MÁRIO MARQUES DE OLIVEIRA REIS

CARCINOMA RENAL
ESTUDO ANATOMOCLÍNICO

PORTO
1989

Mário Marques de Oliveira Reis

C A R C I N O M A R E N A L

E s t u d o A n a t o m o c l í n i c o

Dissertação de candidatura ao grau de Doutor

apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

P O R T O

1989

Artigo 48º, Parágrafo 3º — A Faculdade não responde pelas doutrinas expressas na dissertação (Regulamento da Faculdade de Medicina do Porto. Decreto nº 19.337 de 29 de Janeiro de 1931).

A Memória de Meus Pais

A Minha Mulher

Aos Meus Filhos

A espantosa realidade das cousas

É a minha descoberta de todos os dias.

Fernando Pessoa

CORPO DOCENTE DA FACULDADE DE MEDICINA DO PORTO

Professores Catedráticos

Doutor José Fernando Barros Castro Correia

Doutor Artur Manuel Giesteira de Almeida

Doutor Daniel dos Santos Pinto Serrão

Doutor Amândio Gomes Sampaio Tavares

Doutor Walter Friedrich Alfred Osswald

Doutor João da Silva Carvalho

Doutor Carlos Sampaio Pinto de Lima

Doutor António Fernandes da Fonseca

Doutor António Carvalho de Almeida Coimbra

Doutor Joaquim de Oliveira da Costa Maia

Doutor Manuel Teixeira Amarante Júnior

Doutor António Manuel Sampaio Araújo Teixeira

Doutor Mário José Cerqueira Gomes Braga

Doutor Fernando Carvalho Cerqueira Magro Gomes Ferreira

Doutor José Augusto Fleming Torrinha

Doutor Manuel Fonseca Pinheiro Coelho Hargreaves

Doutor Joaquim Germano Pinto Machado Correia da Silva

Doutor José Pinto Barros

Doutor Casimiro Agueda de Azevedo

Doutor Serafim Correia Pinto Guimarães

Doutor José Manuel Gonçalves Pina Cabral

Doutor Manuel Miranda Magalhães

Doutor José Carvalho de Oliveira

Doutor António Alberto Falcão de Freitas

Doutor António Fernandes Oliveira Barbosa Ribeiro Braga

Doutor Valdemar Miguel Botelho dos Santos Cardoso

Doutor Victor Manuel Oliveira Nogueira Faria

Doutor António Augusto Lopes Vaz

Doutor António Luis Tomé da Rocha Ribeiro

Doutor Levi Eugénio Ribeiro Guerra

Doutor José Manuel Costa Mesquita Guimarães

Doutor Celso Renato Paiva Rodrigues Cruz

Doutor Cândido Alves Hipólito Reis

Doutor Alexandre Alberto Guerra Sousà Pinto

Doutor Eduardo Jorge Cunha Rodrigues Pereira

Doutor António Germano Pina da Silva Leal

Doutor Manuel Augusto Cardoso de Oliveira

Doutor Norberto Teixeira Santos

Doutor Manuel Maria Paula Barbosa

Doutor Francisco de Sousa Lé

Doutor Manuel Machado Rodrigues Gomes

Doutor Maria da Conceição Marques e Magalhães

Doutor Carlos Rodrigo Magalhães Ramalhão

Doutor Luis António Mota Prego Cunha Soares Moura Pereira Leite

Doutor José Vaz Saleiro e Silva

Doutor Manuel Alberto Coimbra Sobrinho Simões

Doutor Francisco José Zarco Carneiro Chaves

Professores Jubilados

Doutor Abel Sampaio da Costa Tavares

Doutor Albano dos Santos Pereira Ramos

Doutor António Martins Gonçalves de Azevedo

Doutor Carlos Ribeiro da Silva Lopes

Doutor Eduardo Esteves Pinto

Doutor João Costa

Doutor Joaquim José Monteiro Bastos

Doutor José Ruiz de Almeida Garret

Doutor Júlio Machado Sousa Vaz

Doutor Manuel José Bragança-Tender

Doutor Manuel Rodrigues Sobrinho Simões

I N D I C E

Página

1 - PREFACIO 1

2 - INTRODUÇÃO 5

3 - MATERIAL E METODOS 29

A - Estudo Anatomoclínico do Carcinoma Renal 40

B - Estudo da Correlação de Parâmetros Morfológicos e Comportamento Biológico do Carcinoma Renal .. 41

