MARIA RAQUEL BORGES OLIVA

**Carcinoma de células renais de células claras e
papilares tipos 1 e 2: achados nas imagens por
ressonância magnética e correlação histopatológica**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção
do título de Doutor em Ciências

Área de Concentração: Radiologia

Orientador: Prof. Dr. Manoel de Souza Rocha

São Paulo

2007

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Oliva, Maria Raquel Borges

Carcinoma de células renais, de células claras e papilares tipos 1 e 2 : achados nas imagens por ressonância magnética e correlação histopatológica / Maria Raquel Borges Oliva. -- São Paulo, 2007.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Departamento de Radiologia.

Área de concentração: Radiologia.

Orientador: Manoel de Souza Rocha.

Descritores: 1.Carcinoma de células renais 2.Carcinoma papilar
3.Imagem por ressonância magnética 4.Histologia 5.Estudo comparativo
6.Estudos retrospectivos

USP/FM/SBD-057/07

DEDICATÓRIA

À minha filha *Paula*, que, ainda em meu ventre e durante seus primeiros meses de vida, esteve comigo em todos os momentos da confecção dessa tese, permeando minha vida de amor e razões.

Ao meu esposo *Herlen*, que durante os últimos 15 anos compartilhou de todos os momentos da minha vida, amando e lutando sempre juntos.

Aos meus pais *Herlinda* e *Raimundo*, pelo amor e exemplo de dedicação, afinho e perseverança, minha inspiração constante que levou a tudo o que conquistei até hoje.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador e mentor *Dr. Manoel de Souza Rocha*, por acreditar em mim e me apoiar de forma incondicional, sempre.

Ao mestre e amigo *Dr. Silvio Cavalcanti de Albuquerque*, pelo seu exemplo de dedicação ao ensino, pelo apoio total aos meus projetos de pesquisa e por ter sempre me incentivado e apoiado na busca de novas experiências e conhecimento.

À amiga *Dra. Claudia da Costa Leite* que, durante um momento de dúvida quando achei não ser possível concluir a tese, me incentivou a terminar essa jornada.

Ao patologista *Dr. Jonathan Neil Glickman*, que fez todas as avaliações histológicas e contribuiu de forma indispensável para os resultados desse projeto, sempre com presteza e dedicação.

À estaticista *Dra. Kelly Zou*, por estar sempre disponível a fazer e refazer análises estatísticas com extrema diligência.

À radiologista *Dra. Sze Yiun Teo*, uma das leitoras dos casos, que participou deste projeto com dedicação e afinco.

Ao *Dr. Stuart G. Silverman* e *Dr. Koenraad J. Morteles*, pelo exemplo de trabalho e dedicação.

Ao *Dr. Paulo Borba Filho* e *Dr. Adonis Manzela* pelo apoio e suporte na minha formação acadêmica e pelo incentivo a pesquisa.

Aos mestres da *Universidade Federal de Pernambuco* e médicos do *Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo*, por participarem da minha formação médica através de seus ensinamentos e exemplos de vida.

Aos constituintes do *Instituto de Radiologia – InRad do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo*, pela oportunidade de exposição e convívio com verdadeiros mestres da radiologia.

Aos membros do *Departamento de Radiologia do Brigham and Women's Hospital - Harvard Medical School*, por me darem a oportunidade de treinar, fazer pesquisa e trabalhar, me fazendo sentir em casa, apesar da distância da minha terra natal.

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 2ª ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas e Siglas

Lista de Figuras

Lista de Gráficos

Lista de Símbolos

Lista de Tabelas

Resumo

Summary

1	INTRODUÇÃO	1
2	OBJETIVOS	5
2.1	Objetivos específicos	5
3	REVISÃO DA LITERATURA	7
3.1	Carcinoma de células renais de células claras	8
3.2	Carcinoma de células renais papilar	9
3.3	Prognóstico	11
3.4	Tratamento	13
3.5	Estudos por imagem	14

4	MÉTODO	19
4.1	Aprovação pela Comissão de Ética	19
4.2	Seleção dos pacientes	19
4.3	Imagens por ressonância magnética	20
4.4	Avaliação histopatológica	23
4.5	Análise estatística	24
5	RESULTADOS	26
5.1	Dados demográficos	26
5.2	Achados nas imagens por ressonância magnética ponderadas em T1 e T2	28
5.3	Realce tumoral após administração intravenosa do meio de contraste paramagnético	34
5.4	Achados histopatológicos	42
5.5	Correlação entre os achados nas imagens por RM e características histopatológicas	46
5.6	Sensibilidade e especificidade da IS dos tumores em T2	67
5.7	Concordância entre os avaliadores	68
6	DISCUSSÃO	71
6.1	Importância clínica de se determinar o subtipo de CCR por RM	71

6.2	Intensidade de sinal dos CCR nas imagens por ressonância magnética ponderadas em T1 e T2 e correlação histopatológica ..	72
6.3	Realce dos CCR nas imagens por ressonância magnética	77
6.4	Limitações do estudo	80
7	CONCLUSÕES	82
8	ANEXOS	84
9	REFERÊNCIAS	89

LISTAS

ABREVIATURAS E SIGLAS

CCR	Carcinoma de células renais
DP	Desvio padrão
IS	Intensidade de sinal
RM	Ressonância magnética
ROI	Região de interesse
TC	Tomografia computadorizada
TE	Tempo de eco
TR	Tempo de repetição
T1	Tempo de relaxação longitudinal
T2	Tempo de relaxação transversal
US	Ultra-sonografia

FIGURAS

Figura 1 –	Exemplos de como foi determinada intensidade de sinal do tumor comparada a intensidade de sinal do córtex renal	27
Figura 2 –	Imagens por RM ponderadas em T1 demonstrando o realce de um CCR papilar tipo 1 ..	41
Figura 3 –	Imagens por RM ponderadas em T1 demonstrando o realce de um CCR de células claras	42
Figura 4 –	Imagem de RM ponderada em T2 de um CCR papilar tipo 2 com hiposinal e imagem da histopatologia	55
Figura 5 –	Imagem de RM ponderada em T2 de um caso de CCR de células claras com hipersinal e imagem da histopatologia	57
Figura 6 –	Imagem de RM ponderada em T2 de um caso de CCR papilar tipo 1 com hiposinal e imagem da histopatologia	59
Figura 7 –	Imagem de RM ponderada em T2 de um caso de CCR de células claras com sinal heterogêneo e imagens da histopatologia	61
Figura 8 –	Imagem de RM ponderada em T2 de um caso de CCR papilar tipo 1 com sinal heterogêneo e imagem da histopatologia	66

GRÁFICOS

- Gráfico 1 –** Média dos percentuais de realce dos CCR de células claras e papilares tipos 1 e 2 após a administração intravenosa do gadolínio, avaliados pelo radiologista 1 **36**
- Gráfico 2 –** Média dos percentuais de realce dos CCR de células claras e papilares tipos 1 e 2 após a administração intravenosa do gadolínio, avaliados pelo radiologista 2 **38**
- Gráfico 3 –** Média dos percentuais de realce dos CCR de células claras e papilares tipos 1 e 2 após a administração intravenosa do gadolínio, avaliados por ambos examinadores **40**

TABELAS

- Tabela 1 –** Dados demográficos dos pacientes com CCR de células claras, CCR papilar tipo 1 e CCR papilar tipo 2 avaliados por RM, tamanho e localização dos tumores e tipos de espécimes patológicas **27**
- Tabela 2 –** Avaliação qualitativa e quantitativa da intensidade de sinal dos CCR de células claras, CCR papilares tipo 1 e CCR papilares tipo 2 nas imagens por RM ponderadas em T1 e T2, avaliadas pelo radiologista 1 **29**
- Tabela 3 –** Avaliação qualitativa e quantitativa da intensidade de sinal dos CCR de células claras, CCR papilares tipo 1 e CCR papilares tipo 2 nas imagens por RM ponderadas em T1 e T2, avaliadas pelo radiologista 2 **32**
- Tabela 4 –** Avaliação qualitativa e quantitativa do realce dos CCR de células claras, CCR papilares tipo 1 e CCR papilares tipo 2 nas imagens por RM ponderadas em T1, avaliadas pelo radiologista 1 .. **35**
- Tabela 5 –** Avaliação qualitativa e quantitativa do realce dos CCR de células claras, CCR papilares tipo 1 e CCR papilares tipo 2 nas imagens por RM ponderadas em T1, avaliadas pelo radiologista 2 .. **37**

Tabela 6 –	Achados histopatológicos das células tumorais dos CCR de células claras, CCR papilares tipo 1 e CCR papilares tipo 2	43
Tabela 7 –	Achados histopatológicos associados dos CCR de células claras, CCR papilares tipo 1 e CCR papilares tipo 2	45
Tabela 8 –	Correlação entre a IS dos tumores nas imagens por RM ponderadas em T1, avaliadas pelo radiologista 1, com achados histopatológicos das células tumorais	47
Tabela 9 –	Correlação entre a intensidade de sinal dos tumores na imagens de RM ponderadas em T1, avaliadas pelo radiologista 1, com os achados histopatológicos associados	49
Tabela 10 –	Correlação entre a IS dos tumores nas imagens por RM ponderadas em T1, avaliadas pelo radiologista 2, com achados histopatológicos das células tumorais	51
Tabela 11 –	Correlação entre a intensidade de sinal dos tumores na imagens de RM ponderadas em T1, avaliadas pelo radiologista 2, com os achados histopatológicos associados	53

Tabela 12 –	Correlação entre a IS dos tumores nas imagens por RM ponderadas em T2, avaliadas pelo radiologista 1, achados histopatológicos das células tumorais	56
Tabela 13 –	Correlação entre a IS dos tumores na imagens de RM ponderadas em T2, avaliadas pelo radiologista 1, com os achados histopatológicos associados	60
Tabela 14 –	Correlação entre a IS dos tumores nas imagens de RM ponderadas em T2, avaliadas pelo radiologista 2, com as características histopatológicas do tumor	63
Tabela 15 –	Correlação entre a intensidade de sinal dos tumores na imagens de RM ponderadas em T2, avaliadas pelo radiologista 2, com os achados histopatológicos associados	65

SÍMBOLOS

T tesla 10000 Gauss

ms Milisegundo

s segundos

RESUMO

Oliva MRB. *Carcinoma de células renais de células claras e papilares tipos 1 e 2: análise retrospectiva dos achados nas imagens por ressonância magnética e correlação histopatológica* (tese). São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2006. 95p.

Objetivou-se descrever os padrões de sinal nos exames de ressonância magnética (RM) dos carcinomas de células renais (CCR) de células claras e papilares tipos 1 e 2, correlacionando-os com os achados histopatológicos, bem como avaliar o realce dos tumores após a administração intravenosa do meio de contraste paramagnético. Pesquisa no banco de dados da patologia nos últimos 5 anos identificou 49 CCR avaliados com imagens por ressonância magnética (RM), dos quais 37 (17 CCR papilares tipo 1, 4 CCR papilares tipo 2 e 16 CCR de células claras) tinham espécimes patológica disponíveis para avaliação. A intensidade do sinal (IS) dos CCR comparados ao córtex renal, qualitativamente e quantitativamente (IS do tumor/IS do córtex renal x 100), nas imagens por RM ponderadas em T1 e T2, assim como o realce do tumor (qualitativamente e quantitativamente) foram avaliados por 2 radiologistas independentes. Um patologista avaliou as características das células tumorais e achados associados como a presença de hemosiderina, ferritina, sangue fresco, necrose, fibrose e calcificação. Os três subtipos de CCR avaliados tinham padrão diverso nas imagens ponderadas em T1 ($p > 0.05$). Na análise qualitativa das imagens ponderadas em T2, o hiposinal foi observado predominantemente nos CCR papilares tipos 1 e 2, e hipersinal apenas identificado entre os CCR de células claras ($p < 0.05$); dado confirmado na avaliação quantitativa da IS dos tumores (CCR

papilares tipo 1: 71% $\pm$ 16%, CCR papilares tipo 2: 54% $\pm$ 23% e CCR de células claras: 141% $\pm$ 44%) ($p < 0.01$). Nas imagens ponderadas em T2, uma IS do tumor de 96% ou menos teve uma sensibilidade de 96% e especificidade de 89% para CCR papilar quando comparado com CCR de células claras e uma IS de 66% ou menos teve uma sensibilidade de 54% e especificidade de 100%. A arquitetura tumoral predominante (papilar para os tumores com hiposinal e em ninho para os tumores com hipersinal) foi o único achado histopatológico que se correlacionou com a IS nas imagens por RM ponderadas em T2 ($p < 0.05$). A maioria dos CCR de células claras apresentou um realce heterogêneo enquanto os CCR papilares tipos 1 e 2 apresentaram um realce variado. Os CCR papilares tipos 1 e 2 realçaram menos do que os CCR de células claras em todas as fases após administração do meio de contraste, sendo essa diferença estatisticamente significativa nas fases córtico-medular e nefrográficas precoce e tardia. Em conclusão, nas imagens ponderadas em T2, o hiposinal foi observado predominantemente nos CCR papilares tipos 1 e 2, e hipersinal apenas identificado entre os CCR de células claras. Houve correlação entre a IS dos tumores e a arquitetura tumoral predominante, papilar para os tumores com hiposinal em T2 e em ninho para os tumores com hipersinal em T2. Os CCR de células claras tiveram um realce mensurado maior que os CCR papilares.

Descritores: 1.Carcinoma de células renais 2.Carcinoma papilar 3.Imagem por ressonância magnética 4.Histologia 5.Estudo comparativo 6.Estudos retrospectivos

SUMMARY

Oliva MRB. *Clear cell, type 1 and type 2 papillary renal cell carcinomas: retrospective analyses of magnetic resonance imaging findings and histopathologic correlation* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2007. 95p.

The purpose of this study is to describe magnetic resonance imaging (MRI) tumor signal intensity (SI) of clear cell, and types 1 and 2 papillary renal cell carcinomas (RCC), correlating with histopathologic findings, as well as to evaluate tumor enhancement after intravenous administration of paramagnetic contrast. A query on our pathology database for the past 5 years identified 49 RCC, which were evaluated with MRI. Of these, 37 (17 papillary type 1, 4 papillary type 2, and 16 clear cell) pathology specimens were available for review. Two independent radiologists assessed tumor SI compared to renal cortex, both qualitatively and quantitatively (tumor SI/renal cortex SI x 100), on T1 and T2 weighted MRI, as well as tumor enhancement. A pathologist evaluated tumor cell characteristics and associated findings, such as the presence of hemosiderin, ferritin, fresh blood, necrosis, fibrosis, and calcification. T1 tumor SI varied among RCC subtypes. On T2-weighted images, most types 1 and 2 papillary RCC had hypo signal, whereas hyper signal was only seen among clear cell RCC ($p<0.05$); which was confirmed with a quantitative assessment (type 1 papillary RCC= 71% $\pm$ 16%, type 2 papillary RCC= 54% $\pm$ 23%, and clear cell RCC= 141% $\pm$ 44%, $p<0.01$). Tumor T2 SI of 96% or less had a sensitivity of 96% and specificity of 89% for papillary RCC, when compared to clear cell RCC; and tumor SI of 66.2% or less had a sensitivity of 54% and specificity

of 100%. Tumor predominant architecture, papillary for tumors with hypo signal and nested for tumors with hyper signal, was the only histopathologic finding to correlate with tumor SI on T2 weighted MRI ($p < 0.05$). Most clear cell RCC had a heterogeneous enhancement, and there was no typical enhancement pattern for both type 1 and type 2 papillary RCC. Types 1 and 2 papillary RCC enhanced less than clear cell RCC on all phases and this difference was statistically significant in the cortico-medullary, as well as early and late nephrographic phases. In summary, on T2-weighted images, most types 1 and 2 papillary RCC had hypo signal, whereas hyper signal was only seen among clear cell RCC. On T1 tumor SI varied among RCC subtypes. There was correlation between tumor predominant architecture and SI on T2 weighted images, papillary for hypo signal and nested for high signal tumors. Clear cell RCC enhanced more than papillary RCC.

Descriptors: 1. Carcinoma, renal cell 2. Carcinoma, papillary 3. Magnetic resonance imaging 4. Histology 5. Comparative study 6. Retrospective studies

INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

Os tumores renais malignos são responsáveis por 2,6% dos casos novos de câncer em adultos e por 2,2% das mortes relacionadas ao câncer nos Estados Unidos da América (EUA) ^{1, 2}. O carcinoma de células renais (CCR) é o tumor renal maligno mais comum em adultos, correspondendo a 90-95% dos casos ¹. Nos últimos anos, 48-66% dos CCR foram detectados incidentalmente ^{3, 5}. Nos EUA, a incidência de CCR aumentou 126% desde 1950 ⁶. Essa tendência foi observada no mundo todo e é, em parte, devido aos avanços e ao uso crescente dos métodos de imagem não invasivos tais como a ultra-sonografia (US), a tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética (RM) ^{2, 6, 7}. O aumento da incidência ocorreu em todos os estágios clínicos, porém registrou-se um aumento maior nos tumores localizados pequenos ^{2, 7}, com dimensão menor do que 3-4 cm ^{3, 5} e principalmente em pacientes com idade entre 70-89 anos ². Tal fato é devido, presumivelmente, à propensão desses indivíduos estarem mais propensos a serem submetidos a um estudo de imagem por outras razões médicas ².

