

Caracterización de los carcinomas de células renales de tipo papilar mediante TC multifásico: la experiencia de nuestro centro

Arenós J., Aubanell A., Roche S., Lorente D.,
Semidey-Raven M. E., Mast R.

Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona

Objetivos:

Los carcinomas de células renales (CCR) emergen de las células epiteliales renales y ocupan un 85% de todos los cánceres renales, siendo en el 25% de los casos diagnosticados de forma avanzada, a nivel local o a distancia [1].

Dentro de los carcinomas de células renales, el subtipo mayoritario (75%) son los de células claras, seguidos por el subtipo papilar (CP) (10%) y cromóforo (5%) [2]. Los carcinomas de tipo Papilar (CP) se subdividen, a la vez, en tipo I y tipo II.

Estudios han demostrado que tanto el TNM como el grado de Fuhrman son variables independientes de pronóstico, siendo el subtipo histológico más discutido. No obstante, existen diversos estudios que reportan mayor supervivencia en carcinomas papilares y cromóforos que en células claras [2].

Específicamente en el grupo de papilares, Pignot et. al. demostraron peor supervivencia en el tipo II que en el I [3].

Existen diferentes estudios realizados que tratan de identificar variables por imagen que diferencian de forma significativa entre los dos subtipos de carcinoma papilar, identificando en algunos de ellos variables como la infiltración local, presencia de calcificaciones, heterogeneidad, patrón de captación de contraste, evidenciando la dificultad de discernir entre los dos tipos dada la importante superposición de características entre ellos [4].

Los objetivos de nuestro estudio son:

1. Identificar las principales características de los carcinomas de células renales papilar mediante TC multifásico.
2. Valorar si existen variables que permitan discriminar entre CP tipo I y tipo II.

Material y método:

Se ha realizado un estudio observacional retrospectivo seleccionando los CP anatomopatológicamente confirmados, ya sea a partir de pieza quirúrgica o cilindro de biopsia tumoral, en paciente adulto intervenidos en nuestro centro en los últimos 5 años.

Los pacientes tienen una media de edad de 62.3 años siendo mayoritariamente hombres (89%) con una relación hombre/mujer de 9:1.

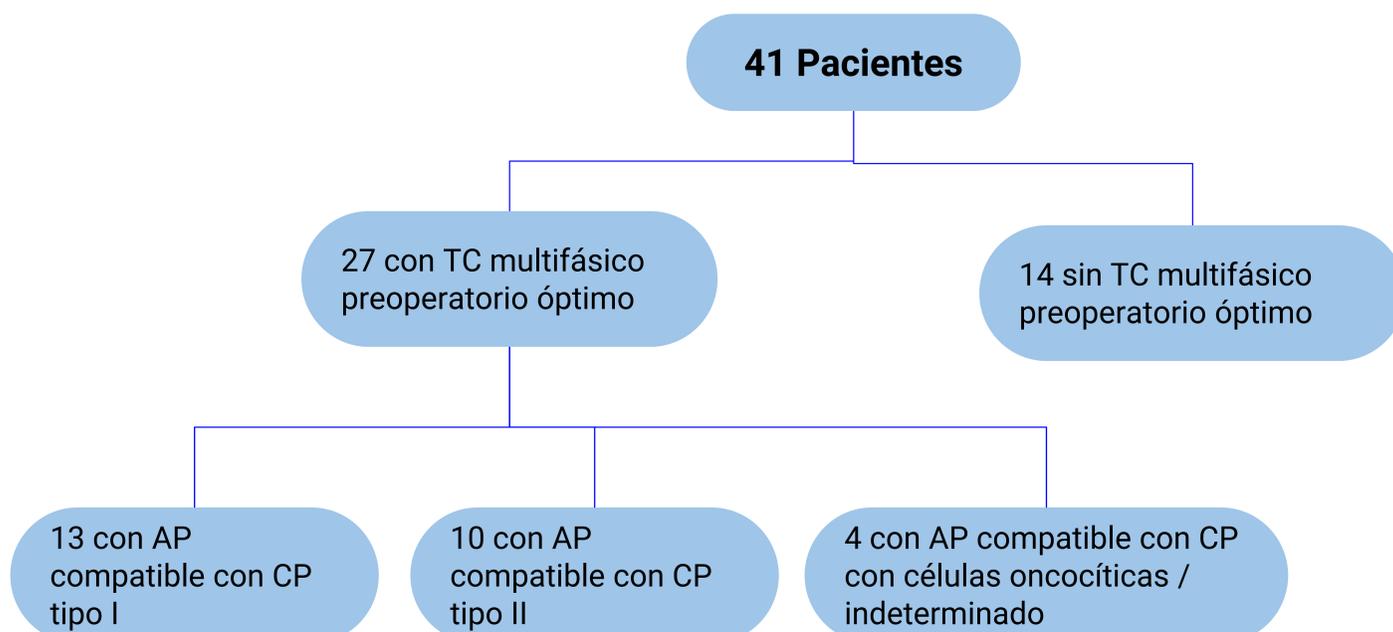
De los 41 casos seleccionados se excluyen los que no tienen TC preoperatorio óptimo. Se incluyen los pacientes con un TC preoperatorio o prebiopsia adquirido tras la administración de contraste endovenoso. La mayoría de los estudios se adquieren con una fase sin contraste (13), otra en fase corticomedular (17) y otra en fase nefrográfica (23), siendo menor los estudios con fase retardada (3) y excretora (2).