B.1 - Estudo Necrópsico de Indivíduos com Carcinoma Renal 43

C - Estudo do Adenoma Renal 43

C.1 - Adenomas em 500 Autópsias Médico Legais 44

C.2 - Adenomas em Autópsias Hospitalares 46

C.3 - Adenomas em Rins de Nefrectomia 46

C.4 - Adenoma em Rins com Carcinoma 47

D - Modelo de Cancerização Renal Experimental 47

4 - RESULTADOS 51

A - Estudo Anatomoclínico do Carcinoma renal 50

B - Correlação de Parâmetros Morfológicos e Comportamento Biológico do Carcinoma Renal 66

B.1 - Estudo Necrópsico de Individuos com Carcinoma Renal 80

C - Estudo Anatomopatológico do Adenoma Renal 83

C.1 - Adenoma em 500 Autopsias Médico Legais 83

C.2 - Adenoma em Autópsias Hospitalares 84

C.3 - Adenoma em 16 Rins de Nefrectomia sem Carcinoma 84

C.4 - Adenoma em Rins com Carcinoma 85

Resultados Globais do Estudo do Adenoma 85

D - Cancerização Renal Experimental 98

5 - DISCUSSÃO 103

6 - RESUMO E CONCLUSÕES 119

7 - CONCLUSIONS AND SUMMARY 129

8 - BIBLIOGRAFIA 139

9 - ANEXOS 157

1 - P R E F Á C I O

Devo ao Senhor Professor Doutor Victor Faria a orientação científica desta dissertação. A amizade que nos une há muitos anos criou, sem dúvida, condições especiais para estimular e manter o esforço permanente necessário à elaboração do trabalho. A árdua tarefa de criticar, exigir e corrigir foi exercida com subtileza e elegância. A satisfação sentida no convívio que mantivemos nestes últimos anos compensou, plenamente, os sacrificios e maus momentos vividos que foi preciso ultrapassar.

Ao Senhor Professor Doutor Daniel Serrão agradeço a confiança que em mim depositou quando me aconselhou a realização da dissertação de doutoramento e a possibilidade de ter utilizado material do seu Laboratório particular. Tenho, ainda, a agradecer-lhe todas as facilidades concedidas no Laboratório de Anatomia Patológica do Hospital de S. João e os incentivos e conselhos que me dispensou.

Ao Senhor Professor Doutor Joaquim Maia agradeço todo o apoio prestado na elaboração de parte do trabalho estatístico e a sua amizade que muito me honra.

Parte dos estudos estatísticos apresentados, dada a sua

complexidade, são da inteira responsabilidade do Sr. Engenheiro Duarte Trigueiros a quem agradeço a disponibilidade permanente.

Ao Senhor Professor Doutor Pinto da Costa, colega de curso e amigo, agradeço as facilidades concedidas no Instituto de Medicina Legal do Porto.

Ao Senhor Professor Doutor João Costa desejo prestar as minhas homenagens e testemunhar o apreço em que o tenho. Agradeço-lhe também a iniciação e grande parte da minha formação na Especialidade de Urologia.

Ao Senhor Professor Doutor Falcão de Freitas agradeço a amizade e o interesse com que sempre me tem distinguido.

Agradeço aos Senhores Professores Doutores Bragança-Tender e Pina Cabral, antigo e actual Director do Serviço de Fisiologia, as facilidades concedidas na elaboração da parte experimental do trabalho.

Ao Senhor Professor Doutor Manuel Perez, amigo e companheiro das horas de lazer, agradeço também a colaboração prestada e o estimulo necessário para a aprendizagem informática.

Agradeço ao Biotério da Fundação Calouste Gulbenkian e ao Laboratório Pfizer o fornecimento dos hamsters e do dietilstilbestrol necessários à execução do modelo experimental.

Agradeço a todos os colegas urologistas e muitos foram, que me cederam informações e dados respeitantes a doentes seus e autorizaram a sua inclusão neste trabalho.

A todo o pessoal dos diversos Serviços onde trabalhei, nomeadamente, do Serviço de Anatomia Patológica, Fisiologia e Instituto de Medicina Legal, agradeço o auxilio prestado.

A Dr.ª Maria Regina agradeço a sua amizade e o cuidado posto na revisão do manuscrito.

Finalmente para aqueles que, como a minha família, tanto contribuiram e de algum modo se sacrificaram para que se realizasse este trabalho vai todo o meu reconhecimento.

Durante a realização deste trabalho fomos investigadores do Instituto Nacional de Investigação Cientifica, integrados no Centro de Anatomia Patológica e Oncologia (PMC-)1, na Linha de acção nº 3 (responsável: Professor Doutor Victor Faria).