Os CCR representam um grupo heterogêneo de tumores com características histológicas, genéticas e clínicas diferentes ⁸. Eles são classificados com base na morfologia e histologia de cada tipo. Na atualidade, os subtipos histológicos do CCR são classificados de acordo com o sistema da Organização Mundial da Saúde ⁹, baseado nas recomendações da União Internacional Contra o Câncer, do Comitê Americano de Câncer ¹⁰ e do sistema de Heidelberg ¹¹, que categorizam os CCR nos subtipos de células claras, papilar, cromofôbo, ducto coletor, medular, tubulo-mucinoso e de células fusiformes ⁹. O carcinoma de células claras é o subtipo mais prevalente (70%), seguido do papilar (15-20%), o cromofôbo (6-11%) e do sistema coletor (< 1%) ^{12, 13}.

O CCR papilar é uma entidade bem reconhecida e diferente entre os carcinomas de células renais, segundo demonstrado por estudos morfológicos múltiplos, imuno-histoquímicos e genéticos ¹⁴. Os pacientes portadores de tumor papilar têm um prognóstico melhor quando são comparados com os de células claras ^{13, 15, 17}. A sobrevida de 5 anos dos pacientes portadores de CCR papilar é de aproximadamente 90%, enquanto a dos pacientes com CCR de células claras é cerca de 70% ¹³. Recentemente, dois tipos histológicos diferentes de CCR papilar foram descritos (tipos 1 e 2), os quais têm comportamentos diferentes ¹⁸. Mejean *et al.* (2003) relataram uma sobrevida de 5 anos de 95% e 66% para os tipos 1 e 2, respectivamente ¹⁹.

A determinação dos subtipos histológicos dos CCR de forma não invasiva é importante tanto clinicamente, para predizer o prognóstico, como

para auxiliar no planejamento terapêutico, especialmente em pacientes idosos e com co-morbidades, nos quais um tratamento menos invasivo, como ablação percutânea do tumor, pode ser a opção terapêutica mais adequada^{20, 21}.

OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

Descrever os padrões de sinal nas imagens por RM dos CCR de células claras e papilares tipos 1 e 2, correlacionando-os com os achados histológicos.

2.1 Objetivos específicos

Determinar a intensidade do sinal dos CCR de células claras e papilares nas imagens por RM ponderada em T1 e em T2, em relação ao córtex renal normal.

Descrever os achados histológicos dos CCR de células claras e papilares, incluindo as características que podem influenciar o sinal dos tumores nas imagens por RM.

Avaliar o realce dos tumores de células claras e papilares de forma qualitativa e quantitativa, em diversas fases após a administração intravenosa do meio de contraste paramagnético.

REVISÃO DA LITERATURA

3 REVISÃO DA LITERATURA

Os CCR são tumores originados no epitélio tubular renal que se diferenciam em estrutura tubular madura, total ou parcial. Os CCR foram originalmente nomeados de hipernefroma, pois se acreditava que esses tumores se originassem dos restos adrenais em virtude de sua similaridade com a adrenal. Em 1960, Oberling *et al.* ²² demonstraram a origem destes tumores nos túbulos renais proximais, com base nos achados ultra-estruturais. A partir de então, o tumor foi renomeado como adenocarcinoma de células renais ou carcinoma de células renais ²³. Na atualidade os CCR não são mais considerados uma entidade patológica única. O termo CCR abrange um grupo de cânceres renais, todos eles derivados do epitélio tubular renal, mas cada um com suas características clínica, patológica, fenotípica e genotípica particulares ²³.

3.1 Carcinoma de células renais de células claras

3.1.1 Definição

O CCR de células claras é uma neoplasia maligna composta de células com citoplasma claro ou eosinofílico dentro de uma delicada rede vascular^{24, 25} e são originários dos túbulos renais proximais⁸.

3.1.2 Macroscopia e histopatologia

Os CCR de células claras são tumores solitários e randomicamente distribuídos no córtex renal, ocorrendo com frequência igual em ambos os rins^{24, 25}. Em menos de 5% dos casos eles são multicentricos ou bilaterais²⁶, sendo típico de síndromes hereditárias como, por exemplo, a síndrome de von Hippel-Lindau^{24, 25}. Os CCR de células claras são tumores globulares típicos que por via de regra se expandem a partir do córtex renal^{24, 25}. A interface do tumor com o parênquima renal adjacente é geralmente bem demarcada, podendo possuir a aparência de uma pseudo cápsula devido à compressão do parênquima.

Macroscopicamente, os CCR de células claras são de cor amarelo-ouro típico em virtude do alto conteúdo de lipídio em suas células, apresentando abundância de colesterol, lipídios neutros e fosfolipídios^{9, 24, 25}. É comum a presença de cistos, necrose e hemorragia^{9, 24, 25}. Nas zonas

de necrose ocorrem calcificação e ossificação, fatos demonstrados radiologicamente em 10-15% dos tumores estudados ²⁷.

Histologicamente os CCR de células claras têm uma arquitetura diversa, sendo mais comum os padrões sólido, alveolar e em ninho ⁹. Raramente esses tumores contêm uma estrutura tubular ou túbulo-papilar distinta ⁹. Uma arquitetura predominantemente papilar, quase nunca é associada ao CCR de células claras. De modo característico os CCR de células claras contêm uma rede regular de pequenos vasos sanguíneos de paredes finas, sendo esta uma peculiaridade importante para o seu diagnóstico ^{9, 24, 25}. Os lipídios e glicogênio que comumente preenchem o citoplasma são dissolvidos no processo de preparo rotineiro das lâminas histológicas, criando um citoplasma claro circundado por uma membrana celular distinta.

Em preparações histológicas bem preservadas, os núcleos tendem a ser redondos e uniformes com a cromatina fina e regular distribuída de forma igual ^{9, 24, 25}. Dependendo do grau, o nucléolo pode ser inconspícuo, pequeno ou grande e proeminente ^{24, 25}.

3.2 Carcinoma de células renais papilar

3.2.1 Definição

O CCR papilar é um tumor maligno do parênquima renal com arquitetura predominantemente papilar e tubulopapilar.

3.2.2 Macroscopia e histopatologia

A bilateralidade e a multiplicidade dos tumores são mais comuns no CCR papilar do que nos outros subtipos ⁹.

Macroscopicamente a superfície de corte dos CCR papilares é granular por causa de sua arquitetura papilar, e suas cores variam do cinza claro ao marrom avermelhado e/ou amarelo ouro, dependendo do número de macrófagos com lipídio e da quantidade de hemosiderina no tumor ⁹.

Histologicamente, os tumores caracterizam-se porque suas células epiteliais malignas se organizam em uma camada única ou pseudo estratificada e arranjadas em um centro fibrovascular ⁹. As células podem ser basofílicas, eosinófilas ou claras ⁹. O acúmulo de macrófagos recheados por lipídio no centro fibrovascular é um achado característico ⁹. Com maior frequência o tumor é papilar, porém, túbulos podem existir e até predominar ^{9, 24, 25}. Compressões papilares justas podem levar a uma aparência predominantemente sólida ²³. Em dois terços dos casos é possível constatar a presença de necrose e hemorragia ^{9, 15, 2}. Nos macrófagos, estroma e citoplasma das células tumorais podem estar presentes grânulos de hemosiderina ¹⁵. Nos centros papilares e no estroma desmoplásico adjacente são comuns as calcificações, enquanto cristais de oxalato de cálcio também foram relatados ^{15, 29}.

Os CCR papilares foram catalogados em dois subtipos, recentemente, tomando como base os achados morfológicos ^{9, 30}.

Os CCR papilares tipo 1 são responsáveis por até dois terços dos casos confirmados. Eles possuem as papilas cobertas por células pequenas com citoplasma escasso, claro e usualmente basofílico. Os núcleos são pequenos e ovais, com nucléolo indistinto (graus 1 e 2) ⁹. De forma típica, suas células organizam-se em uma camada única na membrana basal do centro papilar.

Os CCR papilares tipo 2 correspondem a menos de um terço dos casos, sendo compostos de células grandes com citoplasma volumoso e geralmente eosinofílico ⁹. Seus núcleos são grandes e esféricos, com nucléolo proeminente e, com frequência, possuem grau nuclear maior ⁹. É comum a presença de uma pseudo-stratificação das células ^{9, 31}.

3.3 Prognóstico

3.3.1 Grau nuclear

O grau nuclear é um fator importante para o prognóstico dos CCR, sendo validado de forma extensa no decorrer dos últimos anos ^{24, 25}. O sistema de gradação nuclear de Fuhrman em 4 classes é um dos mais utilizados ³². Para determinar o grau nuclear, esta classificação serve-se de uma lente objetiva com aumento de 10 vezes.

As células grau 1 apresentam núcleo hipercromático pequeno sem nucléolo visível e cromatina mínima. As células grau 2 possuem cromatina

granular fina e aberta mas o nucléolo é inaparente nesse aumento. No grau 3 o nucléolo deve ser identificado de forma fácil e inequívoca com o aumento de 10 vezes. O grau 4 caracteriza-se pelo pleomorfismo nuclear, a hipercromasia e o macro-núcléolo único ou múltiplo ³². O grau nuclear é determinado tomando como base o maior grau presente na amostra ^{24, 25}.

3.3.2 Subtipo histológico

Desde o primeiro relato de Mancilla-Jimenez *et al.* (1976) que sugeriram um prognóstico favorável para os pacientes portadores de CCR papilares, quando comparados com os portadores de CCR de células claras ¹⁵, ocorreram avanços significativos na caracterização morfológica e genética dos tumores papilares, os quais são atualmente reconhecidos como uma entidade histológica bem definida ^{16, 28}.

Estudos recentes mostraram que a estratificação por subtipo histológico dos CCR tem valor de prognóstico ^{16, 33}. Os pacientes portadores de tumor papilar apresentaram um prognóstico melhor quando comparados com os portadores de tumor de células claras ^{13, 15, 17}. A sobrevida de aproximadamente 5 anos, é de 90% e 70%, respectivamente ¹³.

Delahunt *et al.* ¹⁸ propuseram classificar os CCR papilares em dois subtipos. O tipo 1 apresenta células pequenas, com citoplasma escasso e organizado em uma camada única ou dupla. O tipo 2 possui células com citoplasma volumoso e usualmente eosinofílico, organizado de uma maneira

pseudo ou irregularmente estratificada. Os dois tipos apresentam comportamentos diferentes ¹⁸. Mejean *et al.* (2003) colaboradores relataram uma sobrevida de 5 anos de 95% para os CCR papilares tipo 1 e de 66% para os CCR papilares tipo 2 ¹⁹.

3.4 Tratamento

3.4.1 Nefrectomia radical

A excisão cirúrgica é considerado o tratamento padrão dos CCR. O método de escolha é a nefrectomia radical que inclui a remoção do rim em bloco junto com a fáscia de Gerota, a glândula adrenal do mesmo lado e os linfonodos regionais ³⁴. A nefrectomia por via laparoscópica foi inicialmente introduzida em 1991 ³⁵, sendo considerada uma alternativa de tratamento minimamente invasivo para os tumores em estágio inicial. O procedimento vem ganhando importância crescente ³⁶.

3.4.2 Nefrectomia parcial

A nefrectomia parcial, poupadora de néfrons, ganhou aceitação para o tratamento de tumores menores do que 4 cm de diâmetro ³⁴. Outras indicações para nefrectomia parcial incluem rim único, massas bilaterais,

insuficiência renal, hipertensão arterial, diabetes ou síndromes hereditárias que predispoem à CCR ³⁴.

3.4.3 Ablação percutânea

As técnicas percutâneas de termoablação dos tumores por calor com radiofrequência ³⁷ ou de crioablação ³⁸ representam a evolução mais recente no tratamento de tumores renais. Elas induzem necrose tumoral de forma não invasiva, sendo seus índices de complicações menores do que os da nefrectomia parcial ³⁹. Apesar dos resultados iniciais serem promissores, ainda existe a necessidade de mais estudos de longo prazo ³⁹.

3.5 Estudos por imagem

3.5.1 Tomografia computadorizada

As imagens por TC com e sem meio de contraste são o padrão ouro para o diagnóstico dos CCR. Isto se deve ao seu relativo custo baixo, conveniência e alta qualidade das imagens. Relatos anteriores mostraram um realce menor dos CCR papilares quando comparados com os de células claras ^{12, 40, 42}. Alguns autores tentaram usar a TC para diferenciar o CCR papilar do de células claras, tomando como base o realce pelo meio de

contraste na TC dinâmica. Os CCR de células claras têm um realce marcante e típico na fase córtico-medular e diminuído na fase excretora³¹. O realce dos CCR papilares foi descrito como gradual com o pico na fase excretora e menor quando comparado com o de células claras^{31, 43, 44}.

Também descreveu-se como uma das características dos CCR de células claras, a atenuação não homogênea devido à hemorragia e necrose, mesmo quando o tumor é pequeno^{12, 31, 40, 41, 45, 47}.

Mydlo *et al.* relataram os achados na TC dos CCR papilar tipo 1 como tendo realce menor, maior tamanho, ocorrerem em uma idade mais avançada e menor estágio quando comparados aos CCR papilar tipo 2⁴⁸.

3.5.2 Ressonância magnética

Tradicionalmente descrevem-se os CCR como apresentando uma intensidade de sinal intermediária entre o córtex e a medula renal nas imagens por RM ponderadas em T1 e hipersinal nas imagens ponderadas em T2⁴⁹. Mais recentemente o hiper sinal na imagens ponderadas em T2 foi relatado como sendo particular dos carcinomas de células claras³¹.

Em 1990 Sussman *et al.* relataram dois casos de CCR papilares com hiposinal nas imagens por RM ponderadas em T2⁴⁵, dado corroborado pelo relato de 5 CCR papilares com hiposinal por Shinmoto *et al.* em 1998⁽⁵⁰⁾. Posteriormente, Yabuki *et al.*⁵¹ e Tsuda *et al.*³¹ descreveram 2 em 3 casos e 5 em 6 casos de CCR papilares com hiposinal em T2, respectivamente.

Em 2006, Roy *et al.*⁵² relataram o resultado da avaliação qualitativa da intensidade de sinal dos CCR papilares, os quais tiveram hiposinal homogêneo ou discretamente heterogêneo nas imagens ponderadas em T2 em 52/55 dos casos. Entretanto, os estudos citados realizaram apenas avaliação subjetiva da intensidade de sinal, não sendo determinado o subtipo dos CCR papilares. Da mesma forma, não existe relato de análise estatística determinando se RM podia ser usada para diferenciar o CCR papilar do de células claras.

Recentemente, Yoshimitsu *et al.* utilizando imagens por RM em fase / fora de fase e imagens eco planares tentaram diferenciar os CCR papilares dos CCR de células claras, tomando como base a presença de gordura e depósitos hemosiderina⁵³. De forma predominante foram observados achados sugestivos da presença de hemosiderina entre os CCR papilares, não foram observadas diferenças estatísticas significativas com relação à presença de gordura entre os dois grupos⁵³. Porém, a grande limitação desse estudo é a falta de confirmação patológica.

Na patologia, a presença de hemosiderina, hemorragia fresca, hipocelularidade marcante com um fundo de colágeno e uma alta relação núcleo:citoplasma são fatores considerados como explicações possíveis para o baixo sinal dos tumores papilares nas imagens ponderadas em T2^{31, 45, 50}. Todavia, a influencia desses fatores na geração das imagens não está claramente definida.

Yabuki *et al.*⁵¹ avaliaram subjetivamente o realce nas imagens por RM de 3 CCR papilares e 43 de células claras e não realizaram uma análise

estatística devido à amostra de CCR papilares ser pequena. Mais recentemente Roy *et al.*⁵² descreveram que os CCR papilares tinham um realce pequeno, homogêneo e tardio, enquanto que os CCR de células claras tinham um realce maior e heterogêneo. De forma semelhante aos relatos anteriores, esses autores não determinaram os sub tipos de CCR papilares.

MÉTODO

4 MÉTODOS

4.1 Aprovação pela Comissão de Ética

O protocolo clínico desse estudo foi planejado e executado de acordo com as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos (Resolução 196/1996 do Conselho Nacional de Saúde) e aprovado pela Comissão de Ética do *Brigham and Women's Hospital* (Anexo 1).

4.2 Seleção dos pacientes

Foram avaliados retrospectivamente todos os pacientes portadores de CCR de células claras ou papilar, diagnosticados por estudo citológico e/ou histopatológico e que foram submetidos a avaliação de RM no *Brigham and Women's Hospital – Harvard Medical School* (Boston, MA-EUA), durante o período compreendido entre janeiro de 2000 e dezembro de 2005.