De los 27 casos incluidos se analizan las siguientes variables: lateralidad, diámetro máximo, márgenes, naturaleza endofítica (<50% de la lesión sobrepasa la cápsula) o exofítica (>50% de la lesión sobrepasa la cápsula), homogeneidad, patrón de captación en cada una de las fases mediante medición de Unidades Hounsfield (UH), presencia de áreas de necrosis, sangre/contenido denso o calcio.

Los exámenes son analizados por dos observadores independientes sin saber el subtipo histológico de la lesión tumoral y las discrepancias son resueltas en consenso.

Una vez analizadas las variables, los pacientes incluidos se dividen en tres grupos según el diagnóstico: tipo I(13), II(10) e indeterminado y/o con células oncocíticas.

Se realiza análisis estadístico intentando identificar patrones asociados a cada grupo.



Resultados:

De las lesiones analizadas, la media de tamaño fue 39.2 mm, la mayoría no presentaba necrosis al diagnóstico, eran tumores bien delimitados y exofíticos, iso-hipodensos con un patrón de captación discretamente heterogéneo hipocaptante respecto al parénquima adyacente en todas las fases.

Sólo se han encontrado diferencias entre ambos subtipos en las variables tamaño y presencia de calcificaciones. En relación al tamaño, en nuestra muestra de datos los pacientes con CP tipo II presentan lesiones de mayor tamaño al diagnóstico (tipo I media: 36.3 mm, tipo II media: 51.2 mm) posiblemente por la mayor agresividad de este subtipo de CP.

Así mismo los CP tipo II presentan mayor frecuencia de calcificaciones tumorales al diagnóstico siendo estas muy infrecuentes en los CP tipo I (40 % de los tipo II respecto al 8% en tipo I). Al análisis estadístico, estas diferencias han resultado ser no estadísticamente significativas debido a una N probablemente insuficiente.

Estadísticas de grupo

	Papilar Tipo	N	Media	Desviación estándar	Media de error estándar
Tamaño	1,00	13	36,3077	18,08031	5,01457
	2,00	10	51,2000	22,45885	7,10211

Tabla 1

Tablas 1 i 2: Media de tamaño y las diferencias entre medias al realizar una prueba t de variables independientes agrupando los casos estudiados según el tipo de CP (I y II). En el análisis estadístico podemos observar que no hay diferencias estadísticamente significativas en cuanto al tamaño (sig 0.202)

Prueba de muestras independientes

		Prueba de Levene de igualdad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
									Inferior	Superior
Tamaño	Se asumen varianzas iguales	1,735	,202	-1,764	21	,092	-14,89231	8,44362	-32,45177	2,66716
	No se asumen varianzas iguales			-1,713	17,035	,105	-14,89231	8,69402	-33,23221	3,44759

Tabla 2

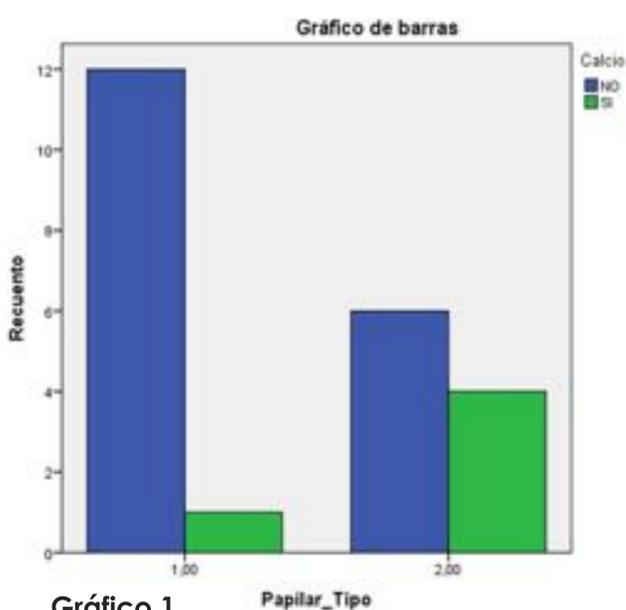


Gráfico 1

Pruebas de chi cuadrado

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	3,468 ^a	1	,063		
Corrección de continuidad ^b	1,829	1	,176		
Razón de verosimilitud	3,574	1	,059		
Prueba exacta de Fisher				,127	,089
N de casos válidos	23				

a. 2 casillas (50,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 2,17.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Tabla 3

En el **gráfico 1** podemos apreciar la distribución de frecuencias de calcificaciones según el tipo de CP de los pacientes incluidos en la muestra. En la **tabla 3** podemos se presentan los estadísticos descriptivos aplicados a la presencia o no de calcio de la muestra estudiada. Como podemos observar no hay diferencias estadísticamente significativas en la presencia de calcio entre los dos subtipos de CP en nuestra población aunque hay una clara tendencia por parte de los CP tipo I a no presentar calcificaciones en el momento del diagnóstico.