Pela legislação que regulamenta as normas a que deve obedecer a elaboração da dissertação de doutoramento (Decreto-Lei n. 338/70, Art. 8., parágrafo 2) esta poderá englobar resultados de trabalhos já publicados na sua forma definitiva ou que foram comunicados em reuniões internacionais e publicados como Abstractos. São utilizados nesta dissertação dados publicados nos seguintes trabalhos:

- Reis, M. and Faria, V.: Renal carcinoma: re-evaluation of prognostic factores. Cancer 61:1192, 1988.

- Reis, M., Faria, V., Lindoro, J., Adolfo, A.: The small cystic and noncystic noninflammatory renal nodules. J. Urol., 140:721, 1988.

- Reis, M. and Faria, V.: Renal carcinoma: re-evaluation of prognostic factores. Resumo no News Report, 1988.

- Mário Reis e Victor Faria. Stratified Parenchymal Renal Carcinoma. Abstratcs of European Association of Urology, 7 th. Congress, Budapest, Hungary, 1986

- Reis, M., Faria, V., Lindoro, J., Adolfo, A.: The small cystic and noncystic noninflammatory renal nodules. Resumo no Postgraduate Radiology, 1988.

2. INTRODUÇÃO

A primeira descrição documentada de um tumor renal foi feita em 1810 por Miriel [1]. Em 1883, Paul Grawitz, baseado na semelhança de estrutura com o tecido suprarenal e aplicando a teoria dos restos celulares de Cohnheim, adiantou a hipótese de restos embrionários daquele orgão serem os precursores do carcinoma renal [1,2,3]. Mais tarde (1894) foi proposta por Otto Lubarsch, segundo uns [1] ou Birtch-Hirschfeld, segundo outros [4,5], a designação de hipernefroma para este tipo de tumor, que se manteve até 1934, quando James Ewing e outros autores consideraram que devia ser restringida a tumores com origem no tecido suprarenal [1].

A primeira referência sobre a origem do tumor nos tubos renais parece ter sido feita em 1885 [1] mas a histogénese manteve-se controversa [2,3,6,7,8] até 1960 quando Oberling [9] demonstrou, em microscopia electrónica, a estreita similaridade entre as células dos carcinomas renais e as células dos tubos contornados proximais, fundamentalmente no que respeita às células com bordadura em escova. Posteriormente, numerosas observações de outros autores, em trabalhos experimentais e com estudos em microscopia de luz, [6] ultraestruturais [10,11,12,13], histoquímicos [14] e

imunocitoquímicos [15,16] confirmaram esta similaridade, o que permitiu concluir serem as células dos tumores renais idênticas às dos tubos proximais em que teriam origem. Estudos imunológicos mais recentes comprovaram que as células tumorais reagiam com anticorpos específicos das células com bordadura em escova mas não com anticorpos contra por antigénios específicos das células dos tubos contornados distais e da ansa de Henle [15,16,17] o que constituiu mais um argumento em favor da histogénese tubular proximal. Estes estudos, porém, permitiram também verificar a existência de cerca de 20% de carcinomas renais que não reagiam com os antigénios dos tubos proximais (bordadura em escova) nem distais (Tamm-Horsfall) o que sugere a existência, nesses tumores de clones celulares indiferenciados ou derivados de outros segmentos do nefrónio [2,16,17]. De facto, e com base no conhecimento de vários antigénios localizados noutros segmentos do nefrónio [18,19,20], Fleming, Lindop e Gibson [19] com técnicas de imunocitoquímica demonstraram em carcinomas renais a presença de um antigénio normalmente existente nos tubos distais e colectores ou seus precursores embriológicos, nomeadamente no blastema metanéfrico [20], pondo em dúvida a origem exclusivamente tubular proximal dos mesmos [21]. Também, recentemente, foi sugerido que as células oncocíticas poderiam derivar das células distais [22,23] ou do tubo colector [24,25].

A primeira nefrectomia por tumor renal foi realizada por Wolcott, em 1861, embora o diagnóstico pre-operatório fosse de quisto do fígado, tendo resultado na morte do doente, por infecção, ao décimo quinto dia [1]. A primeira nefrectomia para tratamento de tumor renal, diagnosticado previamente, deve-se a Simon, em 1869 [26]. Durante muito tempo os resultados do tratamento cirúrgico foram maus, e uma revisão feita pela Associação Inglesa de Urologia, em 1951, mostrava, aos 3 e aos 5 anos, respectivamente, uma sobrevivência de 45% e 33% [1].