A pesquisa no banco de dados do departamento de patologia durante esse período demonstrou 539 CCR ressecados cirurgicamente ou biopsiados. Foram selecionados 49 CCR de células claras e papilares que passaram a ser estudados com imagens por RM, sendo 17 CCR papilar tipo 1, 4 CCR papilar tipo 2 e 28 CCR de células claras. Destes, 37 estavam disponíveis para análise pelo patologista, sendo eles 17 CCR papilar tipo 1, 4 CCR papilar tipo 2 e 16 CCR de células claras.

4.3 Imagens por ressonância magnética

As imagens por RM foram adquiridas em um equipamento de 1.5 T (GE Signa®, GE Health Care, Milwaukee, WI, USA). Foram revisadas as imagens axiais ponderadas em T1 FSPGR (*fast spoiled gradient echo*; TR/TE: 260-435/4.2 ms, angulo de inversão: 75°, espessura: 4-6 mm, intervalo: 1 mm, campo de visão: 34-40 cm, n: 15 e matriz: 256 x 512) ou T1 FAME tridimensional (*fast acquisition multiple-excitation spoiled GRE 3D*; TR/TE: 4.4-5.2/1.5-2.2 ms, angulo de inversão: 10°, espessura: 4-6 mm, intervalo: 0 mm, campo de visão: 32-40 cm, n: 8 e matriz: 256 x 512) antes e após a administração intravenosa de 20 ml do meio de contraste (469.01 mg de *gadopentetate dimeglumine/ml*, *Magnevist*; Berlex Laboratories, Wayne, NJ) com uma bomba de infusão numa velocidade de 2 ml/s; e as imagens axiais ponderadas em T2 SSFSE (*single-shot fast spin echo*; TR/TE: 1200-2500/87-92 ms, espessura: 5 mm, intervalo: 1 mm, campo de visão: 32-40

cm, n: 7 e matriz: 256 x 512). O gradiente e a bobina utilizados foram variáveis durante os 5 anos. Imagens em fase e fora de fase não faziam parte do protocolo de RM para avaliação de massa renal na maioria dos pacientes e não foram incluídas no estudo.

Dois radiologistas (MRBO, a doutoranda, e SYT, radiologista com 6 anos de experiência) analisaram de forma independente as imagens usando uma estação de trabalho de arquivamento de imagem e comunicação de sistemas (PACS) (AGFA-Gevaert AG, Belgium) cuja resolução do monitor era de 1280 x 1024 pixels. Ambas radiologistas não tinham conhecimento prévio dos achados histológicos.

Cada radiologista classificou qualitativamente a intensidade de sinal dos tumores nas imagens por RM ponderadas em T1 e T2 como hipointenso, isointenso, hiperintenso ou heterogêneo, quando comparado ao córtex renal normal (Figura 1).

Figura 1 – Exemplos de como foi determinada a intensidade de sinal do tumor comparada com a intensidade de sinal do córtex renal. (A) Imagem ponderada em T1 mostrando tumor com intensidade de sinal semelhante. (B) Em T2 um tumor com intensidade de sinal inferior

Quando heterogêneo, a intensidade de sinal prevalente foi documentada. Foi realizada a análise quantitativa através da medida da intensidade de sinal (IS) sendo também realizada após a escolha de uma região de interesse (ROI) definida pelos observadores.

Quando o tumor era homogêneo a ROI deveria abranger aproximadamente 50% da área do tumor. Se a lesão era heterogênea, a ROI foi colocada na área com intensidade de sinal predominante. A ROI foi alocada no córtex renal do mesmo rim em que estava localizado o tumor. Também foi calculado o percentual da IS do tumor em relação ao córtex renal nas imagens ponderadas em T1 e T2 ($\% \text{ IS do tumor} = \text{IS do tumor} / \text{IS do córtex renal normal} \times 100$).

Após a administração intravenosa do meio de contraste paramagnético, o realce foi avaliado qualitativamente como homogêneo, heterogêneo ou não perceptível. A análise quantitativa do realce foi feita focalizando uma ROI. Foi escolhido o maior valor da IS do tumor nas fases córtico-medular (aproximadamente 30 segundos após a administração do meio de contraste), nefrográfica precoce (aproximadamente 60 segundos após a administração do meio de contraste), nefrográfica tardia (aproximadamente 90 segundos após a administração do meio de contraste) e excretora (aproximadamente 130 segundos após a administração do meio de contraste). O tamanho e localização da ROI foram mantidos nas três fases e a IS do córtex renal normal foi medido como um controle para cada fase. Também foi calculado o percentual de realce para cada fase quando comparado à fase pré-contraste: $(\text{IS}_{\text{post contraste}} - \text{IS}_{\text{pré contraste}}) / \text{IS}_{\text{pré contraste}}$.

Essas informações foram compiladas em protocolo específico (Anexo 2). Foi calculada a média do percentual de realce para cada fase, assim como a média dos valores dos dois examinadores.

4.4 Avaliação histopatológica

Todos os espécimes histopatológicos foram revisados por um único patologista (JNG) com 11 anos de experiência e desconhecedor dos achados na imagens por RM, quem classificou os CCR como sendo papilares ou de células claras, de acordo com a classificação revisada de tumores renais^{10, 11}. Os CCR papilares foram sub classificados em tipo 1 (papilas cobertas com uma camada única ou dupla de células cuboides pequenas e citoplasma escasso) ou tipo 2 (papilas cobertas por células eosinofílicas grandes organizadas de uma maneira pseudo-estratificada ou irregular) como definido por Delahunt e Eble¹⁸.

Todos os tumores foram avaliados usando um protocolo específico (Anexo 3) que incluiu a análise das características das células tumorais (celularidade, relação núcleo:citoplasma, forma do núcleo, arquitetura, coloração do citoplasma e grau nuclear de Fuhrman) e os achados associados (hemosiderina, ferritina, sangue fresco, necrose, fibrose e calcificação). A celularidade foi classificada como baixa, intermediária ou alta; a relação núcleo:citoplasma classificada em menor do que 1, 1:1 ou maior do que 1; a forma do núcleo em redondo, oval ou irregular; a

arquitetura como papilar, ninho, sólido, cístico ou tubular e quando múltipla o percentual de cada componente foi estimado; a coloração do citoplasma foi classificada em clara, basofílica ou eosinofílica; e o grau nuclear de Fuhrman classificado de 1 a 4, conforme previamente descrito³². A presença ou ausência de hemosiderina, ferritina e sangue fresco foi documentada. Necrose e fibrose, quando presentes, foram classificadas em focal (< 10%), intermediária (10-50%) ou extensa (> 50%). Documentou-se a existência de calcificação e se focal ou multifocal.

Estavam disponíveis para avaliação do patologista espécimes de 17 CCR papilares do tipo 1 (biopsia percutânea com agulha fina = 5 e excisão cirúrgica = 12), 4 CCR papilares do tipo 2 (biopsia percutânea com agulha fina = 1 e excisão cirúrgica = 3) e 16 CCR de células claras (biopsia percutânea com agulha fina = 2, biopsia percutânea em core = 7 e excisão cirúrgica = 7). Não foi possível determinar a forma do núcleo em um CCR papilar tipo 1 e a arquitetura predominante em dois CCR de células claras.

4.5 Análise estatística

Para as variáveis categóricas foi realizada a análise de proporções e o teste exato de Fisher. Para as variáveis contínuas foi feito o sumário estatístico e o teste de Wilcoxon. As variáveis contínuas foram expressas em média $\pm$ 1 desvio-padrão. Foi conduzida análise estatística geral e

estratificada por patologia. Todos os testes estatísticos aplicados foram bicaudais. Significância estatística foi definida quando o valor de $p \leq 0.05$.

Os dados demográficos e as análises estatísticas entre a IS dos tumores na RM (Tabelas 1 a 5) incluiu 49 tumores (28 CCR de células claras, 17 CCR papilar tipo 1 e 4 CCR papilar tipo 2). As análises estatísticas envolvendo os achados patológicos (Tabelas 6 a 15) incluíram até 37 tumores avaliados pelo patologista (16 CCR de células claras, 17 CCR papilar tipo 1 e 4 CCR papilar tipo 2).

Os achados de imagem e histopatológicos foram correlacionados usando o teste de independência, análise de variância e comparações em par.

A concordância entre os avaliadores foi calculada usando a estatística de Kappa e o coeficiente de correlação de Spearman, no qual o valor do coeficiente de $r = 0,2$ indica correlação fraca, $r = 0,5$ moderada, $r = 0,8$ forte e $r = 1,0$ perfeita força de correlação⁵⁴.

RESULTADOS

5 RESULTADOS

5.1 Dados demográficos

5.1.1 CCR papilar tipos 1 e 2

O estudo incluiu 21 tumores papilares, sendo 17 classificados como tipo 1 e quatro como sendo do tipo 2 (Tabela 1).

Dos 17 tumores papilares do tipo 1, nove estavam localizados no rim esquerdo e oito no rim direito. O diâmetro médio dos tumores era 3,8 cm ($\pm$ 2,7 cm). Esses tumores estavam presentes em quatro pacientes do sexo feminino e 10 do sexo masculino, com média de idade de 60 anos ($\pm$ 12 anos). Um dos pacientes tinha 2 tumores e um outro tinha 3 tumores.

Dos quatro tumores papilares do tipo 2, dois estavam localizados no rim esquerdo e dois no rim direito. O diâmetro médio dos tumores foi de 3,8 cm ($\pm$ 3,4 cm). Dois pacientes eram do sexo feminino e dois do sexo masculino, com média de idade de 65 anos ($\pm$ 12 anos).

Tabela 1 – Dados demográficos dos pacientes com CCR papilar tipos 1 e 2, CCR de células claras, avaliados por RM, tamanho e localização dos tumores e tipos de espécimes patológicas

Dados demográficos		CCR papilar		CCR de células claras
		Tipo 1	Tipo 2	
Sexo (n)	Feminino	4	2	10
	Masculino	10	2	18
Idade (anos)	Média ± DP	60 ± 12	67 ± 8	65 ± 12
Localização (n)	Rim direito	8	1	12
	Rim esquerdo	9	3	16
Maior diâmetro do tumor (cm)	Média ± DP	3.8 ± 2,7	3.8 ± 3,4	4.6 ± 2,6
Menor diâmetro do tumor (cm)	Média ± DP	2.9 ± 1,7	3.6 ± 3,3	3.7 ± 1,9
Patologia (n)	Citologia	5	1	2
	Biopsia	0	0	7
	Ressecção cirúrgica	12	3	7

CCR: carcinoma de células renais
DP: desvio padrão

5.1.2 CCR de células claras

Vinte e oito tumores de células claras foram estudados por RM, 16 localizados no rim esquerdo e 12 no rim direito. O diâmetro médio dos tumores era 4,6 cm ± 2,6 cm. Esses tumores estavam presentes em 28 pacientes (10 feminino e 18 masculino), com idade média de 65 anos (± 12 anos).

5.2 Achados nas imagens por ressonância magnética ponderadas em T1 e T2

5.2.1 Análise pelo primeiro radiologista

5.2.1.1 Imagens ponderadas em T1

A análise qualitativa da IS dos CCR papilares tipo 1 nas imagens ponderadas em T1, quando comparado ao córtex renal normal, identificou 3/17 (18%) tumores com hiposinal, 10/17 (59%) tumores com isosinal, nenhum com hipersinal e 4/17 (23%) tumores heterogêneos (1/4 com predomínio de hipersinal e 3/4 sem predomínio de sinal) ($p > 0,05$) (Tabela 2).

Dos 4 CCR papilares tipo 2, 1/4 (25%) foi classificado como tendo hiposinal, 1/4 (25%) como tendo isosinal e 2/4 (50%) como heterogêneos (1/2 com predomínio de hiposinal e em 1/2 sem predomínio de sinal) ($p > 0,05$).

Entre os CCR de células claras, 6/28 (21,5%) tinham hiposinal, 13/28 (46,5%) tinham isosinal e 9/28 (32%) eram heterogêneos (4/9 com predomínio de hiposinal e 5/9 sem predomínio) ($p > 0,05$).

Tabela 2 – Avaliação qualitativa e quantitativa da intensidade de sinal dos CCR de células claras, CCR papilares tipo 1 e CCR papilares tipo 2 nas imagens por RM ponderadas em T1 e T2, avaliadas pelo radiologista 1

Achados na RM avaliados pelo radiologista 1		CCR papilar		CCR de células claras	Valor p
		Tipo 1	Tipo 2		
Análise qualitativa em T1 (n)	Hiposinal	3	1	6	> 0,05
	Isosinal	10	1	13	
	Hipersinal	0	0	0	
	Heterogêneo	predomínio de hiposinal	0	1	4
		predomínio de hipersinal	1	0	0
		sem predomínio	3	1	5
Análise quantitativa em T1 (%)	Média ± DP	90 ± 17	69 ± 41	81 ± 15	> 0,05
Análise qualitativa em T2 (n)	Hiposinal	10	2	0	< 0,01
	Isosinal	3	0	0	
	Hipersinal	0	0	10	
	Heterogêneo	predomínio de hiposinal	0	1	0
		predomínio de hipersinal	0	0	11
		sem predomínio	4	1	7
Análise quantitativa em T2 (%)	Média ± DP	66 ± 17	61 ± 35	148 ± 48	< 0,01

CCR: carcinoma de células renais
DP: desvio padrão
RM: ressonância magnética

Na análise quantitativa da IS dos tumores nas imagens ponderadas em T1 em relação ao córtex normal, a média da IS dos CCR papilares tipo 1 foi de 90% ($\pm 17\%$), dos CCR papilares tipo 2 foi de 60% ($\pm 41\%$) e dos CCR de células claras foi 81% ($\pm 15\%$) ($p > 0,05$).

As análises estatísticas das diferenças em IS nas avaliações qualitativa e quantitativa, pela primeira radiologista, das imagens por RM ponderadas em T1 e os diversos tipos histológicos não foram significativas ($p > 0,05$).

5.2.1.2 Imagens ponderadas em T2

Nas imagens ponderadas em T2, a maioria (10/17, 59%) dos CCR papilares tipo 1 tinha hiposinal, 3/17 (18%) tinham isosinal e 4/17 (23%) eram heterogêneos sem predomínio. Dos CCR papilares tipo 2, 2/4 (50%) foram classificados como tendo hiposinal, 1/4 (25%) como tendo sinal heterogêneo com predomínio de hiposinal e 1/4 (25%) como tendo sinal heterogêneo sem predomínio. Nenhum dos CCR papilares tipos 1 ou 2 apresentou hipersinal.

Entre os CCR de células claras, nenhum tumor tinha hiposinal ou era isointenso ao córtex renal, 10/28 (36%) tinham hipersinal, 11/28 (39%) eram heterogêneos com predomínio de hipersinal e 7/28 (25%) eram heterogêneos sem predomínio.

A média do percentual da IS dos CCR papilares tipo 1 ($66\% \pm 17\%$) e dos CCR papilares tipo 2 ($61\% \pm 35\%$) comparado ao córtex renal normal foi inferior à média dos CCR de células claras ($148\% \pm 48\%$) ($p < 0,01$).

As diferenças na análise qualitativa da IS dos tumores assim como a média do percentual da IS dos tumores em relação ao córtex renal nas imagens ponderadas em T2 e os diversos tipos histológicos foram estatisticamente significativas ($p < 0,05$).

5.2.2 Análise pelo segundo radiologista

5.2.2.1 Imagens ponderadas em T1

Na avaliação qualitativa pelo segundo radiologista da IS do tumor nas imagens ponderadas em T1 4/17 (24%) dos CCR papilares tipo 1 tinham hiposinal, 6/17 (35%) tinham isosinal, 1/17 (6%) tinham hipersinal e 6/17 (35%) eram tumores heterogêneos (3/6 com predomínio de hiposinal, 2/6 com predomínio de hipersinal e 1/6 sem predomínio). Entre os CCR papilares tipo 2, 2/4 (50%) foram classificados como tendo hiposinal e 2/4 (50%) como sendo heterogêneos com predomínio de hiposinal (Tabela 3).

Dos CCR de células claras, 11/28 (39%) tinham hiposinal, 4/28 (14%) tinham isosinal, e 13/28 (47%) eram heterogêneos (3/13 com predomínio de hiposinal e 10/13 sem predomínio).

A média do percentual da IS dos tumores em relação ao córtex renal normal foi 87% ($\pm 30\%$) para os CCR papilares tipo 1, 59% ($\pm 23\%$) para os CCR papilares tipo 2 e 84% ($\pm 27\%$) para os CCR de células claras ($p > 0,05$).

Tabela 3 – Avaliação qualitativa e quantitativa da intensidade de sinal dos CCR de células claras, CCR papilares tipo 1 e CCR papilares tipo 2 nas imagens por RM ponderadas em T1 e T2, avaliadas pelo radiologista 2

Achados na RM avaliados pelo radiologista 2			CCR papilar		CCR de células claras	Valor p
			Tipo 1	Tipo 2		
Análise qualitativa em T1 (n)	Hiposinal		4	2	11	> 0,05
	Isosinal		6	0	4	
	Hipersinal		1	0	0	
	Heterogêneo	predomínio de hiposinal	3	2	3	
		predomínio de hipersinal	2	0	0	
		sem predomínio	1	0	10	
Análise quantitativa em T1 (%)	Média ± DP		87 ± 30	59 ± 23	84 ± 27	> 0,05
Análise qualitativa em T2 (n)	Hiposinal		7	2	1	< 0,05
	Isosinal		1	0	2	
	Hipersinal		0	0	10	
	Heterogêneo	predomínio de hiposinal	5	0	1	
		predomínio de hipersinal	0	0	7	
		sem predomínio	4	2	7	
Análise quantitativa em T2 (%)	Média ± DP		75 ± 18	46 ± 13	134 ± 46	< 0,05

CCR: carcinoma de células renais
DP: desvio padrão
RM: ressonância magnética

As análises estatísticas das diferenças entre a IS e o percentual da IS dos tumores nas imagens ponderadas em T1 e os diversos tipos histológicos também não foi significativa para o segundo examinador ($p > 0,05$).