Resultados:

Al realizar el estudio descriptivo de la muestra de pacientes de nuestra muestra observamos que uno de los casos incluidos en el estudio representaba un valor extremo respecto a su subgrupo. Se trataba de un paciente con un CP tipo I que al diagnóstico tenía un tamaño de 8.5 cm (>1.5 veces el rango intercuartílico, que era 21 mm) (**gráfico 2**).

Se volvió a realizar el estudio estadístico de la muestra excluyendo este caso de la cohorte. Los estadísticos resultantes se incluyen en la **tabla 3**. Como podemos ver al eliminar el valor outlier de la muestra las diferencias de tamaño resultan significativas ($p = 0.007$). Aún con estos resultados estadísticos creemos que a fin de obtener unos resultados robustos sería conveniente disponer una muestra de mayor tamaño y más representativa.

En conclusión en la muestra que presentamos no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los dos subtipos de CP aunque el tipo II tiende a presentar calcificaciones con mayor frecuencia y ser de mayor tamaño que el tipo I.

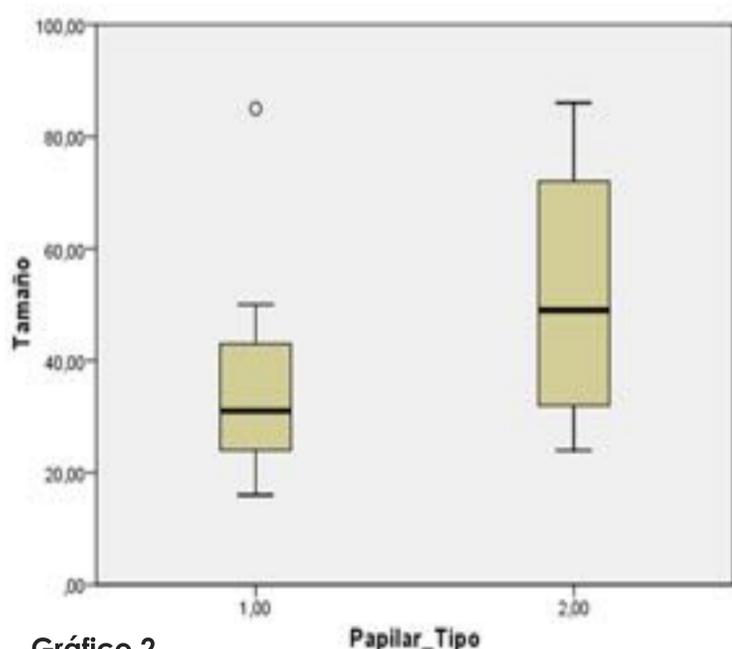


Gráfico 2: En esta gráfica de velas se presenta la distribución de tamaños de las lesiones tumorales en función del tipo de CP (I o II). Como podemos observar, en la representación de los pacientes con CP tipo I, hay una muestra con un tamaño de 85 cm que se sitúa varias desviaciones estándar alejada del último valor inmediatamente inferior de la muestra siendo identificado como un valor outlier. Si repetimos el estudio estadístico eliminando este outlier obtendremos los resultados presentados en la **tabla 4**. Como podemos observar, en este caso la diferencia de medias es estadísticamente significativa ($p = 0.007$) asumiendo varianzas iguales.

Prueba de muestras independientes

	Prueba de Levene de igualdad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias						
	F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
								Inferior	Superior
Tamaño	9,130	,007	-2,578	20	,018	-18,95000	7,35030	-34,28246	-3,61754
Se asumen varianzas iguales									
No se asumen varianzas iguales			-2,432	12,607	,031	-18,95000	7,79099	-35,83492	-2,06508

Tabla 4

Resultados:

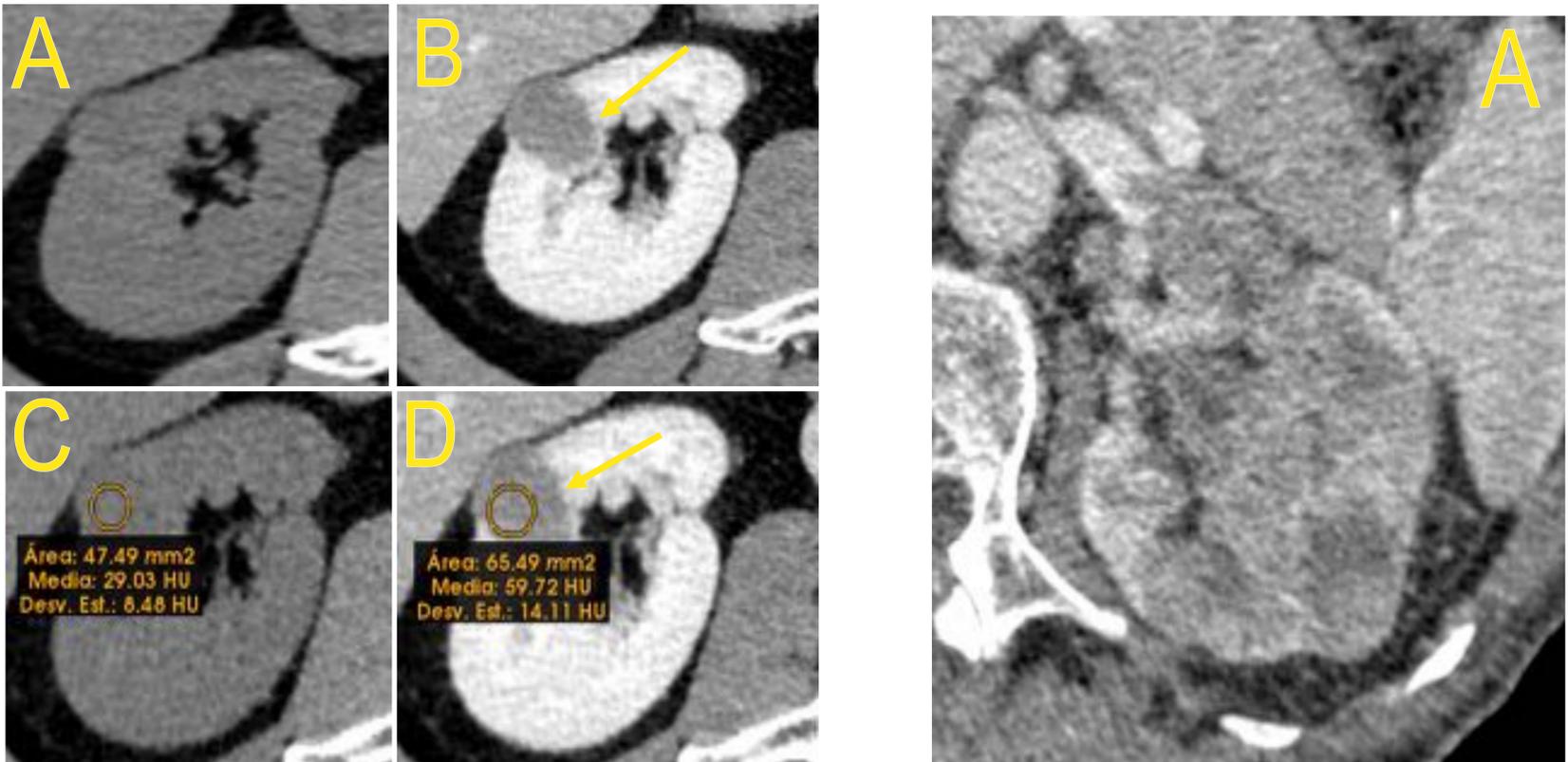


Figura 1: Estudio TC dinámico en plano axial sin contraste (A, C) y en fase nefrográfica (B, D) del riñón derecho en que se aprecia una lesión hipocaptante en el tercio renal medio que en el análisis anatomopatológico se caracterizó como CP tipo I.