Numa breve revisão do panorama actual dos carcinomas renais verificámos que, do ponto de vista epidemiológico, são relativamente raros, quando comparados com outros tipos de carcinomas. O estudo com base em dados necrópsicos mostra que a sua incidência é de cerca de 2 a 3% das neoplasias, ocupando o 13º lugar em ordem de frequência dos carcinomas [2]. Estudo recente [27] refere, também, que nos Estados Unidos, onde ocupa o 14º lugar como causa de morte, em 1986 teriam sido declarados 13.700 novos casos no sexo masculino e 7.300 no sexo feminino. O Instituto Nacional do Cancro do mesmo país calculou, para o recém-nascido do sexo masculino de raça branca, uma probabilidade de 1,3% de, em qualquer altura da sua vida, vir a ter um carcinoma renal, enquanto no recém-nascido do sexo feminino da mesma raça a

probabilidade é de 0,7% [27] o que significa ser o risco de cancro renal de um em cada 75 homens e de uma em cada 150 mulheres de raça branca [27]. A maior incidência no sexo masculino mantêm-se ao longo dos anos [28] variando a relação entre os sexos entre 1,12 para 1 e 4 para 1, conforme os autores [29,30,34,36,37,38,40,41,139,143,144,145,146,152].

O aumento da incidência real do carcinoma do rim nos últimos anos é matéria controversa. Se Ricthie, Kemp e Chisholm [42] em estudo realizado na Escócia, durante o período de 14 anos, concluiram haver aumento significativo da incidência,nomeadamente nos homens, estes mesmos autores não deixaram de focar a possível influência as melhores condições de diagnóstico e registo. Outros autores têm defendido não haver aumento significativo da incidência do tumor renal no homem e apenas um ligeiro aumento na mulher[35].

A mortalidade por carcinoma renal é elevada e calculou-se que, só nos Estados Unidos, seja de 5.000 a 9.200 pessoas por ano, [27,32,44,45] com uma probabilidade de 0,5% para o recém-nascido de raça branca do sexo masculino e de 0,3% para o recém-nascido da mesma raça do sexo feminino, valores significativos que aumentam depois dos 20 anos, independentemente da raça e sexo [27].

Este tumor pode manifestar-se numa larga faixa etária, com maior incidência, contudo, entre os 40 e os 80 anos e valor máximo na sexta década [2,3,26,39]. Em idades inferiores a 15 anos ocupa apenas o 6º lugar entre as causas de morte por neoplasia [27], apresentando a maior incidência entre os 8 e os 9 anos [2,46,47].

A avaliação da incidência do carcinoma do rim por área geográfica tem oferecido algumas dificuldades de interpretação, especialmente, quando se consultam os registos anteriores a 1976, uma vez que, até essa altura, os tumores do parenquima e da pelvis renal eram considerados em conjunto [42]. Posteriormente, e após a revisão feita pela OMS da sua Classificação Internacional das Doenças, esta dificuldade foi ultrapassada, mas entretanto outros factores permaneceram como causa possível de erro, como, por exemplo, deficiências de registo [42] e de diagnóstico [31]. Apesar disso, tudo leva a crer existirem diferenças significativas, segundo as regiões consideradas, e estatísticas mais recentes [43] mostram dados que oscilam entre 2,2 e 11 por 100.000 habitantes/ano para os homens e entre 1 e 6,7 por 100.000 habitantes/ano para as mulheres, respectivamente no Japão e Suécia. Com valores intermédios segue-se uma longa lista de países, incluindo a Suiça, Dinamarca, Polónia e Espanha [43].

A taxa de mortalidade acompanha, normalmente, a variação geográfica da incidência, excepto nos Estados Unidos e Canadá, onde a taxa de mortalidade é menor[48], provavelmente devido à qualidade dos actos médicos praticados nos respectivos países. A taxa de mortalidade dos japoneses emigrados para os Estados Unidos, embora menor do que a dos americanos, é maior do que a dos japoneses vivendo no Japão [31,48], o que sugere a importância de factores locais no desenvolvimento do carcinoma do rim.

Também a relação da incidência do carcinoma renal com a raça constitui aspecto controverso. Alguns autores [2,27] consideraram ser maior a incidência na raça branca em relação a negros, japoneses e chineses, ou ainda especificamente nos judeus quer em Nova Iorque [31], quer em Los Angeles [43] quer mesmo em Israel, onde a incidência é maior nos judeus nascidos na Europa ou na America do que nos nascidos na Asia ou Africa [31]. Outros autores [31,32], todavia, discordam deste facto, nomeadamente no que diz respeito à incidência relativa entre brancos e negros.

O risco de desenvolvimento de carcinoma de rim não parece seguramente maior nos indivíduos que manipulam produtos químicos considerados cancerígenos [43,48]. De facto são os indivíduos com profissões liberais, empresariais, ou

mesmo ligados a ordens religiosas, aparentemente os mais afectados, tal como se verifica nos carcinomas da bexiga [43]. A relação da incidência do carcinoma renal com o meio urbano [48,49] ou sócio-económico [32,48] não parece também suficientemente fundamentada, ao contrário da relação sobrevivência e meio sócio-económico [32.48] que, naturalmente, tem a ver com a qualidade dos meios de diagnóstico e terapêutica.