Semelhante ao primeiro examinador, as diferenças na análise qualitativa e quantitativa pelo segundo examinador nas imagens ponderadas em T1 e os diversos tipos histológicos não foram estatisticamente significativas, exceto pelo fato de quando o tumor era heterogêneo, os CCR de células claras não tinham predomínio de sinal (19/13), enquanto os CCR papilares tipo 1 tinham uma IS variável e os CCR papilares tipo 2 tinham o predomínio de hiposinal ($p = 0,05$).

5.2.2.2 Imagens ponderadas em T2

Nas imagens ponderadas em T2 7/17 (41%) dos CCR papilares tipo 1 tinham hiposinal, 1/17 (6%) tinha isosinal, 5/17 (29%) eram heterogêneos com predomínio de hiposinal e 4/17 (24%) eram heterogêneos sem predomínio. Entre os CCR papilares tipo 2, 2/4 (50%) tinham hiposinal e 2/4 (50%) eram heterogêneos sem predomínio. Semelhante ao primeiro examinador, nenhum dos CCR papilares foi classificado como tendo hipersinal.

Dos CCR de células claras 10/28 (36%) tinham hipersinal, 1/28 (4%) hiposinal, 2/28 (7%) isosinal e 15/28 (53%) eram heterogêneos (7/15 com

predomínio de hipersinal, 7/15 sem predomínio e 1/15 com predomínio de hiposinal.

A média do percentual da IS dos CCR papilares tipo 1 ($75\% \pm 18\%$) e CCR papilares tipo 2 ($46\% \pm 13\%$) foi inferior à dos CCR de células claras ($134\% \pm 46\%$) ($p < 0,01$).

Análogo ao primeiro examinador, as diferenças na análise qualitativa pelo segundo examinador da IS dos tumores, assim como a média do percentual da IS dos tumores em relação ao córtex renal nas imagens ponderadas em T2 e os diversos tipos histológicos foram estatisticamente significativas ($p < 0,05$)

5.3 Realce tumoral após a administração do meio de contraste paramagnético

5.3.1 Análise pelo primeiro radiologista

A avaliação qualitativa do realce após a administração intravenosa do gadolínio entre os CCR papilares tipo 1 foi classificado como homogêneo em 8/17 (47%) dos casos, heterogêneo em 5/17 (29%) e não perceptível em 4/17 (24%). Entre os CCR papilares tipo 2, 3/4 (75%) apresentou realce heterogêneo e 1/4 (25%) teve realce não perceptível. 27/28 (96%) dos CCR de células claras apresentaram realce heterogêneo e em 1/28 (4%) caso o realce não foi perceptível. Nenhum CCR de células claras foi classificado

como tendo realce homogêneo. As diferenças de padrão de realce entre os diversos tipos histológicos foram estatisticamente significativas ($p < 0,05$) (Tabela 4).

Tabela 4 – Avaliação qualitativa e quantitativa do realce dos CCR de células claras, CCR papilares tipo 1 e CCR papilares tipo 2 nas imagens por RM ponderadas em T1, avaliadas pelo radiologista 1

Realce na RM avaliado pelo radiologista 1			CCR papilar		CCR de células claras	Valor p
			Tipo 1	Tipo 2		
Análise qualitativa (n)	Não perceptível		4	1	1	< 0,01
	Homogêneo		8	0	0	
	Heterogêneo		5	3	27	
Análise quantitativa do % de realce tumoral	Fase córtico - medular	Média	34	13	92	*0,01, 0,03, > 0,05
		DP	42	16	121	
	Fase nefrográfica precoce	Média	102	25	123	*> 0,05, 0,01, > 0,05
		DP	176	7	134	
	Fase nefrográfica tardia	Média	38	35	120	*< 0,01, 0,04, > 0,05
		DP	53	5	125	
	Fase excretora	Média	32	42	127	*0,03, > 0,05, > 0,05
		DP	39	27	163	

CCR: carcinoma de células renais; DP: desvio padrão; RM: ressonância magnética;
 * Valor do p correlacionando CCR papilar tipo 1 com CCR de células claras;
 CCR papilar tipo 2 com CCR de células claras e CCR papilar tipo1 com tipo 2, respectivamente.

Na análise qualitativa, os CCR papilares tipos 1 e 2 realçaram menos do que os CCR de células claras em todas as fases. Na fase córtico-medular, a média do percentual de realce dos CCR papilares tipo 1 foi 34% ($\pm 42\%$), dos CCR papilares tipo 2 foi 13% ($\pm 16\%$) e dos CCR de células claras foi 92% ($\pm 121\%$). A média do realce dos CCR papilares também foi menor nas fases nefrográfica precoce (papilares tipo 1: 102% $\pm 176\%$, papilares tipo 2: 25% $\pm 7\%$, células claras: 123% $\pm 134\%$), nefrográfica tardia

(papilares tipo 1: $38\% \pm 53\%$, papilares tipo 2: $35\% \pm 5\%$, células claras: $120\% \pm 125\%$) e excretora (papilares tipo 1: $32\% \pm 39\%$, papilares tipo 2: $42\% \pm 27\%$, células claras: $127\% \pm 163\%$) (Gráfico 1).

Houve diferença estatisticamente significativa entre a média de percentual de realce dos CCR papilares tipos 1 e 2 quando comparadas aos CCR de células claras nas fases córtico-medular e nefrográfica tardia ($p < 0,05$). Também foi observada diferença estatisticamente significativa entre a média do percentual de realce dos CCR papilares tipo 2 quando comparadas aos CCR de células claras na fase nefrográfica precoce ($p = 0,01$) e entre a média do percentual de realce dos CCR papilares tipo 1 quando comparadas aos CCR de células claras na fase excretora ($p = 0,03$).

Gráfico 1 – Média dos percentuais de realce dos CCR de células claras e papilares tipos 1 e 2 após a administração intravenosa do gadolínio, avaliados pelo radiologista 1

5.3.2 Análise pelo segundo radiologista

Na análise qualitativa, o realce dos CCR papilares tipo 1 foi heterogêneo em 13/17 (76%) e não perceptível em 4/17 (24%). Entre os CCR papilares tipo 2, 3/4 (75%) tinham realce heterogêneo e 1/4 (25%) tinha realce não perceptível. A maioria, 25/28 (89%) dos CCR de células claras apresentou realce heterogêneo, em 1/28 (4%) o realce foi mínimo e em 2/28 (7%) foi homogêneo. Entretanto, essa diferença de realce entre os três grupos não foi estatisticamente significativa ($p > 0,05$) (Tabela 5).

Tabela 5 – Avaliação qualitativa e quantitativa do realce dos CCR de células claras, CCR papilares tipo 1 e CCR papilares tipo 2 nas imagens por RM ponderadas em T1, avaliadas pelo radiologista 2

Realce na RM avaliado pelo radiologista 2			CCR papilar		CCR de células claras	Valor p
			Tipo 1	Tipo 2		
Análise qualitativa (n)	Não perceptível		4	1	1	> 0,05
	Homogêneo		0	0	2	
	Heterogêneo		13	3	25	
Análise quantitativa do % do realce tumoral	Fase córtico-medular	Média	52	25	95	*> 0,05, > 0,05,
		DP	53	13	115	> 0,05
	Fase nefrográfica precoce	Média	79	31	124	*0,06, < 0,01,
		DP	73	27	118	> 0,05
	Fase nefrográfica tardia	Média	73	43	124	*> 0,05, 0,04,
		DP	57	29	120	> 0,05
	Fase excretora	Média	62	69	129	*> 0,05, > 0,05,
		DP	51	21	156	> 0,05

CCR: carcinoma de células renais; DP: desvio padrão; RM: ressonância magnética;

* Valor do p correlacionando CCR papilar tipo1 com CCR de células claras; CCR papilar tipo 2 com CCR de células claras e CCR papilar tipo1 com tipo 2, respectivamente.

Na análise quantitativa do realce, os CCR papilares tipos 1 e 2 realçaram menos do que os CCR de células claras nas fases córtico-medular (papilares tipo 1: $52\% \pm 53\%$, papilares tipo 2: $25\% \pm 13\%$, células claras: $95\% \pm 115\%$), nefrográfica precoce (papilares tipo 1: $79\% \pm 73\%$, papilares tipo 2: $31\% \pm 27\%$, células claras: $124\% \pm 118\%$), nefrográfica tardia (papilares tipo 1: $73\% \pm 57\%$, papilares tipo 2: $43\% \pm 29\%$, células claras: $124\% \pm 120\%$) e excretora (papilares tipo 1: $62\% \pm 51\%$, papilares tipo 2: $69\% \pm 21\%$, células claras: $129\% \pm 156\%$) (Gráfico 2). Apesar do realce dos CCR papilares ter sido menor do que o de células claras em todas as fases, apenas a diferença da média do percentual de realce entre os CCR papilares tipo 2 e CCR de células claras nas fases nefrográfica precoce e tardia foram significativos ($p < 0,01$ e $p = 0,04$).

Gráfico 2 – Média dos percentuais de realce dos CCR de células claras e papilares tipos 1 e 2 após a administração intravenosa do gadolínio, avaliados pelo radiologista 2

5.3.3 Média do percentual de realce dos tumores baseado nos dados dos dois examinadores

Na análise quantitativa do realce, a média do percentual de realce para os dois examinadores mostrou que os CCR papilares tipos 1 e 2 realçaram menos do que os CCR de células claras em todas as fases: córtico-medular (papilares tipo 1: 43% $\pm$ 45%, papilares tipo 2: 19% $\pm$ 24%, células claras: 93% $\pm$ 161%), nefrográfica precoce (papilares tipo 1: 91% $\pm$ 93%, papilares tipo 2: 35% $\pm$ 64%, células claras: 123% $\pm$ 123%), nefrográfica tardia (papilares tipo 1: 55% $\pm$ 39%, papilares tipo 2: 45% $\pm$ 12%, células claras: 122% $\pm$ 122%) e excretora (papilares tipo 1: 47% $\pm$ 45%, papilares tipo 2: 55% $\pm$ 24%, células claras: 129% $\pm$ 161%). Quando comparadas, as médias do percentual de realce dos CCR papilares tipo 1 e papilares tipo 2 foram significativamente menores do que a média dos CCR de células claras em todas as fases ($p < 0,05$), com exceção da diferença entre CCR papilares tipo 1 e CCR de células claras na fase nefrográfica precoce ($p = 0,11$) e as diferenças entre todos os tipos de CCR na fase excretora ($p > 0,05$) (Gráfico 3).

Gráfico 3 – Média dos percentuais de realce dos CCR de células claras e papilares tipos 1 e 2 após a administração intravenosa do gadolínio, avaliados por ambos examinadores

Os CCR papilares tipo 1 tiveram um pico de realce na fase nefrográfica precoce, com declínio gradual subsequentemente (Figura 2).

Figura 2 – CCR papilar tipo 1 medindo 3,6 cm em um paciente do sexo masculino de 57 anos. Imagens por RM ponderadas em T1 antes (A) e após a administração intravenosa do contraste paramagnético (B, C e D) demonstrando pico de realce na fase nefrográfica precoce e declínio gradual subsequente. O percentual médio de realce em cada fase foi: 25% na córtico-medular (B), 64% na nefrográfica precoce (C) e 0% na nefrográfica tardia (D)

Já os CCR papilares tipo 2 mostraram um realce progressivo até a fase excretora e os CCR de células claras realçaram rapidamente na fase córtico-medular e nefrográfica precoce atingindo um platô nas fases nefrográfica tardia e excretora (Figura 3).

Figura 3 – CCR de células claras medindo 2,6 cm em um paciente do sexo masculino de 89 anos. Imagens por RM ponderadas em T1 antes (A) e após a administração intravenosa do contraste paramagnético (B, C, D e E) demonstrando um rápido realce até a fase nefrográfica precoce (164%) (C), atingindo um platô nas fases nefrográfica tardia (172%) (D) e excretora (160%) (E)

5.4 Achados histopatológicos

5.4.1 Características das células tumorais

Quando comparados os subtipos de CCR, não houve diferença significativa entre a celularidade dos papilares tipo 1 (baixa = 2/17, intermediária = 5/17 e alta = 10/17), papilares tipo 2 (baixa = 0/4, intermediária = 2/4 e alta = 2/4) e de células claras (baixa = 5/16, intermediária = 4/16 e alta = 7/16) ($p > 0,05$) (Tabela 6).

Também não foi detectada diferença estatisticamente significativa entre a relação núcleo:citoplasma dos CCR papilares tipo 1 (baixa = 2/17, intermediária = 10/17 e alta = 5/17), CCR papilares tipo 2 (baixa = 2/4,

intermediária = 2/4 e alta = 0/4) e dos CCR de células claras (baixa = 4/16, intermediária = 9/16 e alta = 3/16) ($p > 0,05$).

Tabela 6 – Achados histopatológicos das células tumorais dos CCR de células claras, CCR papilares tipo 1 e CCR papilares tipo 2

Achados histopatológicos das células tumorais		CCR papilar		CCR de células claras	Valor p
		Tipo 1	Tipo 2		
Celularidade (n)	Baixa	2	0	5	> 0,05
	Intermediária	5	2	4	
	Alta	10	2	7	
Relação núcleo:citoplasma (n)	Baixa (<1:1)	2	2	4	> 0,05
	Intermediária (=1:1)	10	2	9	
	Alta (>1:1)	5	0	3	
Forma do núcleo (n)	Redondo	3	2	11	0,04
	Oval	10	2	3	
	Irregular	3	0	2	
	Não classificado	1	0	0	
Arquitetura predominante (n)	Papilar	13	3	0	< 0,01
	Ninho	0	0	11	
	Sólido	4	0	1	
	Cístico	0	0	2	
	Tubular	0	1	0	
	Não classificado	0	0	2	
Citoplasma predominante (n)	Claro	17	1	16	< 0,01
	Basofílico	0	0	0	
	Eosinofílico	0	3	0	
Grau nuclear de Fuhrman (n)	1	0	0	2	> 0,05
	2	13	2	10	
	3	2	2	3	
	4	2	0	1	

CCR: carcinoma de células renais

A maioria dos CCR papilares tipo 1 tinha núcleo oval (10/16) enquanto a maior parte dos CCR de células claras tinha núcleo redondo (11/16) ($p =$

0,04). Entre os CCR papilares tipo 2, 2/4 tinham núcleo redondo e 2/4 eram ovais.

A arquitetura do tumor foi predominantemente papilar entre os CCR papilares tipo 1 (13/17) e tipo 2 (3/4), enquanto a maioria dos CCR de células claras demonstrou arquitetura em ninho (11/14) ($p < 0,01$).

Todos os CCR papilares tipo 1 e CCR de células claras tinham um citoplasma predominantemente claro e a maioria (3/4) dos CCR papilares tipo 2 apresentou um citoplasma predominantemente eosinofílico ($p < 0,01$).

Não foi estatisticamente significativa a diferença entre o grau nuclear de Fuhman dos CCR papilares tipo 1 (grau 1 = 0/17, grau 2 = 13/17, grau 3 = 2/17, grau 4 = 2/17), CCR papilares tipo 2 (grau 1 = 0/4, grau 2 = 2/4, grau 3 = 2/4, grau 4 = 0/4) e CCR de células claras (grau 1 = 2/16, grau 2 = 10/16, grau 3 = 3/16, grau 4 = 1/16) ($p > 0,05$).

5.4.2 Achados histopatológicos associados

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os CCR quando comparada a presença de hemosiderina (papilares tipo 1 = 6/17, papilares tipo 2 = 2/4 e CCR de células claras = 7/16), ferritina (papilares tipo 1 = 0/17, papilares tipo 2 = 1/4 e CCR de células claras = 1/16) e sangue fresco (papilares tipo 1 = 6/17, papilares tipo 2 = 1/4 e CCR de células claras = 11/16) ($p > 0,05$) (Tabela 7).