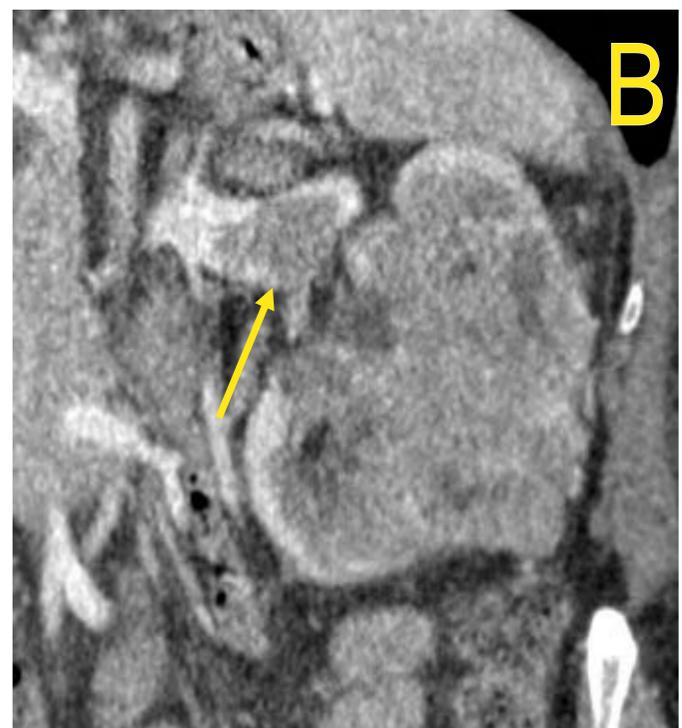


Figura 2: Estudio TC en proyecciones axial (A) y coronal (B) del riñón izquierdo en que se aprecia una lesión ocupante de espacio heterogénea, mal delimitada, que deforma el contorno renal en relación a CP tipo II. Se puede apreciar una invasión tumoral de la vena renal izquierda (flecha).

Resultados:

En los estudios dinámicos el CP presenta un comportamiento muy característico que nos permite diferenciarlo del carcinoma renal de células claras.