Para além dos factores já citados, um outro aspecto, relacionado com a prática e hábitos religiosos, tem sido referido a propósito do estudo epidemiológico deste tumor. De facto, observam-se diferenças de incidência entre judeus, católicos ou protestantes [54] e um estudo epidemiológico realizado num grupo étnico de cerca de dois milhões e meio de Mormons vivendo no Utah, Estados Unidos, mostrou também aspectos curiosos. Esta comunidade professa uma religiao que proibe o uso de álcool, tabaco, chá e drogas aditivas e a obediência a estes princípios depende de serem ou não membros activos da religiao. Observou-se que a taxa de incidência do carcinoma renal para os mormons religiosamente activos era inferior a dos brancos, nomeadamente não fumadores sendo, neste caso, o estado sócio- económico e o meio ambiente sensivelmente iguais [52,53]. Estes resultados foram confirmados posteriormente [55,56].

Em conclusão, os estudos epidemiológicos sugerem factores de risco ligadas ao sexo e idade; já no que respeita aos restantes factores, geográficos, rácicos, profissionais, de relação com o meio urbano ou rural, sócio-económicos, religiosos, alimentares e do meio ambiente, as opiniões são controversas. O mesmo sucede na etiopatogenia do carcinoma renal [3,56,57], com dificuldades que se mantem a despeito da possibilidade de indução experimental deste tipo de tumor por números agentes e do conhecimento do papel da estrutura tubular renal no transporte e metabolização de múltiplas substâncias químicas potencialmente cancerígenas. Todavia, não tem sido possível demonstrar no homem, de modo seguro, relação entre exposição a diferentes cancerígenos de origem industrial e incidência do carcinoma renal, ao contrário do que acontece no carcinoma do urotélio [57]. Os diferentes aspectos epidemiológicos e etiológicos nestes dois tipos de carcinomas sugerem a existência de diferentes processos de cancerização para cada um deles.

Para os autores que pensam ser o adenoma renal o precursor natural do carcinoma, a interpretação etiopatogénica deste último incluiria os factores invocados para o desenvolvimento do primeiro, tais como processos lesionais prévios de natureza inflamatória [8], perturbações do desenvolvimento embrionário [4], o resultado da acção de substâncias químicas

[58] ou outros que condicionam o desenvolvimento de esclerose renal progressiva. Estão neste caso as hipóteses sugeridas por vários autores [4,59,60,61], relacionando a transformação neoplásica com um processo de natureza inflamatória ou outros que condicionam o desenvolvimento de esclerose renal progressiva.

A associação de esclerose renal, quistos múltiplos e carcinoma renal continua também a ser descrita em doentes com insuficiência renal terminal ou em diálise crónica [62,63,64]. Para alguns autores [65] metabolitos e toxinas não dialisadas contribuiriam para a transformação quística sendo o adenoma uma complicação dos quistos causados pela fibrose intersticial ou ainda pela obstrução tubular. O facto do desenvolvimento do carcinoma renal parecer ser mais frequente nos doentes em diálise do que nos transplantados, sugeriria que a imunosupressão pudesse ser um factor de menor importância do que os elevados níveis de poliaminas ou outros carcinogénios detectados nestes doentes [69].

A eventualidade da interferência do factor genético no desenvolvimento do carcinoma do rim fundamenta-se na observação, embora rara, do aumento de incidência de tumores renais em algumas famílias, nomeadamente nos casos de doença de von Hippel-Lindau [66]. Fora deste quadro, numa das famí-

lias estudadas foram encontrados, em três gerações, cinco homens e cinco mulheres portadores de tumores renais que mostravam, no cariótipo dos leucócitos periféricos, uma translocação recíproca de um segmento entre os cromossomas 3 e 8 [67]. Também num membro doutra família portadora de cancro renal comprovado em três gerações foi detectada uma translocação recíproca entre o cromossama 3 e 11 [68]. Experimentalmente, este componente genético no desenvolvimento neoplástico do rim foi estudado em vários animais [69] e Eker [70] observou, no rato, adenomas e carcinomas renais espontâneos considerados, na altura, como devidos a um gene autosómico dominante. Deve referir-se, todavia, que de momento, no homem este aspecto não parece assumir importância particularmente relevante [56,71]. Também outros agentes, potencialmente cancerígenos, tais como as radiações [72] ou mesmo agentes animados como vírus não tem sido de modo claro e significativo responsabilizados no desenvolvimento do carcinoma renal [31,56]. Já o factor hormonal tem sido repetidas vezes, e ao longo dos anos, relacionado com este tipo de neoplasia [73,74,75]. Certos aspectos da história natural dos carcinomas renais e os dados experimentais da relação directa, no hamster, entre o carcinoma renal e os estrogénios foram, em conjunto, os dados mais relevantes a justificar o interesse dos investigadores. Destacam-se, nomeadamente, a regressão de alguns carcinomas do rim, a existência de períodos muitos