Tabela 7 – Achados histopatológicos associados dos CCR de células claras, CCR papilares tipo 1 e CCR papilares tipo 2

Achados histopatológicos associados		CCR papilar		CCR de células claras	Valor p
		Tipo 1	Tipo 2		
Hemosiderina (n)	Ausente	11	2	9	> 0,05
	Presente	6	2	7	
Ferritina (n)	Ausente	17	3	15	> 0,05
	Presente	0	1	1	
Sangue fresco (n)	Ausente	11	3	5	> 0,05
	Presente	6	1	11	
Necrose (n)	Ausente	12	3	11	> 0,05
	Focal	0	0	3	
	Intermediária	3	0	2	
	Extensa	2	1	0	
Fibrose (n)	Ausente	14	3	7	> 0,05
	Focal	3	1	5	
	Intermediária	0	0	4	
	Extensa	0	0	0	
Calcificação (n)	Ausente	14	4	16	> 0,05
	Focal	0	0	0	
	Multifocal	3	0	0	

CCR: carcinoma de células renais

A maioria dos CCR avaliados não tinha necrose (papilares tipo 1 = 5/17, papilares tipo 2 = 1/4 e de células claras = 5/16) e não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p > 0,05$).

Fibrose foi observada em 3/17 (18%) dos CCR papilares tipo 1, 1/4 (25%) dos CCR papilares tipo 2 e 9/16 (56%) CCR de células claras ($p > 0,05$). Calcificação foi observada apenas nos CCR papilares tipo 1 (3/17).

Nenhum CCR papilar tipo 2 ou de células claras apresentava calcificação, porém essa diferença não foi estatisticamente significativa ($p > 0,05$).

5.5 Correlação entre os achados nas imagens por RM e características histopatológicas

5.5.1 Correlação entre os achados nas imagens ponderadas em T1 avaliados pelo radiologista 1 e características histopatológicas

A celularidade dos tumores com hiposinal foi baixa em 2/8 (25%) dos casos, intermediária em 5/8 (62%) e alta em 1/8 (13%). Os tumores com isosinal também apresentaram celularidade variada (baixa = 4/17, intermediária = 5/17 e alta = 8/17). A maioria (10/12) dos tumores com sinal heterogêneo nas imagens por RM ponderadas em T1 tinha celularidade alta ($p = 0,04$) (Tabela 8).

Tabela 8 – Correlação entre a IS dos tumores nas imagens por RM ponderadas em T1, avaliadas pelo radiologista 1, com achados histopatológicos das células tumorais

Achados histopatológicos das células tumorais		Sinal em T1, radiologista 1				Valor p
		Hipo	Iso	Hiper	Heterogêneo	
Celularidade (n)	Baixa	2	4	0	1	0,04
	Intermediária	5	5	0	1	
	Alta	1	8	0	10	
Relação núcleo:citoplasma (n)	Baixa	2	3	0	3	> 0,05
	Intermediária	5	11	0	5	
	Alta	1	3	0	4	
Forma do núcleo (n)	Redondo	5	8	0	4	> 0,05
	Oval	3	6	0	6	
	Irregular	0	3	0	2	
Arquitetura predominante (n)	Papilar	4	8	0	4	> 0,05
	Ninho	2	4	0	5	
	Sólido	0	2	0	3	
	Cístico	1	1	0	0	
	Tubular	0	1	0	0	
	Não classificado	1	1	0	0	
Citoplasma predominante (n)	Claro	7	17	0	10	> 0,05
	Basofílico	0	0	0	0	
	Eosinofílico	1	0	0	2	
Grau nuclear de Fuhrman (n)	1	0	3	0	0	< 0,01
	2	8	10	0	5	
	3	0	2	0	6	
	4	0	2	0	1	

Não houve diferença significativa entre os tumores com as diversas intensidades de sinal em T1 e a relação núcleo:citoplasma, forma do núcleo e arquitetura predominante do tumor ($p > 0,05$).

A relação núcleo:citoplasma foi intermediária na maioria dos tumores, incluindo 5/8 (62%) dos tumores com hiposinal, 11/17 (65%) dos tumores com isosinal e 5/12 (42%) dos tumores heterogêneos ($p > 0,05$). A maioria dos tumores com hiposinal (5/8, 62%) e com isosinal (8/17, 47%) tinham núcleo redondo e a maior parte dos tumores heterogêneos (6/12, 50%) apresentava núcleo oval ($p > 0,05$). Houve predomínio da arquitetura papilar entre os tumores com hiposinal (4/8, 50%) e isosinal (8/17, 47%). Entre os tumores heterogêneos 5/12 (42%) tinham arquitetura predominante em ninho e 4/12 (33%) eram papilar ($p > 0,05$). O citoplasma claro foi predominante nos tumores com hiposinal (7/8, 87%), isosinal (17/17, 100%) e sinal heterogêneo (10/12, 83%) ($p > 0,05$).

O grau nuclear predominante entre os tumores com hiposinal (8/8) e isosinal (10/17) foi 2 e a maioria dos tumores heterogêneos tinha grau nuclear 3 (6/12) ($p < 0,01$).

Hemosiderina estava presente em 4/8 (50%) dos tumores com hiposinal, 7/17 (41%) dos tumores com isosinal e 4/12 (33%) dos tumores com sinal heterogêneo nas imagens ponderadas em T1 ($p > 0,05$). Ferritina foi encontrada apenas nos tumores com sinal heterogêneo (2/12, 17%) ($p = 0,04$). Sangue fresco foi observado em 2/8 (25%) dos tumores com hiposinal, 8/17 (47%) dos tumores com isosinal e 8/12 (67%) dos tumores com sinal heterogêneo ($p > 0,05$) (Tabela 9).

Tabela 9 – Correlação entre a IS dos tumores na imagens por RM ponderadas em T1, avaliadas pelo radiologista 1, com os achados histopatológicos associados

Achados histopatológicos associados		Sinal em T1, radiologista 1				Valor p
		Hipo	Iso	Hiper	Heterogêneo	
Hemosiderina (n)	Ausente	4	10	0	8	> 0,05
	Presente	4	7	0	4	
Ferritina (n)	Ausente	8	17	0	10	0,04
	Presente	0	0	0	2	
Sangue fresco (n)	Ausente	6	9	0	4	> 0,05
	Presente	2	8	0	8	
Necrose (n)	Ausente	6	14	0	6	> 0,05
	Focal	2	0	0	1	
	Intermediária	0	1	0	4	
	Extensa	0	2	0	1	
Fibrose (n)	Ausente	5	12	0	7	> 0,05
	Focal	2	5	0	2	
	Intermediária	1	0	0	3	
	Extensa	0	0	0	0	
Calcificação (n)	Ausente	8	15	0	11	> 0,05
	Focal	0	0	0	0	
	Multifocal	0	2	0	1	

Havia necrose em 2/8 (25%) dos tumores com hiposinal, 3/17 (18%) dos tumores com isosinal e 6/12 (50%) dos tumores com sinal heterogêneo ($p>0.05$). Também não houve diferença estatisticamente significativa quanto a presença de fibrose entre os tumores com hiposinal (3/8, 37%), isosinal (5/17, 29%) e sinal heterogêneo (5/12, 42%) ($p>0.05$). Calcificação estava presente em apenas 2/17 (12%) dos tumores com isosinal e 1/12 (8%) dos tumores heterogêneos ($p > 0,05$).

5.5.2 Correlação entre os achados nas imagens ponderadas em T1 avaliados pelo radiologista 2 e características histopatológicas

A celularidade dos tumores com hiposinal foi baixa em 4/13 (31%), intermediária em 5/13 (38%) e alta em 4/13 (31%). Os tumores com isosinal apresentaram celularidade baixa em 1/9 (11%), intermediária em 2/9 (22%) e alta em 6/9 (67%). O único tumor com hipersinal tinha celularidade alta, assim como a maioria dos tumores com sinal heterogêneo (8/14, 57%). Os demais tumores heterogêneos apresentavam celularidade intermediária (4/14, 29%) e baixa (2/14, 14%). Essas diferenças não foram estatisticamente significativas ($p > 0,05$) (Tabela 10).

Tabela 10 – Correlação entre a IS dos tumores nas imagens por RM ponderadas em T1, avaliadas pelo radiologista 2, com achados histopatológicos das células tumorais

Achados histopatológicos das células tumorais		Sinal em T1, radiologista 2				Valor p
		Hipo	Iso	Hiper	Heterogêneo	
Celularidade (n)	Baixa	4	1	0	2	> 0,05
	Intermediária	5	2	0	4	
	Alta	4	6	1	8	
Relação núcleo:cito-plasma (n)	Baixa	2	1	0	6	> 0,05
	Intermediária	8	5	0	7	
	Alta	3	3	1	1	
Forma do núcleo (n)	Redondo	6	5	0	6	> 0,05
	Oval	6	3	1	5	
	Irregular	1	1	0	3	
Arquitetura predominante (n)	Papilar	5	4	1	6	> 0,05
	Ninho	3	3	0	5	
	Sólido	0	2	0	3	
	Cístico	2	0	0	0	
	Tubular	1	0	0	0	
	Não classificado	2	0	0	0	
Citoplasma predominante (n)	Claro	12	9	1	12	> 0,05
	Basofílico	0	0	0	0	
	Eosinofílico	1	0	0	2	
Grau nuclear de Fuhrman (n)	1	0	0	0	1	> 0,05
	2	11	7	1	7	
	3	2	2	0	4	
	4	0	0	0	2	

Também não houve diferença estatisticamente significativa entre as intensidades de sinal dos tumores em T1 e a relação núcleo:citoplasma, forma do núcleo, arquitetura tumoral e o grau nuclear de Fuhrman ($p > 0,05$). A maioria dos tumores com hiposinal (8/13, 61%) e isosinal (5/9, 56%) apresentava relação núcleo:citoplasma intermediária. O único tumor com hipersinal tinha relação núcleo:citoplasma alta.

A relação núcleo:citoplasma entre os tumores heterogêneos foi baixa (6/14, 43%), intermediária (7/14, 50%) e alta (1/14, 7%). Quanto a forma do núcleo, 6/13 (46%) dos tumores com hiposinal tinham núcleo redondo e 6/13 (46%) tinham núcleo oval. Núcleo redondo foi observado em 5/9 (56%) dos tumores com isosinal e 6/14 (43%) dos tumores heterogêneos.

A arquitetura predominante foi variada sendo preponderantemente papilar entre os tumores com hiposinal (5/13, 38%), isosinal (4/9, 44%) e sinal heterogêneo (6/14, 43%) ($p > 0,05$).

Citoplasma claro foi observado em 12/13 (92%) dos tumores com hiposinal, 9/9 (100%) dos com isosinal, 1/1 (100%) dos com isosinal e 12/14 (86%) dos tumores heterogêneo ($p > 0,05$).

O grau nuclear 2 foi predominante entre os tumores com hiposinal (11/13, 85%), isosinal (7/9, 78%), hipersinal 1/1, 100%) e tumores heterogêneos (7/14, 50%) ($p > 0,05$).

Hemosiderina foi observada em 5/13 (38%) dos tumores com hiposinal, 4/9 (44%) dos tumores com isosinal e 6/14 (43%) dos tumores com sinal heterogêneo ($p > 0,05$). Ferritina foi encontrada em apenas 1/13 (8%) dos tumores com hiposinal e 1/14 (7%) dos tumores com sinal

heterogêneo ($p > 0,05$). Sangue fresco estava presente em 8/13 (61%) dos tumores com hiposinal, 3/9 (33%) dos tumores com isosinal e 6/14 (43%) dos tumores com sinal heterogêneo ($p > 0,05$) (Tabela 11).

Tabela 11 – Correlação entre a intensidade de sinal dos tumores na imagens por RM ponderadas em T1, avaliadas pelo radiologista 2, com os achados histopatológicos associados

Achados histopatológicos associados		Sinal em T1, radiologista 2				Valor p
		Hipo	Iso	Hiper	Heterogêneo	
Hemosiderina (n)	Ausente	8	5	1	8	> 0,05
	Presente	5	4	0	6	
Ferritina (n)	Ausente	12	9	1	13	> 0,05
	Presente	1	0	0	1	
Sangue fresco (n)	Ausente	5	6	0	8	> 0,05
	Presente	8	3	1	6	
Necrose (n)	Ausente	10	7	1	8	> 0,05
	Focal	1	0	0	2	
	Intermediária	1	1	0	3	
	Extensa	1	1	0	1	
Fibrose (n)	Ausente	8	7	1	8	> 0,05
	Focal	4	1	0	4	
	Intermediária	1	1	0	2	
	Extensa	0	0	0	0	
Calcificação (n)	Ausente	13	8	0	13	> 0,05
	Focal	0	1	1	1	
	Multifocal	0	0	0	0	

Necrose foi detectada em 3/13 (23%) dos tumores com hiposinal, 2/9 (22%) dos tumores com isosinal, nenhum dos tumores com hipersinal e 6/14 (43%) dos tumores heterogêneos, porém essa diferença não foi significativa ($p > 0,05$). Fibrose foi observada em 5/13 (38%) dos tumores com hiposinal, 2/9 (22%) dos tumores com isosinal, nenhum dos tumores com hipersinal e 6/14 (43%) dos tumores com sinal heterogêneo ($p > 0,05$). Calcificação estava presente em 1/9 (11%) dos tumores com isosinal, 1/1 (100%) dos tumores com hipersinal e 1/14 (7%) dos tumores heterogêneos ($p > 0,05$).

5.5.3 Correlação entre achados nas imagens ponderadas em T2 avaliadas pelo radiologista 1 e achados histopatológicos

Houve predomínio de arquitetura papilar entre os tumores com hiposinal (11/12, 92%) e com isosinal (3/3), enquanto nenhum tumor com arquitetura papilar apresentou hipersinal ($p < 0,01$) (Figura 4, Tabela 12).

Figura 4 – CCR papilar tipo 2 medindo 1.2 cm em um paciente do sexo masculino de 57 anos. A. Nas imagens por RM ponderadas em T2 ambos os examinadores classificaram o tumor como tendo hiposinal. Na análise quantitativa, a intensidade de sinal do tumor foi 30% (examinador 1) e 33% (examinador 2) do valor do córtex renal. B. O estudo histopatológico do espécime cirúrgico observou arquitetura papilar tipo 2, celularidade intermediária, citoplasma eosinofílico, núcleos redondos e ovais Fuhrman grau 2 e relação núcleo:citoplasma igual a 1. Hemosiderina também foi observada. Não foram identificados sangue fresco, ferritina, fibrose, necrose ou calcificação

Tabela 12 – Correlação entre a intensidade de sinal dos tumores nas imagens por RM ponderadas em T2, avaliadas pelo radiologista 1, achados histopatológicos das células tumorais

Achados histopatológicos das células tumorais		Sinal em T2, radiologista 1				Valor p
		Hipo	Iso	Hiper	Heterogêneo	
Celularidade (n)	Baixa	2	0	2	3	>0,05
	Intermediária	6	1	3	1	
	Alta	4	2	2	11	
Relação núcleo:cito-plasma (n)	Baixa	3	0	3	2	>0,05
	Intermediária	6	2	3	10	
	Alta	3	1	1	3	
Forma do núcleo (n)	Redondo	5	0	5	7	>0,05
	Oval	6	2	1	6	
	Irregular	1	1	1	2	
Arquitetura predominante (n)	Papilar	11	3	0	2	<0,01
	Ninho	0	0	4	7	
	Sólido	1	0	0	4	
	Cístico	0	0	2	0	
	Tubular	0	0	0	1	
	Não classificado	0	0	1	1	
Citoplasma predominante (n)	Claro	10	3	7	14	>0,05
	Basofílico	0	0	0	0	
	Eosinofílico	2	0	0	1	
Grau nuclear de Fuhrman (n)	1	0	0	1	0	>0,05
	2	10	3	6	7	
	3	1	0	0	7	
	4	1	0	0	1	

O predomínio da arquitetura em ninho foi visto entre os tumores com hipersinal (4/6) e tumores heterogêneos 7/16 ($p < 0,01$) (Figura 5).

Figura 5 – CCR de células claras medindo 2,6 cm em um paciente do sexo masculino de 89 anos. A. Nas imagens por RM ponderadas em T2 ambos os examinadores classificaram o tumor como tendo hipersinal. Na análise quantitativa, a intensidade de sinal do tumor foi 200% (examinador 1) e 160% (examinador 2) do valor do córtex renal. B. O estudo histopatológico da biopsia em core observou arquitetura em ninho, celularidade alta, citoplasma claro, núcleo redondo, Fuhrman grau 1 e relação núcleo:citoplasma igual a 1. Não foi identificado sangue fresco, hemosiderina, ferritina, fibrose, necrose ou calcificação

Não houve diferença estatisticamente significativa entre a IS do tumor nas imagens ponderadas em T2 e a celularidade, relação núcleo:citoplasma, forma do núcleo, citoplasma predominante e grau nuclear de Fuhrman ($p > 0,05$).

A celularidade dos tumores com hiposinal variou entre baixa (2/12), intermediária (6/12) e alta (4/12). Os tumores com isosinal tinham celularidade intermediária (1/3) e alta (2/3); e os tumores com hipersinal apresentaram celularidade baixa (2/7), intermediária (3/7) e alta (2/7). A maioria (11/15) dos tumores com sinal heterogêneo tinha celularidade alta.

Para todos os padrões de IS a maioria da relação núcleo:citoplasma foi intermediária (6/12 dos tumores com hiposinal, 2/3 dos tumores com isosinal, 3/7 dos tumores com hipersinal e 10/15 dos tumores heterogêneos) ($p > 0,05$).