Por regla general el CP suele aparecer como una lesión hipovascular con discreta captación de contraste en las distintas fases del estudio siendo esta captación habitualmente menor a la del parénquima renal adyacente (**figura 3**).

Por contra, los carcinomas renales de células claras tienen un comportamiento típicamente hipervascular produciendo una rápida captación de contraste en fases tempranas del estudio (mayor que el parénquima circundante) y un lavado en fases posteriores dando lugar a una característica curva de captación de contraste (**figura 4**).

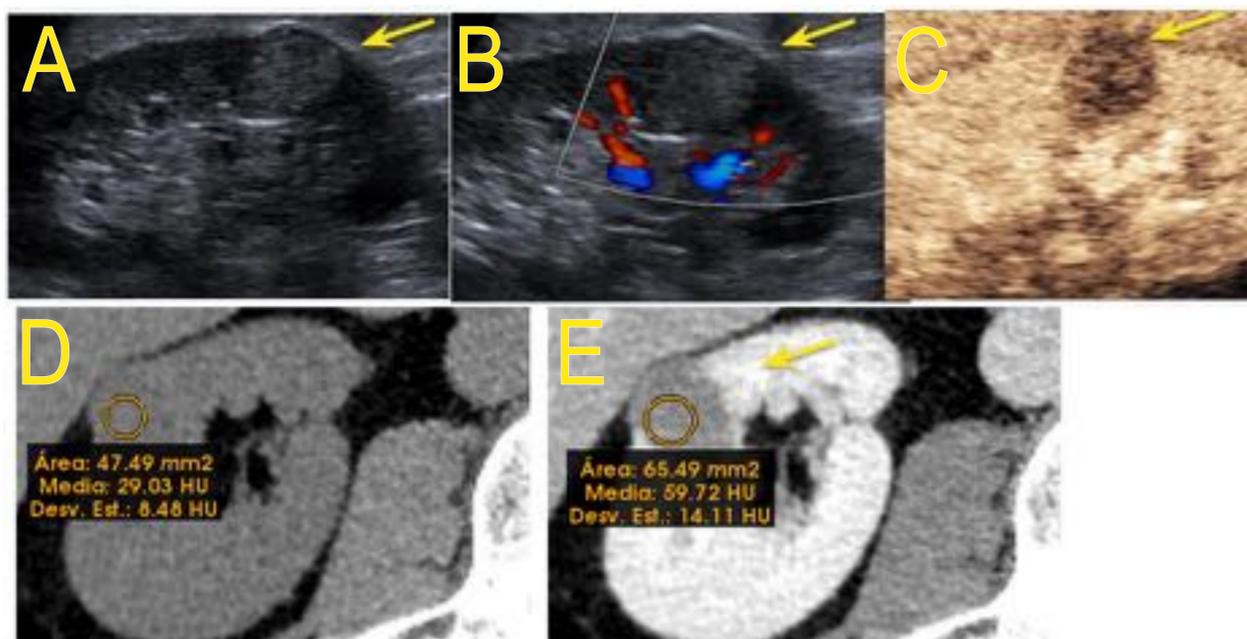
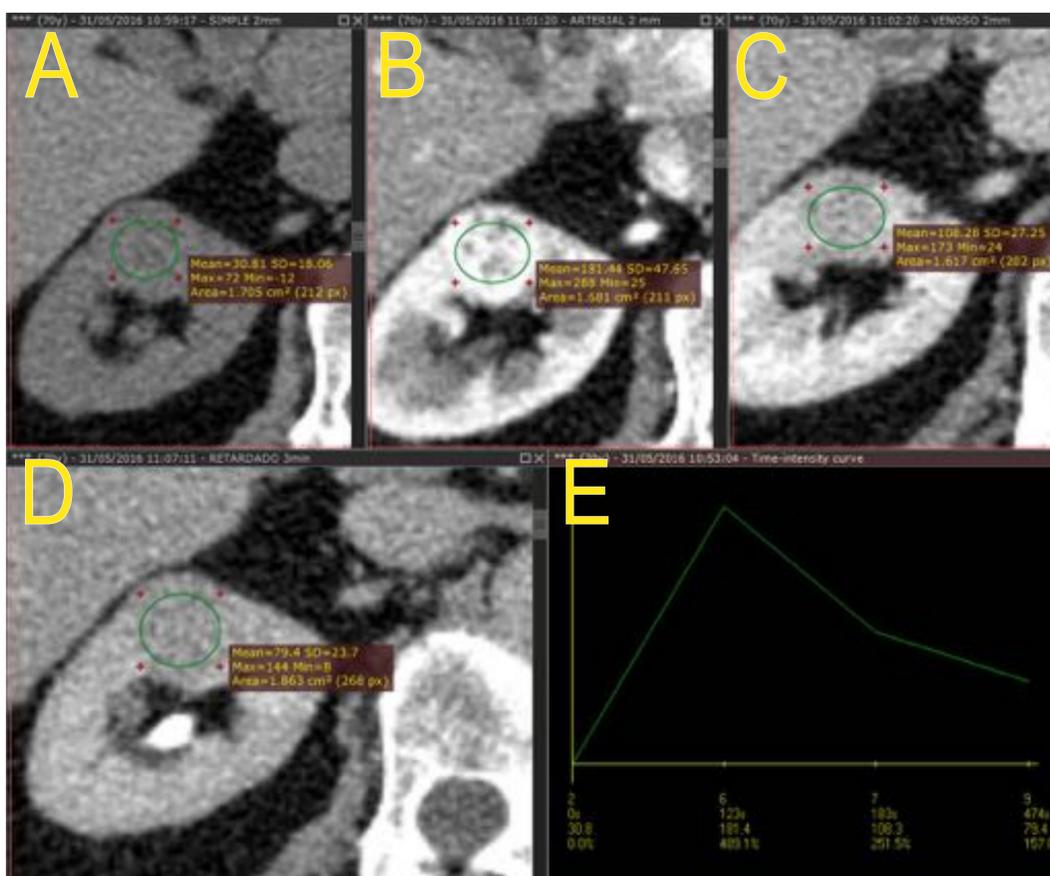


