA

#### EVALUACIÓN DE EFICACIA

Resultados de la cirugía en ambos brazos de estudio)

<b>Cirugía (TC/3D)</b>		
1	Tiempo de cirugía (min)	
2	Tiempo de anestesia (min)	
3	Tiempo vascular (min)	

<b>Post-Cirugía (TC/3D)</b>		
1	Transfusión (sí/no). Número de CH (cirugía + ingreso)	
2	Insuficiencia renal aguda en los primeros 10 días (sí/no)	
3	Grado de insuficiencia renal aguda (I-III)*	
4	Insuficiencia hepática aguda (sí/no)**	
5	TEP (sí/no)	
6	Márgenes quirúrgicos libres (sí/no)	
7	Complicaciones postquirúrgicas (Clasificación Clavien I-V)	
8	Tiempo estancia UCI (días)	
9	Tiempo estancia planta (días)	

\*Clasificación de AKIN. \*\*Cualquier ascenso de transaminasas en el primer mes no justificable por otras causas.

#### EVALUACIÓN DE EFICIENCIA

<b>Costes (TC/3D)</b>		
1	Costes derivados de la planificación quirúrgica (impresión 3D / pruebas de imagen)	
2	Costes derivados de procedimientos prequirúrgicos (filtro en cava / embolización)	
3	Costes derivados de la cirugía (tiempo quirúrgico, recursos humanos y materiales)	
4	Costes derivados del postoperatorio (estancia hospitalaria y complicaciones)	

## ANEXO 4: ACEPTACIÓN COMITÉ ÉTICO



**Informe Dictamen Favorable  
Proyecto Investigación Biomédica**

C.P. PI18/01538 - C.I.

31 de mayo de 2018

**CEI de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío**

Dr. Víctor Sánchez Margalet  
Presidente del CEI de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío

### CERTIFICA

**1º.** Que el CEI de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío en su reunión del día 30/05/2018, acta 06/2018 ha evaluado la propuesta del promotor referida al estudio:

**Título:** MODELO 3D PARA PLANIFICACIÓN QUIRÚRGICA EN PACIENTES CON CÁNCER RENAL Y TROMBO VASCULAR

**Código Promotor:** PI18/01538 **Código Interno:**

**Promotor:** Investigador

**1º.** Considera que

- El estudio se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Son adecuados tanto el procedimiento para obtener el consentimiento informado como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- La capacidad de los Investigadores y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

**2º.** Por lo que este CEI emite un **DICTAMEN FAVORABLE**.

**3º.** Este CEI acepta que dicho estudio sea realizado en los siguientes CEI/Centros por los Investigadores:

CEI de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío

Dra. Carmen Belen Congregado Ruiz  
(Urología) Hospital Universitario Virgen del Rocío

Lo que firmo en Sevilla, a 31 de mayo de 2018

Fdo:

SANCHEZ  
MARGALET  
VICTOR  
MANUEL -  
28691159Q

Firmado digitalmente por  
SANCHEZ MARGALET  
VICTOR MANUEL -  
28691159Q  
Fecha: 2018.05.31  
08:11:52 +02'00'

Dr. Víctor Sánchez Margalet  
Presidente del CEI de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío

## ANEXO 5: CONSENTIMIENTO INFORMADO



IDENTIFICACIÓN DEL PACIENTE:

### **HOJA DE INFORMACIÓN Y CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PACIENTE PARA PARTICIPAR EN EL PROYECTO "MODELO 3D PARA PLANIFICACIÓN QUIRÚRGICA EN PACIENTES CON CÁNCER RENAL Y TROMBO VASCULAR"**

#### **INTRODUCCIÓN**

El investigador le ha explicado la posibilidad de participar en un **Ensayo Clínico aleatorizado para determinar la seguridad, precisión, factibilidad, predictibilidad, eficacia y eficiencia de una planificación quirúrgica basada en pruebas de imagen y un modelo 3D, respecto a una planificación quirúrgica basada exclusivamente en pruebas de imagen, en pacientes con cáncer renal y trombo vascular**. En este documento se le presenta la posibilidad que usted tiene de participar en dicho estudio, que consiste en imprimir en 3D las imágenes de las pruebas diagnósticas que le hemos realizado para poder planificar la cirugía sobre el modelo impreso.

El presente estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica correspondiente. La información que contiene este documento, que se conoce como Hoja de Información al Sujeto del estudio, está destinada a que usted pueda conocer más a fondo este estudio y le ayude a decidir si quiere o no participar en el mismo.

Esta hoja de información puede contener palabras que usted no entienda. Si es así, por favor, pídale al investigador que desarrollará el estudio que le aclare todo lo que no comprenda. Tómese el tiempo necesario para decidir si quiere o no participar en el presente estudio, consulte a personas de su confianza y pregunte cuanto sea necesario. Si lo desea, puede llevarse la hoja de información a su casa, para meditar con tiempo suficiente y consultar su participación con su familia o con su médico habitual. Si decide no participar, esta decisión no afectará en modo alguno a su atención médica actual o futura.