A maioria dos tumores com hiposinal (5/12), hipersinal (5/7) e com sinal heterogêneo (7/15) tinha núcleo redondo ($p > 0,05$). O citoplasma claro foi predominante entre os tumores com hiposinal (10/12), isosinal (3/3), hipersinal (7/7) e heterogêneo (14/15) ($p > 0,05$). A maioria dos tumores tinha grau nuclear 2: 10/12 dos tumores com hiposinal, 3/3 dos tumores com isosinal, 6/7 dos tumores com hipersinal e 7/15 dos tumores heterogêneos ($p > 0,05$).

Quando comparada a IS dos tumores nas imagens ponderadas em T2 com a presença de hemosiderina, ferritina ou sangue fresco, não houve diferença estatisticamente significativa ($p > 0,05$). Hemosiderina estava presente em 6/12 (50%) dos tumores com hiposinal, 1/3 (33%) dos tumores com isosinal, 3/7 (43%) dos tumores com hipersinal e 5/15 (33%) dos tumores com sinal heterogêneo ($p > 0,05$). Ferritina foi encontrada em 1/12 (8%) tumor com hiposinal e 1/15 (7%) tumor heterogêneo ($p > 0,05$). Nenhum tumor com isosinal ou hipersinal tinham ferritina. Sangue fresco foi observado em 5/12 (42%) dos tumores com hiposinal, 3/7 (43%) dos tumores com hipersinal e 10/15 (67%) dos tumores com sinal heterogêneo ($p > 0,05$) (Figura 6, Tabela 13).

Figura 6 – CCR papilar tipo 1 medindo 3.6 cm em um paciente do sexo masculino de 57 anos. A. Nas imagens por RM ponderadas em T2 ambos os examinadores classificaram o tumor como tendo hiposinal. A análise quantitativa também foi concordante. A intensidade de sinal do tumor foi 36% (examinador 1) e 45% (examinador 2) do valor do córtex renal. B. A análise histopatológica do espécime cirúrgico observou arquitetura papilar tipo 1, alta celularidade, citoplasma claro, núcleo oval Fuhrman grau 2 e relação núcleo:citoplasma maior do que 1. Sangue fresco foi identificado. Não foi observada hemosiderina, ferritina, fibrose, necrose ou calcificação

Tabela 13 – Correlação entre a intensidade de sinal dos tumores na imagens por RM ponderadas em T2, avaliadas pelo radiologista 1, com os achados histopatológicos associados

Achados histopatológicos associados		Sinal em T2, radiologista 1				Valor p
		Hipo	Iso	Hiper	Heterogêneo	
Hemosiderina (n)	Ausente	6	2	4	10	> 0,05
	Presente	6	1	3	5	
Ferritina (n)	Ausente	11	3	7	14	> 0,05
	Presente	1	0	0	1	
Sangue fresco (n)	Ausente	7	3	4	5	> 0,05
	Presente	5	0	3	10	
Necrose (n)	Ausente	11	3	6	6	0,02
	Focal	0	0	1	2	
	Intermediária	0	0	0	5	
	Extensa	1	0	0	2	
Fibrose (n)	Ausente	11	2	4	7	> 0,05
	Focal	1	1	3	4	
	Intermediária	0	0	0	4	
	Extensa	0	0	0	0	
Calcificação (n)	Ausente	10	2	7	15	> 0,05
	Focal	2	1	0	0	
	Multifocal	0	0	0	0	

A maioria (9/15, 60%) dos tumores com sinal heterogêneo apresentava necrose enquanto apenas 1/12 (8%) tumor com hiposinal e 1/7 (14%) tumor com hipersinal tinham necrose ($p = 0,02$). Nenhum tumor com isosinal tinha necrose. Fibrose estava presente em 1/12 (8%) dos tumores com hiposinal, 1/3 (33%) dos tumores com isosinal, 3/7 (43%) dos tumores hipersinal e 8/15 (53%) dos tumores com sinal heterogêneo ($p > 0,05$). Calcificação foi identificada em 2/12 (17%) dos tumores com hiposinal e 1/3 (33%) dos tumores com isosinal. Nenhum tumor com hipersinal ou sinal heterogêneos tinha calcificação ($p > 0,05$) (Figura 7).

Figura 7 – CCR de células claras medindo 7.6 cm em um paciente do sexo masculino de 57 anos. A. Nas imagens por RM ponderadas em T2 ambos os examinadores classificaram o tumor como tendo sinal heterogêneo sem predomínio. Na análise quantitativa, a intensidade de sinal do tumor foi 117% (examinador 1) e 94% (examinador 2) do valor do córtex renal. B. O estudo histopatológica do espécime cirúrgico observou arquitetura mista (50% sólida, 40% em ninho e 10% cística), celularidade alta, citoplasma claro, núcleo redondo, Fuhrman grau 3 e relação núcleo:citoplasma menor do que 1. Necrose foi identificada em até 50% da espécime e fibrose em menos de 10%. C. Hemosiderina e sangue fresco também foram observados. Não foram identificadas ferritina ou calcificação

5.5.4 Correlação entre achados na imagens ponderadas em T2 avaliadas pelo radiologista 2 e achados histopatológicos

A arquitetura papilar foi a predominante entre os tumores com hiposinal (9/10) e nenhum tumor com hipersinal tinha arquitetura papilar (0/8) ($p < 0.05$). Entre os tumores com hipersinal prevaleceu a arquitetura em ninho (5/8). Os tumores heterogêneos apresentaram arquitetura variada: 6/17 (35%) papilar, 4/17 (24%) em ninho, 5/17 (29%) sólida e 1/17 (6%) tubular (Tabela 14).

Tabela 14 – Correlação entre a intensidade de sinal dos tumores nas imagens por RM ponderadas em T2, avaliadas pelo radiologista 2, com os achados histopatológicos das células tumorais

Achados histopatológicos das células tumorais		Sinal em T2, radiologista 2				Valor p
		Hipo	Iso	Hiper	Heterogêneo	
Celularidade (n)	Baixa	1	0	3	3	> 0,05
	Intermediária	5	2	2	2	
	Alta	4	0	3	12	
Relação núcleo:citoplasma (n)	Baixa	1	0	2	5	> 0,05
	Intermediária	7	1	4	9	
	Alta	2	1	2	3	
Forma do núcleo (n)	Redondo	4	1	7	5	0,05
	Oval	6	1	1	7	
	Irregular	0	0	0	5	
Arquitetura predominante (n)	Papilar	9	1	0	6	< 0,05
	Ninho	1	1	5	4	
	Sólido	0	0	0	5	
	Cístico	0	0	2	0	
	Tubular	0	0	0	1	
	Não classificado	0	0	1	1	
Citoplasma predominante (n)	Claro	8	2	8	16	> 0,05
	Basofílico	0	0	0	0	
	Eosinofílico	2	0	0	1	
Grau nuclear de Fuhrman (n)	1	0	0	1	0	> 0,05
	2	8	2	7	9	
	3	2	0	0	6	
	4	0	0	0	2	

Quando comparada a IS dos tumores nas imagens ponderadas em T2 com a celularidade, relação núcleo:citoplasma, forma do núcleo, citoplasma predominante e grau nuclear de Fuhrman, não houve diferença estatisticamente significativa ($p > 0,05$).

A celularidade dos tumores com hiposinal variou, sendo baixa (1/10), intermediária (5/10) e alta (4/10). Os tumores com isosinal tinham celularidade intermediária (2/2) e os tumores com hipersinal apresentaram celularidade baixa (3/8), intermediária (2/8) e alta (3/8). A maioria (12/17) dos tumores com sinal heterogêneo tinha celularidade alta.

Houve predomínio da relação núcleo:citoplasma intermediária entre todos os padrões de IS (7/10 dos tumores com hiposinal, 1/2 tumor com isosinal, 4/8 dos tumores com hipersinal e 9/17 dos tumores heterogêneos ($p > 0,05$)).

Entre os tumores com hiposinal, o núcleo era redondo em 4/10 (40%) e oval em 6/10 (60%). Um dos tumores com isosinal tinha núcleo redondo e o outro tinha núcleo oval. A maioria dos tumores com hipersinal (7/8) apresentava núcleo redondo. Dos tumores com sinal heterogêneo, 5/17 (29%) tinham núcleo redondo, 7/17 (41%) tinham núcleo oval e 5/17 (29%) tinham núcleo irregular ($p > 0,05$).

O citoplasma claro foi predominante entre os tumores com hiposinal (8/10), isosinal (2/2), hipersinal (8/8) e sinal heterogêneo (16/17) ($p > 0,05$). A maioria dos tumores tinha grau nuclear 2, incluindo 8/10 (80%) dos tumores com hiposinal, 2/2 (100%) dos tumores com isosinal, 7/8 (88%) dos tumores com hipersinal e 9/17 (53%) dos tumores heterogêneos ($p > 0,05$).

Não houve diferença estatisticamente significativa quando comparada as IS dos tumores nas imagens ponderadas em T2 com a presença de hemosiderina, ferritina ou sangue fresco ($p > 0,05$). Hemosiderina estava presente em 3/10 (30%) dos tumores com hiposinal, 1/2 (50%) tumor com isosinal, 5/8 (62%) dos tumores com hipersinal e 6/17 (35%) dos tumores com sinal heterogêneo ($p > 0,05$). Ferritina foi encontrada 1/10 (10%) tumor com hiposinal e 1/17 (6%) tumor heterogêneo ($p > 0,05$). Sangue fresco foi observado em 5/10 (50%) dos tumores com hiposinal, 4/8 (50%) dos tumores com hipersinal e 9/17 (53%) dos tumores com sinal heterogêneo ($p > 0,05$) (Tabela 15).

Tabela 15 – Correlação entre a intensidade de sinal dos tumores na imagens por RM ponderadas em T2, avaliadas pelo radiologista 2, com os achados histopatológicos associados

Achados histopatológicos associados		Sinal em T2, radiologista 2				Valor p
		Hipo	Iso	Hiper	Heterogêneo	
Hemosiderina (n)	Ausente	7	1	3	11	> 0,05
	Presente	3	1	5	6	
Ferritina (n)	Ausente	9	2	8	16	> 0,05
	Presente	1	0	0	1	
Sangue fresco (n)	Ausente	5	2	4	8	> 0,05
	Presente	5	0	4	9	
Necrose (n)	Ausente	10	1	7	8	< 0,01
	Focal	0	1	1	1	
	Intermediária	0	0	0	5	
	Extensa	0	0	0	3	
Fibrose (n)	Ausente	9	1	5	9	> 0,05
	Foca	1	1	1	6	
	Intermediária	0	0	2	2	
	Extensa	0	0	0	0	
Calcificação (n)	Ausente	8	2	8	16	> 0,05
	Focal	0	0	0	0	
	Multifocal	2	0	0	1	

A maioria (9/17, 56%) dos tumores com sinal heterogêneo apresentava necrose, enquanto nenhum tumor com hiposinal e apenas 1/2 (50%) tumor com isosinal e 1/8 (13%) tumor com hipersinal tinham necrose ($p < 0.05$) (Figura 8).

Figura 8 – CCR papilar tipo 1 medindo 11 cm em um paciente do sexo masculino de 80 anos. A. Nas imagens por RM ponderadas em T2 ambos os examinadores classificaram o tumor como tendo sinal heterogêneo sem predomínio de sinal. B. A avaliação histopatológica do espécime cirúrgico observou arquitetura sólida, celularidade alta, citoplasma claro, núcleo irregular, Fuhrman grau 3 e relação núcleo:citoplasma maior do que 1. Necrose foi observada em até 50%. Não foram identificados hemosiderina, sangue fresco ferritina, fibrose ou calcificação

Não houve diferença quanto a presença de fibrose entre os tumores com hiposinal (1/10, 10%), isosinal (1/2, 50%), hipersinal (3/8, 37%) e sinal heterogêneo (8/17, 47%) ($p > 0.05$). Calcificação foi identificada em 2/10 (20%) dos tumores com hiposinal e 1/17 (6%) tumor heterogêneo ($p > 0.05$).

Análises estatísticas semelhantes às descritas acima incluindo apenas tumores pequenos, mediando 3 cm ou menos, correlacionando os achados nas imagens por RM ponderadas em T1 e em T2 com achados histopatológicos, assim como os padrões de realce do tumor também foram realizadas e resultados similares aos acima descritos foram obtidos.

5.6 Sensibilidade e especificidade da IS dos tumores em T2

A correlação entre a avaliação qualitativa da intensidade de sinal dos tumores nas imagens ponderadas em T2 (tumores com hiposinal versus tumores com outras intensidades de sinal) e o subtipo histopatológico (CCR papilar versus CCR de células claras) demonstrou que um tumor com hiposinal tem uma especificidade de 96-100% e sensibilidade de 46-58% para o subtipo CCR papilar. A presença de hipersinal em T2 tem uma especificidade de 100% e sensibilidade de 36% para CCR de células claras, para ambos os examinadores.

O percentual da IS do tumor em relação ao córtex renal nas imagens ponderadas em T2, medidas pelo primeiro examinador, de 99.8% (média dos valores) ou menos tem uma especificidade de 89% e sensibilidade de 96% para o subtipo CCR papilar; o percentual de 64.3% (1 quartilho) ou menos tem uma especificidade de 100% e sensibilidade de 54% para o subtipo CCR papilar. Para o segundo examinador, um percentual de 92.7% (média) ou menos tem uma especificidade de 86% e sensibilidade de 100%

para o subtipo CCR papilar; o percentual de 69.6% (1 quartilho) ou menos tem uma especificidade de 96 % e sensibilidade de 50% para o subtipo CCR papilar.

A análise com a média dos valores dos dois examinadores demonstrou que um tumor com percentual de IS em T2 de 95.6% (média) ou menos tem uma especificidade de 89% e sensibilidade de 96% para o subtipo CCR papilar quando comparado com CCR de células claras; um percentual de IS de 66.2% (1 quartilho) ou menos tem uma especificidade de 100% e sensibilidade de 54% para o subtipo CCR papilar.

5.7 Correlação entre os avaliadores

O estudo foi realizado com dois examinadores para se avaliar a concordância entre eles já que um método subjetivo foi a forma predominante nos relatos anteriores. Como não existe esse questionamento em relação aos achados histopatológicos, apenas um patologista fez a análise dos espécimes.

A concordância entre as avaliações qualitativas da IS do tumor pelos radiologistas 1 e 2 foi fraca a moderadamente positiva ($r = 0,3$) em T1 e moderadamente positiva ($r = 0,5$) em T2.

A concordância entre os dois radiologistas variou entre perfeitamente positiva a moderadamente positiva para as medidas da IS dos tumores e do córtex renal nas imagens ponderadas em T1 ($r = 0,9$ e $r = 1,0$,

respectivamente) e em T2 ($r = 0,9$ para ambos), e para o percentual da IS do tumor em relação ao córtex renal em T1 ($r = 0,5$) e em T2 ($r = 1,0$).

Também variou de perfeitamente positiva a moderadamente positiva a correlação entre as medidas da IS pré-contraste ($r = 1,0$) e nas fases córtico-medular ($r = 1,0$), nefrográfica precoce ($r = 0,8$), nefrográfica tardia ($r = 0,8$) e excretora ($r = 0,9$), assim como para o percentual do realce nas fases córtico-medular ($r = 0,6$), nefrográfica precoce ($r = 0,6$), nefrográfica tardia ($r = 0,6$) e excretora ($r = 0,9$). Porém, não houve concordância entre as avaliações qualitativas do realce.

DISCUSSÃO

6 DISCUSSÃO

Os resultados apresentados descrevem e validam as características dos CCR de células claras, CCR papilar tipo 1 e CCR papilar tipo 2 nas imagens por RM em um maior número de pacientes e originalmente correlaciona com achados histopatológicos.

6.1 Importância clínica de se determinar o subtipo de CCR por RM

Os CCR papilares são um subtipo histológico bem conhecido devido ao seu melhor prognóstico quando comparado ao CCR de células claras, especialmente os CCR papilares tipo 1 ²⁵. A estratégia de tratamento corrente para CCR ressecáveis é a nefrectomia radical, para pacientes candidatos cirúrgicos, na qual se resseca o rim inteiro em conjunto com a fáscia de Gerota e a glândula adrenal do mesmo lado. Atualmente a nefrectomia parcial poupadora de néfrons e termoablação percutânea de tumor vêm ganhando aceitação crescente para o tratamento de CCR, especialmente para os pacientes nos quais a cirurgia radical não é indicada

³⁴, ³⁷, ³⁹. Classicamente esses pacientes receberiam apenas acompanhamento, sem nenhum tratamento específico ⁵⁵. Eles são tipicamente pacientes idosos ou considerados de alto risco cirúrgico, os quais podem se beneficiar da predição do subtipo de CCR, uma vez que o diagnóstico de um subtipo com melhor prognóstico, como CCR papilar tipo 1, corroboraria a indicação desses procedimentos menos invasivos.