Figura 3. Carcinoma papilar renal en estudios ultrasonografía modo B (A), color Doppler (B) y contrastada (C), así como TC sin contraste (D) y en fase nefrográfica (E) en que podemos apreciar el comportamiento hipovascular de estas lesiones siendo hipocaptante en todas las exploraciones contrastadas. En este ejemplo la ecografía ofrece valiosa información a fin de no confundir el tumor con una lesión de naturaleza quística.

Figura 4. Ejemplo de estudio dinámico en cuatro fases (sin contraste (A), corticomedular (B), nefrográfica (C) y excretora (D)) de un carcinoma renal de células claras en que podemos observar el comportamiento hipervascular de esta neoplasia. En la figura se ha incluido la curva de captación de contraste (E) en que vemos un pico de captación de contraste en fases tempranas del estudio con un lavado rápido. Esta curva es característica de las lesiones hipervasculares.



Resultados:

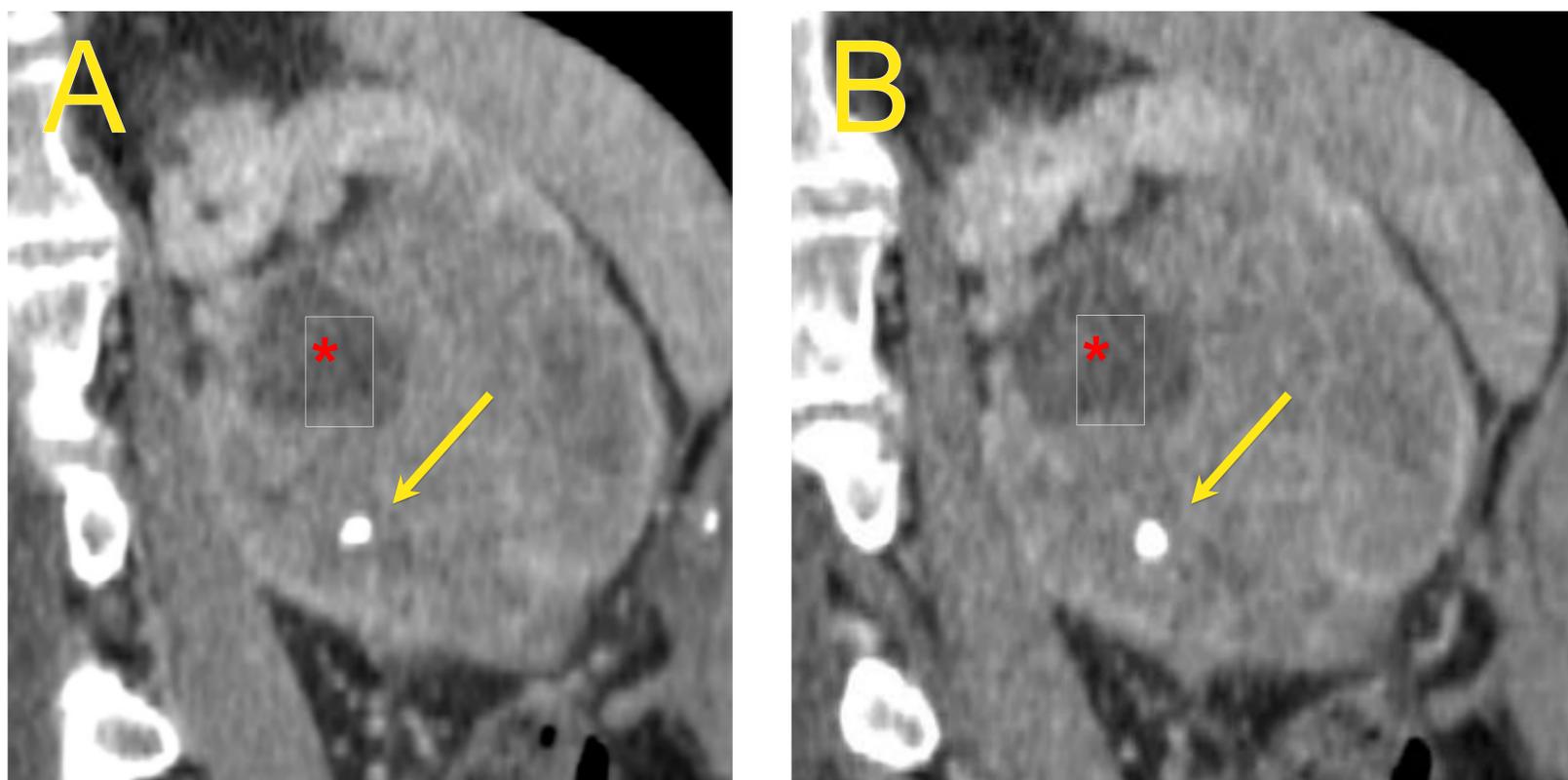


Figura 5: Carcinoma papilar tipo II en el riñón izquierdo. Presenta un comportamiento hipovascular en el estudio multifásico variando muy poco su comportamiento en las fases presentadas: corticomedular(A) y nefrográfica (B). En el seno de la lesión podemos apreciar una calcificación puntiforme (flecha) así como una área de necrosis (asterisco) que no presenta captación de contraste.