longos entre a nefrectomia e o aparecimento de metástases [76,77,78,79,80], a observação de maior incidência deste tipo de tumor no sexo masculino e, finalmente, a constatação de variações de incidência atribuídas a alterações hormonais nomeadamente na mulher com aumento de incidência após a menopausa, e menor incidência quando associada à actividade estrogénica [81]. A estes factos juntava-se, ainda, o sucesso aparente do tratamento hormonal do carcinoma do rim [73,74,56].

Nem todos os factos referidos parecem justificar a importância que inicialmente lhes foi atribuida. Assim, o modelo experimental de carcinoma renal induzido pelos estrogénios no hamster, não se reproduz noutros animais [82] e os resultados obtidos na indução e inibição dos tumores experimentais com determinadas manipulações hormonais [83,84] não se confirmaram posteriormente na clínica, muito embora os primeiros resultados tenham sido considerados animadores [81] e se tenham mesmo estabelecido as bases bioquímicas para o tratamento hormonal com o estudo quantificado de células tumorais com receptores positivos ou negativos [81]. Os resultados globais posteriormente obtidos com o tratamento hormonal foram, todavia, considerados desencorajadores [85,86,87,88]. Também controversa é a razão pela qual o sexo masculino é mais afectado pelo carcinoma de rim do que o sexo feminino. Recentemente verificou-se, em ratinhos, que

a testosterona activava as enzimas renais catalisadores de produtos derivados das dimetil-nitrosaminas[57], facto apontado para justificar a relação do carcinoma com o sexo masculino e que não dependeria, assim, da acção hormonal directa, mas sim da criação de condições favoráveis à acção cancerígena de alguns produtos químicos.

Parece-nos que o papel eventual destes produtos químicos como potencialmente cancerígenos para o rim merece atenção particular. Se é certo que em geral não foi verificada associação suficientemente significativa entre o carcinoma renal e estes produtos ou mesmo o contacto com asbestos e cádmio [48], há referência a alguma relação com o uso exagerado de fenacetina [89,90] ou associações de analgésicos [91] e com o tabaco [48,92,93].

A enorme experiência colhida ao longo dos anos com esquemas experimentais de cancerização química do rim, utilizando diversas espécies animais e múltiplas substâncias, se não permite a extrapolação segura para o homem, constitui pelo menos importante fonte de conhecimento do papel potencial de algumas dessas ou outras substâncias na cancerização no homem e também da eventual relação entre o cancerígeno, o padrão e o comportamento biológico do tumor. Parece-nos útil uma referência rápida a alguns destes aspectos.

Produtos naturais, como a Cycas circinalis e Encephalartos Hildebrandtii administrados na alimentação de ratos adultos induziram, respectivamente, nefroblastomas [94] e neoplasias múltiplas, umas de tipo mesenquimatoso, outras epiteliais de padrão maciço e células claras [95].

Hidrazinas, como a dimetilhidrazina induzem, em ratos, vários tipos de tumores renais, de provável origem mesenquimatosa [96]. Com a administração de ácido fórmico 2-[4-(5-nitro-2-furil)-tiazolil] hidrazida na dieta de ratos produziram-se carcinomas com padrão misto, maciço, papilar e tubular [97,98]. A aflatoxina na alimentação de ratos induziu tumores renais de padrão papilar e células granulosas [99].

Dos compostos nitrosos ou nitrosaminas, refira-se a dimetilnitrosamina que por via oral leva ao desenvolvimento, no rato, de carcinomas renais de padrão tubular de células basófilas [100,101], a dietilnitrosamina que, no hamster, é responsável por carcinomas de padrão tubular com células pequenas e basófilas [102], a nitrosoetilureia (1-etil-1-nitrosureia) que, em ratinhos e por injecção intra-peritoneal, produziu carcinomas de vários padrões como o papilar, cístico e maciço todos com células claras ou granulosas [103]. Por outro lado, é possível, utilizando o mesmo tipo de animal de experiência, o rato, desenvolver tumores renais com padrões completamente diferentes, tais como tubular e de

células basófilas ou oncocitomas, conforme se utilizou carcinogénios como a N-nitrosomorfolina ou a N-etil-N-hidroxietilnitrosamina [104].