6.2 Intensidade de sinal dos CCR nas imagens por ressonância magnética ponderadas em T1 e T2 e correlação histopatológica

Os primeiros relatos descrevendo as características dos tumores renais nas imagens por RM descreveram uma aparência variada dos CCR ⁵⁶, ⁵⁷. Herman *et al.* inicialmente publicou um relato de caso em 1985 descrevendo um CCR papilar o qual apresentava um halo de baixo sinal associado a hipersinal no centro do tumor nas imagens ponderada em T1, obtidas numa unidade de RM de 0,3 T ⁵⁸. Os autores correlacionaram os achados da imagem com a patologia e observaram que o halo de hiposinal correspondia a uma pseudo cápsula e o centro do tumor continha hemorragia maciça, concluindo que CCR com hemorragia, particularmente o subtipo papilar, deveria ser considerado como um diagnóstico quando da presença de um tumor com hipersinal sem nível líquido nas imagens por RM ponderadas em T1 ⁵⁸.

Cinco anos mais tarde, Sussman *et al.* reportaram dois casos de CCR com hiposinal nas imagens por RM ponderadas em T1 e T2, os quais na patologia apresentavam hemosiderina nas células tumorais ⁴⁵. Porém, o subtipo de CCR não foi reportado ⁴⁵. Os autores sumarizaram que embora os CCR sejam geralmente heterogêneos na imagens por RM ponderadas em T1 e hiperintensos na imagens ponderadas em T2, uma aparência de hiposinal pode ser vista e postularam que essa aparência seria secundária a presença de ferro no tumor ⁴⁵.

Em 1998 Shinmoto *et al.* publicaram uma série de casos, incluindo cinco tumores papilares, 15 tumores alveolares e três tumores tubulares ⁵⁰. Eles relataram que entre os cinco tumores papilares três tinham hipersinal em T1 e todos apresentavam hiposinal em T2. Hiposinal também foi observado em um de três casos de tumor tubular ⁵⁰. Dentre os tumores com hiposinal, dois dos cinco tumores papilares e o tumor tubular apresentavam depósitos de hemosiderina e um dos cinco tumores papilares continha hemorragia fresca e necrose extensa ⁵⁰. Apesar dos depósitos de hemosiderina terem sido observados em apenas metade (3/6) dos casos e hemorragia fresca e necrose extensa em um dos seis tumores, os autores atribuíram o encurtamento do T2 à hemosiderina, hemorragia fresca e necrose ⁵⁰. Também discutiu-se que o fator causativo do hiposinal não foi identificado em dois dos cinco casos de tumores papilares e os autores questionaram diversos possíveis fatores causais para o hiposinal em T2 como hipocelularidade, alta relação núcleo:citoplasma e a presença de

ferritina, porém não puderam determinar se e qual deles seria o responsável pelo encurtamento do T2 ⁵⁰.

Subsequentemente, Yabuki *et al.* relataram a IS nas imagens por RM de 56 CCR correlacionando com o grau tumoral na patologia e nenhuma diferença estatisticamente significativa foi observada ⁵¹. Dentre os 56 tumores, 43 eram CCR de células claras e três eram CCR papilares ⁵¹. Vinte cinco dos 43 (58%) CCR de células claras tinham hipersinal nas imagens ponderadas em T2 enquanto dois dos três (67%) CCR papilares apresentaram hiposinal. Os autores concluíram que a ausência de significância estatística correlacionando as características na RM com o tipo histológico foi devida ao pequeno numero de tumores em alguns grupos ⁵¹.

Tsuda *et al.* em 2005 descreveram os achados nas imagens por RM ponderadas em T2 de seis CCR papilares (2/6 eram tipo 1 e 4/6 eram tipo 2) e seis CCR de células claras. Os tumores, cujo diâmetro variou de 1,5 cm a 10 cm, foram avaliados qualitativamente por um único examinador e graduados como hipointensos, isosintensos e hiperintensos quando comparados ao córtex renal. Dentre os seis tumores papilares, cinco foram classificados como homogeneamente hipointensos e um continha áreas de hipo e hipersinal, prevalecendo o hiposinal. Em contrapartida, todos os seis CCR de células claras mostraram hipersinal nas imagens ponderadas em T2 e eram heterogêneos. Os autores não reportaram análise estatística comparando os achados ³¹.

Recentemente Roy *et al.* reportaram os achados na RM de 55 CCR papilares e 42 CCR de células claras medindo 3 cm ou menos ⁵². Os autores

utilizaram apenas avaliação subjetiva de dois radiologistas em consenso, os quais compararam a IS do tumor com o parênquima renal normal contralateral e os classificaram como hiper-, iso-, hipo-, baixo ou discretamente baixo, homogêneo ou heterogêneo. Nas imagens ponderadas em T1, 51 dos 55 CCR papilares tinham um iso sinal homogêneo e quatro eram heterogêneos com algumas áreas de hipersinal. Nas imagens ponderadas em T2, 52 dos 55 CCR papilares apresentaram hiposinal homogêneo ou discretamente heterogêneo ⁵². A IS dos CCR de células claras foi variável nas imagens ponderadas em T1 e todos tinham hipersinal heterogêneo nas imagens ponderadas em T2. Não foi realizada nenhuma análise estatística ⁵². Essa avaliação foi extremamente subjetiva e a IS do córtex e medula renais normais são distintos, tornando difícil a reprodução deste trabalho. Apesar dos autores discutirem os diferentes prognósticos dos CCR papilares tipos 1 e 2, eles não descreveram quais os subtipos dos CCR papilares incluídos em seu estudo.

Yoshimitsu *et al.* tentaram identificar gordura e depósitos hemossiderina nas imagens por RM em fase e fora de fase, assim como nas imagens eco planares, na tentativa de diferenciar CCR papilares dos CCR de células claras ⁵³. Os autores retrospectivamente avaliaram nove CCR papilares e 57 CCR de células claras medindo entre 2,0 e 12,6 cm. Achados sugestivos da presença de hemossiderina foram observados em quatro dos nove CCR papilares e em oito dos 57 CCR de células claras ($p = 0,0497$) nas imagens em fase e fora de fase, e em oito dos oito CCR papilares e em 27 dos 52 CCR de células claras nas imagens eco planares ($p = 0,0162$).

Não foi observada diferença estatisticamente significativa quanto a presença de gordura entre os dois grupos (CCR papilares: 5/9, CCR de células claras: 38/57, $p = 0,71$)⁵³. Nas imagens ponderadas em T2, os autores observaram hiposinal do tumor comparado ao parênquima renal em cinco dos nove CCR papilares e não mencionaram a intensidade de sinal dos CCR de células claras. Apesar de não relatarem os números, os autores mencionaram ter avaliado algumas espécimes patológicas e não observaram correlação entre os valores do grau da perda de sinal e a quantidade de hemosiderina ou histiócitos esponjosos. Como os próprios autores mencionaram, a grande limitação desse estudo é a falta de confirmação patológica⁵³.

No presente estudo, os resultados da análise qualitativa da IS do tumor em relação ao córtex renal não mostraram uma IS característica dos diversos sub tipos de CCR nas imagens por RM ponderadas em T1. Todavia, nas imagens ponderadas em T2, o hiposinal foi característico dos CCR papilares e o hipersinal apenas observado nos CCR de células claras. Portanto, quando avaliados por RM com imagens ponderadas em T2, tumores renais suspeitos de serem CCR que apresentem hiposinal são potencialmente CCR papilares ao passo que a presença de hipersinal exclui essa possibilidade.

Quando comparados os CCR papilares tipo 1 e 2 não houve diferença significativa na IS dos tumores tanto na imagens ponderadas em T1 quanto em T2.

A proposta de medir a IS do tumor e do córtex renal normal e calcular o percentual dessa diferença mostrou ser acurada em diferenciar os CCR

papilares dos CCR de células claras na imagens por RM ponderadas em T2. A média dos dados obtidos pelos dois examinadores do percentual da IS dos CCR papilares tipo 1 foi de $71\% \pm 16\%$, dos CCR papilares tipo 2 foi de $54\% \pm 23\%$ e dos CCR de células claras foi de $141\% \pm 44\%$ ($p < 0,01$), confirmando o baixo sinal dos CCR papilares tipos 1 e 2 observado qualitativamente. Essa análise objetiva foi concordante entre os dois examinadores e é aconselhável pensar que deva fazer parte de futuros relatos da IS dos tumores renais na imagens por RM.

Quando correlacionada a IS dos CCR, na imagens por RM, com os achados histopatológicos a arquitetura tumoral predominante, papilar para os tumores com hiposinal e em ninho para os tumores com hipersinal, foi o único achado histopatológico que se correlacionou com a IS nas imagens de RM ponderadas em T2. Uma possível explicação para um baixo sinal dos tumores com arquitetura papilar nas imagens ponderadas em T2 seria o fato das células serem pequenas e estarem arranjadas em um centro fibrovascular. Contrário à prévias sugestões ^{45, 50}, não se observou uma correlação entre a IS e a presença de hemosiderina, ferritina, sangue fresco, necrose, fibrose, calcificação ou relação núcleo:citoplasma.

6.3 Realce dos CCR nas imagens por RM

Em 2002 Herts *et al.* descreveram inicialmente as características na TC helicoidal em três fases do realce de diversos tumores renais, incluindo

12 CCR papilares e 52 CCR de células claras ⁴¹. Os autores concluíram que os CCR papilares são mais frequentemente hipo vasculares e homogêneos do que os outros sub tipos de tumores renais ⁴¹.

Jinzaki *et al.* e Tsuda *et al.* relataram o realce dos tumores nas imagens por TC após a administração intravenosa do meio de contraste iodado e observaram que os CCR papilares tinham um realce marcadamente menor nas fases córtico-medular e excretora quando comparados aos CCR de células claras ^{31, 40}. Os CCR papilares mostraram um realce gradual com pico na fase excretora e os CCR de células claras com pico na fase córtico-medular ^{31, 40}. Já Kim *et al.* apesar de também relatarem um realce marcadamente menor CCR papilares em relação aos de células claras, ambos os tipos de tumores mostraram a maior atenuação na fase córtico-medular ¹². Subsequentemente, Sheir *et al.* reportaram um maior número de CCR papilares (n = 26) e de células claras (n = 37) e compararam o realce do tumor na TC nas fases córtico-medular e excretora, avaliado qualitativamente e quantitativamente ⁴². Os autores observaram um realce menor dos CCR papilares quando comparados com os CCR de células claras, ambos com o pico de realce na fase córtico-medular, e concluíram que o parâmetro mais importante para diferenciação dos CCR por TC é o grau de realce ⁴².

No presente estudo os CCR papilares tipo 1 tiveram um pico de realce na fase nefrográfica precoce, com declínio gradual subsequente. Já os CCR papilares tipo 2 mostraram um realce progressivo até a fase excretora e os CCR de células claras realçaram rapidamente na fase córtico-medular

atingindo um platô na fase nefrográfica precoce. Os relatos anteriores de quantificação do realce na TC, acima descritos, não determinaram os subtipos de CCR papilares e isso pode explicar a divergência quanto ao pico de realce entre os trabalhos.

Alguns estudos avaliaram o realce dos CCR nas imagens por RM ^{51, 52, 59}. Yabuki *et al.* avaliaram 43 CCR de células claras e 3 CCR papilares e determinaram o padrão de realce dos tumores quando comparado ao córtex renal baseado na análise qualitativa dos examinadores e os classificaram como: bom (realce semelhante ao córtex renal), mínimo ou ausente e moderado (quando intermediário entre bom e mínimo/ausente) ⁵¹. Entre os CCR papilares dois dos três (67%) tumores mostraram realce mínimo enquanto os CCR de células claras mostraram realce bom em 23 dos 43 casos e moderado em 19 dos 43 casos ⁵¹. Porém, a análise estatística comparando o padrão de realce não foi possível devido a pequena amostra em alguns grupos ⁵¹.

Em 2004, Hecht *et al.* compararam retrospectivamente a análise quantitativa do realce de tumores renais baseada em medidas de IS com a análise qualitativa nas imagens por RM por subtração para o diagnóstico de tumores malignos ⁵⁹. As imagens por subtração permitiram uma avaliação acurada do realce tumoral, especialmente para massas com hipersinal na fase pré contraste ⁵⁹.

Recentemente Roy *et al.* descreveram que os CCR papilares tinham um realce pequeno, homogêneo e tardio, enquanto os CCR de células claras tinham um realce maior e heterogêneo ⁵². Os autores observaram uma

média de realce máximo aos 250s $\pm$ 45 com média de percentual de realce máximo de 120% $\pm$ 75% para CCR papilares e uma média de realce máximo aos 56s $\pm$ 35s, com média de percentual de realce máximo de 265% $\pm$ 120% para CCR de células claras ⁵². Esses autores, semelhante aos relatos anteriores, não determinou os sub tipos de CCR papilares.

A avaliação qualitativa do realce tumoral no presente estudo foi feita sem subtração por imagens. A maioria dos CCR de células claras apresentaram um realce heterogêneo enquanto os CCR papilares tipos 1 e 2 apresentaram um realce variado, sendo essa diferença significativa para apenas um dos examinadores. Não houve concordância entre os examinadores na comparação entre a avaliação qualitativa do padrão de realce. Sendo assim, esse método apesar de utilizado por investigadores anteriores não se mostrou efetivo no presente estudo.

6.4 Limitações do estudo

As limitações desse estudo incluíram um pequeno número de casos de CCR papilares tipo 2, fato explicado pela baixa incidência desses tumores. Outra possível limitação pode ter existido na correlação dos achados nas imagens por RM com a histopatologia já que as amostras patológicas estudadas podem não representar determinadas áreas do tumores identificadas nas imagens por RM.

CONCLUSÕES

7 CONCLUSÕES

Os CCR papilares tipos 1 e 2 e de células claras apresentaram IS variada nas imagens ponderadas em T1. Todavia, nas imagens ponderadas em T2 o hiposinal foi característico dos CCR papilares e o hipersinal apenas observado nos CCR de células claras.

A arquitetura tumoral predominante, papilar para os tumores com hiposinal e em ninho para os tumores com hipersinal, se correlacionou com a IS nas imagens por RM ponderadas em T2. Também houve correlação entre a presença de necrose e sinal heterogêneo em T2.

Os CCR de células claras apresentaram um realce heterogêneo enquanto os CCR papilares tipos 1 e 2 apresentaram um realce variado. Os CCR de células claras tiveram um realce maior do que os CCR papilares nas fases córtico-medular e nefrográficas precoce e tardia. Os CCR papilares tipo 1 apresentaram um pico de realce na fase nefrográfica precoce, com declínio gradual subsequente. Já os CCR papilares tipo 2 mostraram um realce progressivo até a fase excretora e os CCR de células claras realçaram rapidamente na fase córtico-medular atingindo um platô a partir da fase nefrográfica precoce.

ANEXOS

ANEXO 1

Aprovação do projeto

Comissão de Ética – *Brigham and Women's Hospital*

Partners Human Research Committee
Partners Human Research Office
116 Huntington Avenue, Suite 1002
Boston, MA 02116
(617) 424-4100

Continuing Review: Notification of IRB Approval/Activation

Protocol #: 2004-P-002130/2; BWH

Date: 11/16/2005

To: Koenraad Mortelet, MD
Radiology
75 Francis St.

From: Anne DiSorbo
PHS Research Management
116 Huntington Ave 10

Title of Protocol: Papillary Renal Cell Carcinoma (RCC): MRI Features
Version Date: 11/01/2004
Sponsor: None
IRB Continuing Review #: 1
IRB Review Type: Expedited
Minimal Risk: 45 CFR46.110 and 21 CFR56.110
Expedited Category/ies: (5) Research involving materials (data, documents, records, or specimens) that have been collected, or will be collected solely for nonresearch purposes (such as medical treatment or diagnosis).
IRB Approval Date: 11/16/2005
Approval Effective Date: 11/16/2005
IRB Expiration Date: 11/16/2006

This Project has been reviewed and approved by the BWH IRB, Assurance # FWA00000484. During the review of this Project, the IRB specifically considered (i) the risks and anticipated benefits, if any, to subjects; (ii) the selection of subjects; (iii) the procedures for securing and documenting informed consent; (iv) the safety of subjects; and (v) the privacy of subjects and confidentiality of the data.

NOTES: Research-Related Use of Medical Records.

As Principal Investigator you are responsible for the following:

1. Submission in writing of any and all changes to this project (e.g., protocol, recruitment materials, consent form, study completion, etc.) to the IRB for review and approval prior to initiation of the change(s), except where necessary to eliminate apparent immediate hazards to the subject(s). Changes made to eliminate apparent immediate hazards to subjects must be reported to the IRB within 24 hours.
2. Submission in writing of any and all adverse event(s) that occur during the course of this project that are both serious and unexpected within 10 working/14 calendar days of notification of event.
3. Submission in writing of any and all unanticipated problems involving risks to subjects or others.
4. Use of only IRB approved copies of the consent form(s), questionnaire(s), letter(s), advertisement(s), etc. in your research. Do not use expired consent forms.
5. Informing all physicians listed on the project of changes, adverse events, and unanticipated problems.

Partners Human Research Committee
Partners Human Research Office
116 Huntington Avenue, Suite 1002
Boston, MA 02116
(617) 424-4100

The IRB can and will terminate projects that are not in compliance with these requirements. Direct questions, correspondence and forms (e.g., continuing reviews, amendments, adverse events, safety reports) to Anne DiSorbo, (617) 424-4118.

cc:

Maria Raquel Borges Oliva, MD, Radiology, 75 Francis St.