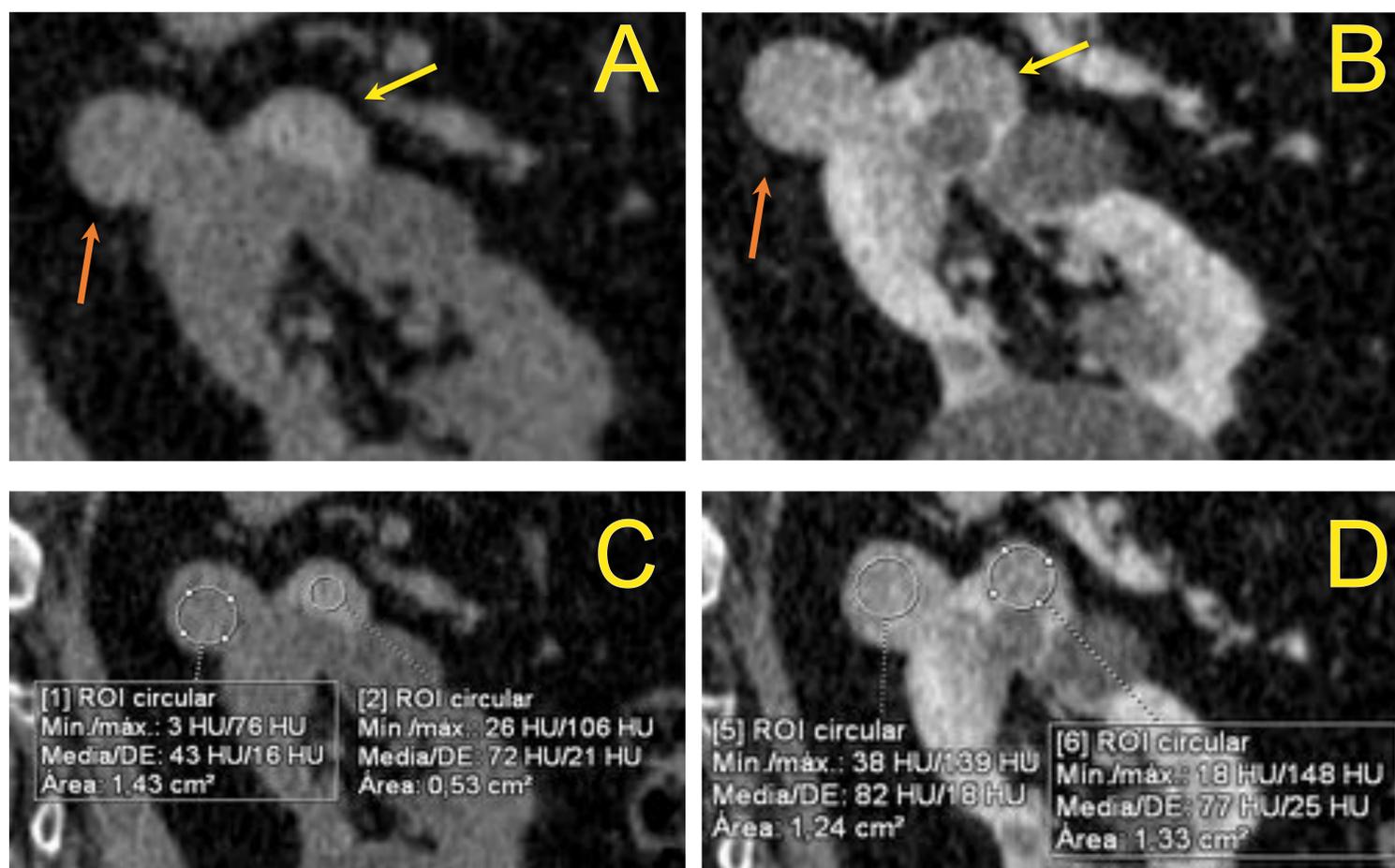


Figura 6: TC sin contraste (A y C) y con contraste en fase venosa (B y D). En el estudio sin contraste vemos dos lesiones exofíticas en el polo renal superior con densidades distintas siendo la marcada con una flecha amarilla más hiperdensa. En el estudio contrastado podemos apreciar que la lesión más hipodensa presenta captación de contraste sin apreciar variaciones significativas en la atenuación de la otra lesión. Se trata de un CP (flecha naranja) y de un quiste hemorrágico (flecha amarilla). Este estudio nos sirve para remarcar la importancia de los estudios sin contraste al estudiar lesiones renales pues en un estudio en fase nefrográfica ambas lesiones podrían haberse identificado como quistes hemorrágicos.

Conclusiones:

Los **CP renales** presentan algunas características comunes que permiten diferenciarlos del CCR convencional en el TC multifásico correctamente protocolizado: suelen ser lesiones **bien delimitadas** de baja atenuación en estudios contrastados y que en estudios multifásicos presentan una **pobre captación de contraste**, habitualmente menor que el parénquima renal circundante. Este comportamiento nos permite diferenciar los de subtipo de CCR más frecuente, el CCR de células claras que tiene un comportamiento claramente hipervasculares captando ávidamente contraste en fases arteriales con un lavado rápido en estudios más tardíos. En estas diferencias radica la importancia de protocolizar correctamente las técnicas de imagen al estudiar lesiones renales.

Al intentar diferenciar los subtipos de CP en nuestra serie, las variables tamaño y presencia de calcio son las que han mostrado diferencias que aunque estas no han resultado ser estadísticamente significativas. Los **CP tipo II** tienden a ser de **mayor tamaño** y presentar **calcificaciones** con mayor frecuencia que los CP tipo I. Creemos que la muestra de pacientes que presentamos en este estudio tiene como principal limitante el número de casos y que en un estudio incluyendo una muestra más representativa encontraríamos diferencias significativas entre estos subtipos de tumores renales.

Referencias:

1. Cohen HT, McGovern FJ. Renal-cell carcinoma. N Engl J Med. 2005 Dec 8;353(23):2477-90. DOI: 10.1056/NEJMra043172.
2. Kang SK1, Huang WC, Pandharipande PV, Chandarana H. Solid renal masses: what the numbers tell us. AJR Am J Roentgenol. 2014 Jun;202(6):1196-206. DOI: 10.2214/AJR.14.12502.
3. Pignot G1, Elie C, Conquy S, Vieillefond A, Flam T, Zerbib M, Debré B, Amsellem-Ouazana D. Survival analysis of 130 patients with papillary renal cell carcinoma: prognostic utility of type 1 and type 2 subclassification. Urology. 2007 Feb;69(2):230-5. DOI: 10.1016/j.urology.2006.09.052.
4. Nathan D, Egbert, Elaine M, Caoili, Richard H, Cohan, Matthew S, Davenport, Isaac R, Francis1, L, Priya Kunju and James H. Ellis. Differentiation of Papillary Renal Cell Carcinoma Subtypes on CT and MRI. American Journal of Roentgenology. 2013;201: 347-355. DOI: 10.2214/AJR.12.9451.