Também compostos do tipo das aminas aromáticas tem sido utilizados na cancerização experimental do rim. A Fluor-bifenilacetamida [N(4-Fluoro-4-bifenilil)-acetamida] induziu em ratos carcinomas com padrão misto, maciço, papilar e tubular [105]; com o 2-Acetilaminofluoreno produziram-se, em ratinhos, carcinomas renais de padrão predominantemente papilar embora associados a outros padrões, como o túbulo-maciço, túbulo-papilar e anaplasticos[106].

Fármacos, como a Streptozotocina, quando administrados a ratinhos numa dose única intra-venosa, originaram carcinomas renais de padrão papilar, cisto-papilar ou maciço [107].

Metais, como o acetato de chumbo, administrados na alimentação de ratinhos, foram usados para induzir carcinomas com padrão maciço [108]. Outros tipos de cancerígenos, como o uretano, induziram neoplasias de padrão maciço e células claras [109].

Do exposto parece, clara, no campo experimental, a acção cancerígena de múltiplas substâncias e a sugestão da relação entre as mesmas e o padrão tumoral dominante. Se é certo que o carcinoma renal humano pode apresentar todos os padrões encontrados experimentalmente, quer sob a forma de padrões únicos,

quer sob a forma de padrões mistos com aspecto heterogénio, não foi possível ainda estabelecer, no homem, uma correlação segura, entre o padrão e qualquer cancerígeno identificável do meio ambiente.

A eventual relação do carcinoma com o adenoma renal tem sido questão longamente debatida e controversa. A ausência de parâmetros seguros que permitam, em todos os casos, o diagnóstico diferencial entre uma e outra lesão, constituiu problema cuja solução continua em aberto [9,10,11,12,13,110]. A este propósito teria afirmado Fite (cit. por Bennington e Beckwith na ref. 2): **"The similarities between cancerous and non cancerous tumors of the renal cortex are sufficiently great that a description of one is almost a description of the other".** A adopção da dimensão do tumor como critério para diagnóstico diferencial entre adenoma e carcinoma proposta por Bell [111], baseado na presunção de que os tumores renais com diâmetro inferior a 3 cm., usualmente, não metastizavam, tem sido, até hoje largamente utilizada. São conhecidas, contudo, numerosas excepções a esta regra geral, com "adenomas" a metastizar [4,111,112,113] e "carcinomas" que não o fazem [114,115,116,117]. A dimensão por si só não é, por consequência, critério sempre eficaz para o diagnóstico diferencial de benignidade ou malignidade previsível. Muitos autores consideraram mesmo os pequenos tumores parenquima-

tosos renais como carcinomas que ainda não haviam tido tempo de expressar a sua malignidade [2,64,110,118,119].

O diagnóstico cada vez mais frequente de pequenos nódulos parenquimatosos renais, devido aos novos métodos de pesquisa (120), veio dar ao problema maior importância pelas implicações de ordem terapêutica e prognóstica que lhe estão associadas.

A taxa de sobrevivência global do carcinoma renal aos 10 anos oscila entre 18 e 27 %, o que é notável em comparação com outros tipos de tumores malignos [2], sendo ainda de registar que essa percentagem tem vindo progressivamente a aumentar e, num trabalho recente [121], incluidos todos os estadios, a taxa de sobrevivência dos doentes portadores de carcinoma renal foi de 67% no primeiro ano, 53% aos 3 anos e 48% aos 5 anos .

Este facto justificaria a afirmação de Jenkins [122] **"Those having hypernephroma if they live enough will** eventually succumb to the disease " e de Hellsten [123] **"Apparently most patients die with rather than from the renal malignancy".**

Na verdade a história natural do carcinoma renal tem facetas curiosas, tais como o facto de, ao contrário do

habitual, se observarem casos de sobrevivências longas de doentes com metástases [76,77,78,79,80].

O aparecimento tardio de metástases, 20, 30 ou mais anos após o reconhecimento da doença, está referido na literatura [76,77,78,79,80] demonstrando uma evolução muito arrastada. Ainda outros aspectos do carcinoma renal, como a regressão espontanea de metástases, com ou sem nefrectomia [112,124,125,126], a regressão do tumor primitivo [76] e a manutenção das metástases sem evolução clínica apreciável, que segundo Maldazys e deKernion. [127] ocorre em mais de 20% dos doentes, continuam sem esclarecimento cabal.