ANEXO 2

Ficha de avaliação

Achados na ressonância magnética

Renal Cell Carcinoma- MRI Evaluation Form

Reader: 1 2

Patient MRN: _____ Last name: _____

Date of examination: ____ / ____ / ____

MRI Findings:

1. Sequences:

T1 (GRE) TR ____ TE ____ Thickness ____ Flip angle: ____ FOV: ____

T2 (SSFSE) TR ____ TE ____ Thickness ____ N: ____ FOV: ____

2. Tumor characterization:

Tumor location: Right (upper pole / inter polar / lower pole)

Left (upper pole / inter polar / lower pole)

Tumor size (in plane diameters): ____ x ____ cm

Tumor signal intensity in comparison to the normal renal cortex:

T1 GRE

Iso ____ hypo ____ hyper ____ heterogeneous (predominant ____)

SI tumor: ____ SI normal renal cortex: ____

T2

Iso ____ hypo ____ hyper ____ heterogeneous (predominant ____)

SI tumor: ____ SI normal renal cortex: ____

Tumor enhancement pattern (visual/qualitative):

No enhancement Homogenous Heterogeneous

Tumor enhancement (quantitative):

- If tumor is heterogeneous, measure the most enhancing area

Tu ____ / Cortex ____

Pre contrast: ____ / ____

Post contrast 1: ____ / ____ (____ seconds)

Post contrast 2: ____ / ____ (____ seconds)

Post contrast 3: ____ / ____ (____ seconds)

Post contrast 4: ____ / ____ (____ seconds)

3. Comments:

ANEXO 3

Ficha de avaliação Achados na patologia

Renal Cell Carcinoma - Pathology Evaluation Form

Patient's MRN: _____ Last name: _____ Path#:

Path date: ____ / ____ / ____

Specimen: (1) FNA (2) Core biopsy (3) Resection

Path Findings:

(1) Papillary RCC

(2) Clear cell RCC

Blood: (0) none (1) hemosiderin (2) ferritin (3) fresh blood

Architecture (proportion of each): (1) papillary- ____% (2) Nested- ____%
(3) solid- ____% (4) cystic- ____% (5) tubular- ____% (NA) not possible to assess

Cellularity: (1) low (2) intermediate (3) high

Nuclei: cytoplasm ratio: (1) low (<1:1) (2) intermediate (1=1) (3) high (>1:1)

Necrosis: (0) absent (1) focal (<10%) (2) intermediate (10-50%) (3) extensive (>50%)

Fibrosis: (0) absent (1) focal (<10%) (2) intermediate (10-50%) (3) extensive (>50%)

Cytoplasm coloration: (1) clear (2) basophilic (3) eosinophilic

Nuclear shape: (1) round (2) oval (3) irregular

Calcifications: (0) absent (1) focal (2) multifocal

Fuhrman nuclear grade: 1 2 3 4

If papillary tumor - subtype: 1 2

Comments:

REFERÊNCIAS

9 REFERÊNCIAS

1. Jemal A, Murray T, Ward E, Samuels A, Tiwari RC, Ghafoor A, Feuer EJ, Thun EJ. Cancer statistics, 2005. *CA Cancer J Clin.* 2005;55(1):10-30. Erratum: *CA Cancer J Clin.* 2005;55(4):259.
2. Chow WH, Devesa SS, Warren JL, Fraumeni JF Jr. Rising incidence of renal cell cancer in the United States. *JAMA.* 1999;281(17):1628-31.
3. Skinner DG, Colvin RB, Vermillion CD, Pfister RC, Leadbetter WF. Diagnosis and management of renal cell carcinoma. A clinical and pathologic study of 309 cases. *Cancer.* 1971;28(5):1165-77.
4. Luciani LG, Cestari R, Tallarigo C. Incidental renal cell carcinoma-age and stage characterization and clinical implications: study of 1092 patients (1982-1997). *Urology.* 2000;56(1):58-62.
5. Jayson M, Sanders H. Increased incidence of serendipitously discovered renal cell carcinoma. *Urology.* 1998;51(2):203-5.
6. Pantuck AJ, Zisman A, Beldegrun AS. The changing natural history of renal cell carcinoma. *J Urol.* 2001;166(5):1611-23.
7. Hock LM, Lynch J, Balaji KC. Increasing incidence of all stages of kidney cancer in the last 2 decades in the United States: an analysis of surveillance, epidemiology and end results program data. *J Urol.* 2002;167(1):57-60.

8. Kasper DL, Harrison TR (eds.). *Harrison's principles of internal medicine*. 16th ed. New York: McGraw-Hill; 2005.
9. Murphy WM, Grignon DJ, Perlman EJ. Kidney tumors in adults. In: Murphy WM, editor. *AFIP atlas of tumor pathology, Series 4. Tumors of the kidney, bladder, and related urinary structures*. Washington, DC: American Registry of Pathology; 2004. p101-240.
10. Storkel S, Eble JN, Adlakha K, Amin M, Blute ML, Bostwick DG, Darson M, Delahunt B, Iczkowski K. Classification of renal cell carcinoma: Workgroup No. 1. Union Internationale Contre le Cancer (UICC) and the American Joint Committee on Cancer (AJCC). *Cancer*. 1997;80(5):987-9.
11. Kovacs G, Akhtar M, Beckwith BJ, Bugert P, Cooper CS, Delahunt B, Eble JN, Fleming S, Ljungberg B, Medeiros LJ, Moch H, Reuter UE, Ritz E, Roos G, Schmidt D, Srigley JR, Storkel S, van der Berg E, Zbar B. The Heidelberg classification of renal cell tumours. *J Pathol*. 1997;183(2):131-3.
12. Kim JK, Kim TK, Ahn HJ, Kim CS, Kim KR, Cho KS. Differentiation of subtypes of renal cell carcinoma on helical CT scans. *AJR Am J Roentgenol*. 2002;178(6):1499-506.
13. Cheville JC, Lohse CM, Zincke H, Weaver AL, Blute ML. Comparisons of outcome and prognostic features among histologic subtypes of renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2003;27(5):612-24.
14. Allory Y, Ouazana D, Boucher E, Thiounn N, Vieillefond A. Papillary renal cell carcinoma. Prognostic value of morphological subtypes in a clinicopathologic study of 43 cases. *Virchows Arch*. 2003;442(4):336-42.
15. Mancilla-Jimenez R, Stanley RJ, Blath RA. Papillary renal cell carcinoma: a clinical, radiologic, and pathologic study of 34 cases. *Cancer*. 1976;38(6):2469-80.

16. Amin MB, Amin MB, Tamboli P, Javidan J, Stricker H, de-Peralta Venturina M, Deshpande A, Menon M. Prognostic impact of histologic subtyping of adult renal epithelial neoplasms: an experience of 405 cases. *Am J Surg Pathol*. 2002;26(3):281-91.
17. Beck SD, Patel MI, Snyder ME, Kattan MW, Motzer RJ, Reuter VE, Russo P. Effect of papillary and chromophobe cell type on disease-free survival after nephrectomy for renal cell carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2004;11(1):71-7.
18. Delahunt B, Eble JN, McCredie MR, Bethwaite PB, Stewart JH, Bilous AM. Morphologic typing of papillary renal cell carcinoma: comparison of growth kinetics and patient survival in 66 cases. *Hum Pathol*. 2001;32(6):590-5.
19. Mejean A, Hopirtean V, Bazin JP, Larousserie F, Benoit H, Chretien Y, Thiounn N, Dufour B. Prognostic factors for the survival of patients with papillary renal cell carcinoma: meaning of histological typing and multifocality. *J Urol*. 2003;170(3):764-7.
20. Gervais DA, McGovern FJ, Arellano RS, McDougal WS, Mueller PR. Radiofrequency ablation of renal cell carcinoma: part 1, Indications, results, and role in patient management over a 6-year period and ablation of 100 tumors. *AJR Am J Roentgenol*. 2005;185(1):64-71.
21. Silverman SG, Tuncali K, vanSonnenberg E, Morrison PR, Shankar S, Ramaiya N, Richie JP. Renal tumors: MR imaging-guided percutaneous cryotherapy--initial experience in 23 patients. *Radiology*. 2005;236(2):716-24.
22. Oberling C, Riviere M, Haguenu F. Ultrastructure of the clear cells in renal carcinomas and its importance for the demonstration of their renal origin. *Nature*. 1960;30(186):402-3.
23. Diaz JI, Mora LB, Hakam A. The Mainz Classification of Renal Cell Tumors. *Cancer Control*. 1999;6(6):571-9.

24. Grignon DJ, Eble JN, Bonsib SM, Moch H. Clear cell renal cell carcinoma. In: Eble JN, editor. *WHO Classification of Tumors of the Urinary System and Male Genital Organs*. Lyon: IARC Press; 2004. p23-6.
25. Eble JN. Papillary renal cell carcinoma. In: Eble JN, editor. *WHO Classification of Tumors of the Urinary System and Male Genital Organs*. Lyon: IARC Press; 2004. p27-9.
26. Jacobs SC, Berg SI, Lawson RK. Synchronous bilateral renal cell carcinoma: total surgical excision. *Cancer*. 1980;46(11):2341-5.
27. Fukuoka T, Honda M, Namiki M, Tada Y, Matsuda M, Sonoda T. Renal cell carcinoma with heterotopic bone formation. Case report and review of the Japanese literature. *Urol Int*. 1987;42(6):458-60.
28. Amin MB, Corless CL, Renshaw AA, Tickoo SK, Kubus J, Schultz DS. Papillary (chromophil) renal cell carcinoma: histomorphologic characteristics and evaluation of conventional pathologic prognostic parameters in 62 cases. *Am J Surg Pathol*. 1997;21(6):621-35.
29. Dry SM, Renshaw AA. Extensive calcium oxalate crystal deposition in papillary renal cell carcinoma: report of two cases. *Arch Pathol Lab Med*. 1998;122(3):260-1.
30. Delahunt B, Eble JN. Papillary renal cell carcinoma: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 105 tumors. *Mod Pathol*. 1997;10(6):537-44.
31. Tsuda K, Kinouchi T, Tanikawa G, Yasuhara Y, Yanagawa M, Kakimoto K, et al. Imaging characteristics of papillary renal cell carcinoma by computed tomography scan and magnetic resonance imaging. *Int J Urol*. 2005;12(9):795-800.
32. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 1982;6(7):655-63.

-
33. Moch H, Gasser T, Amin MB, Torhorst J, Sauter G, Mihatsch MJ. Prognostic utility of the recently recommended histologic classification and revised TNM staging system of renal cell carcinoma: a Swiss experience with 588 tumors. *Cancer*. 2000;89(3):604-14.
 34. Cohen HT, McGovern FJ. Renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2005;353(23):2477-90.
 35. Clayman RV, Kavoussi LR, Soper NJ, Dierks SM, Meretyk S, Darcy MD, Roemer FD, Pingleton ED, Thomson PG, Long SR. Laparoscopic nephrectomy: initial case report. *J Urol*. 1991;146(2):278-82.
 36. Bhayani SB, Clayman RV, Sundaram CP, Landman J, Andriole G, Figenshau RS, Bullock A, Brandes S, Shalhav A, McDougall E, Kibel AS. Surgical treatment of renal neoplasia: evolving toward a laparoscopic standard of care. *Urology*. 2003;62(5):821-6.
 37. Gervais DA, Arellano RS, Mueller PR. Percutaneous radiofrequency ablation of renal cell carcinoma. *Eur Radiol*. 2005;15(5):960-7.
 38. Uchida M, Imaide Y, Sugimoto K, Uehara H, Watanabe H. Percutaneous cryosurgery for renal tumours. *Br J Urol*. 1995;75(2):132-6; discussion 136-7.
 39. Gervais DA, Arellano RS, Mueller P. Percutaneous ablation of kidney tumors in nonsurgical candidates. *Oncology* (Williston Park). 2005;19(11 Suppl 4):6-11.
 40. Jinzaki M, Tanimoto A, Mukai M, Ikeda E, Kobayashi S, Yuasa Y, Narimatsu Y, Murai M. Double-phase helical CT of small renal parenchymal neoplasms: correlation with pathologic findings and tumor angiogenesis. *J Comput Assist Tomogr*. 2000;24(6):835-42.
 41. Herts BR, Coll DM, Novick AC, Obuchowski N, Linnell G, Wirth SL, Baker MEI. Enhancement characteristics of papillary renal neoplasms revealed on triphasic helical CT of the kidneys. *AJR Am J Roentgenol*. 2002;178(2):367-72.

42. Sheir KZ, El-Azab M, Mosbah A, El-Baz M, Shaaban AA. Differentiation of renal cell carcinoma subtypes by multislice computerized tomography. *J Urol*. 2005;174(2):451-5; discussion 455.
43. Press GA, McClennan BL, Melson GL, Weyman PJ, Mauro MA, Lee JK. Papillary renal cell carcinoma: CT and sonographic evaluation. *AJR Am J Roentgenol*. 1984;143(5):1005-9.
44. Yamashita Y, Takahashi M, Watanabe O, Yoshimatsu S, Ueno S, Ishimaru S, Kan M, Takano S, Ninomiya N. Small renal cell carcinoma: pathologic and radiologic correlation. *Radiology*. 1992;184(2):493-8.
45. Sussman SK, Glickstein MF, Krzymowski GA. Hypointense renal cell carcinoma: MR imaging with pathologic correlation. *Radiology*. 1990;177(2):495-7.
46. Kopka L, Fischer U, Zoeller G, Schmidt C, Ringert RH, Grabbe E. Dual-phase helical CT of the kidney: value of the corticomedullary and nephrographic phase for evaluation of renal lesions and preoperative staging of renal cell carcinoma. *AJR Am J Roentgenol*. 1997;169(6):1573-8.
47. Fujimoto H, Wakao F, Moriyama N, Tobisu K, Sakamoto M, Kakizoe T. Alveolar architecture of clear cell renal carcinomas (< or = 5.0 cm) show high attenuation on dynamic CT scanning. *Jpn J Clin Oncol*. 1999;29(4):198-203.
48. Mydlo JH, Weinstein R, Misseri R, Axiotis C, Thelmo W. Radiologic, pathologic and molecular attributes of two types of papillary renal adenocarcinomas. *Scand J Urol Nephrol*. 2001;35(4):262-9.
49. Fein AB, Lee JK, Balfe DM, Heiken JP, Ling D, Glazer HS, McClennan BL. Diagnosis and staging of renal cell carcinoma: a comparison of MR imaging and CT. *AJR Am J Roentgenol*. 1987;148(4):749-53.
50. Shinmoto H, Yuasa Y, Tanimoto A, Narimatsu Y, Jinzaki M, Hiramatsu K, Mukai MI. Small renal cell carcinoma: MRI with pathologic correlation. *J Magn Reson Imaging*. 1998;8(3):690-4.

-
51. Yabuki T, Togami I, Kitagawa T, Sasai N, Tsushima T, Shirasaki Y, Hiraki Y. MR imaging of renal cell carcinoma: associations among signal intensity, tumor enhancement, and pathologic findings. *Acta Med Okayama*. 2003;57(4):179-86.
 52. Roy C, Sauer B, Lindner V, Lang H, Saussine C, Jacqmin D. MR Imaging of papillary renal neoplasms: potential application for characterization of small renal masses. *Eur Radiol*. 2006 Jun 7; [Epub ahead of print].
 53. Yoshimitsu K, Kakihara D, Irie H, Tajima T, Nishie A, Asayama Y, Hirakawa M, Nakayama T, Naito S, Honda H. Papillary renal carcinoma: diagnostic approach by chemical shift gradient-echo and echo-planar MR imaging. *J Magn Reson Imaging*. 2006;23(3):339-44.
 54. Zou KH, Tuncali K, Silverman SG. Correlation and simple linear regression. *Radiology*. 2003;227(3):617-22.
 55. Bosniak MA, Birnbaum BA, Krinsky GA, Waisman J. Small renal parenchymal neoplasms: further observations on growth. *Radiology*. 1995;197(3):589-97.
 56. Leung AW, Bydder GM, Steiner RE, Bryant DJ, Young IR. Magnetic resonance imaging of the kidneys. *AJR Am J Roentgenol*. 1984;143(6):1215-27.
 57. Hricak H, Williams RD, Moon KL Jr, Moss AA, Alpers C, Crooks LE, Kauffman L. Nuclear magnetic resonance imaging of the kidney: renal masses. *Radiology*. 1983;147(3):765-72.
 58. Herman SD, Friedman AC, Siegelbaum M, Ramchandani P, Radecki PD. Magnetic resonance imaging of papillary renal cell carcinoma. *Urol Radiol*. 1985;7(3):168-71.
 59. Hecht EM, Israel GM, Krinsky GA, Hahn WY, Kim DC, Belitskaya-Levy I, Lee VS. Renal masses: quantitative analysis of enhancement with signal intensity measurements versus qualitative analysis of enhancement with image subtraction for diagnosing malignancy at MR imaging. *Radiology*. 2004;232(2):373-8.