O carcinoma renal não tem obrigatoriamente um quadro clínico que se manifeste precocemente, sendo frequente observar tumores de grandes dimensões que cresceram silenciosamente. Mesmo quando existem sintomas ou sinais, nem sempre estes são úteis para o diagnóstico, pois, muitas vezes, induzem em erro quanto à localização da lesão. Por estas razões, quando se faz o diagnóstico desta neoplasia há já uma evolução clínica longa e silenciosa em grande número de casos. Hellsten [123] em 16.294 autópsias observou 350 carcinomas renais dos quais 235 desconhecidos clinicamente, embora 56 casos estivessem já metastizados. Segundo alguns autores o diâmetro médio na altura do diagnóstico oscila entre 5 e 7.5 cm. [2] com intervalo de tempo médio de um ano e

oito meses entre o início do quadro clínico e o tratamento. Como consequência, 30 a 50% dos doentes considerados curáveis na altura da nefrectomia irão posteriormente apresentar metástases [45].

O quadro clínico do carcinoma renal, constituido fundamentalmente por uma tríade de sintomas urológicos, hematúria dor e tumefacção palpável, e por numerosos sintomas ou sinais extra-renais, pode eventualmente ser constituido por um sintoma ou sinal isolado ou por uma combinação deles. Vários autores [128,129,130,131,132] chamaram a atenção para o aumento da frequência de sinais e sintomas extra-renais que em algumas séries foram da ordem dos 30%. Mais recentemente, tem sido referido aumento de frequência de diagnósticos casuais do carcinoma de rim [133,134,135,136,137] aos quais correspondem formas menos desenvolvidas, estadios mais precoces e sobrevivências mais longas.

Destes factos ressaltam vários aspectos com grande significado clínico, tais como saber se há aumento real da incidência do carcinoma renal ou apenas mais diagnósticos e mais precoces, qual a correlação entre quadro clínico e evolução da neoplasia e, finalmente, a necessidade de caracterização rigorosa da sintomatologia em termos de diagnóstico e avaliação prognóstica.

Os meios utilizados no diagnóstico do carcinoma renal

compreendem o exame físico, as diversas técnicas de imagem como radiografia abdominal simples, urografia intra-venosa (UIV), arteriografia, ultrasonografia (ECO), tomografia axial computorizada (TAC), ressonância magnética nuclear (RMN), radioisótopos, o exame citológico ou histológico do tumor renal, exames de urina e sangue e estudo por anticorpos monoclonais [138]. E evidente que nem todos estes meios tem a mesma sensibilidade e especificidade, não só para o tumor mas também, para a identificação de metástases. Calcula-se para a UIV com tomografia uma sensibilidade de 95% [139,140], enquanto esta mesma percentagem varia de 83 a 98% para a ECO e de 95 a 100% para a TAC [140]. A correcta determinação do estadio por intermédio da UIV e da angiografia atinge uma percentagem de 59,2%, e de 57,2%, respectivamente, enquanto a ECO e a TAC atingem, para o mesmo efeito, percentagens, respectivamente, de 77,8% e de 72,3%. [141]. Alguns autores [140] consideraram a TAC como o melhor meio, isoladamente, para a determinação do estadio da lesão e a RMN como o meio com maiores potencialidades futuras.

Embora, como referimos, o diagnóstico seja muitas vezes um achado ocasional numa observação clínica não orientada para este tipo de lesão [123,128,129,133,134,142] é a UIV que, segundo vários autores, mais vezes leva ao diagnóstico [133,134,135].

No carcinoma do rim, para além das questões postas pelo diagnóstico e tratamento assumem grande importância, como de resto nas neoplasias em geral, os aspectos relativos aos factores de avaliação prognóstica. Como se sabe, à variabilidade de comportamento biológico daquele tumor corresponde uma história natural imprevisível. Desde há muito se tem tentado correlacionar parâmetros clínicos e morfológicos com o prognóstico, destacando-se, entre os primeiros, o sexo [29,36,38,39,41,127,144,145,146,170], idade [29,36,38,39,41,127,145], raça [36], febre [145,147], duração dos sintomas [41,145], hematúria [145], dor [145], tumefacção palpável [145], hipertensão [145], velocidade de sedimentação [145,147,148], emagrecimento [36,41,145] e localização, no rim direito ou esquerdo [41,144,145,]. Todavia, nenhum deles é considerado, por todos, eficaz no campo da avaliação prognóstica. Dos parâmetros morfológicos utilizados salienta-se a dimensão do tumor [37,38,39,41,111,112,144,145,148,149,150,151,152,174], relação com os tecidos adjacentes [37,39,149,154], invasão vascular [37,144,148,150,154,155,156], estrutura, incluindo simultaneamente padrão e tipo celular [36,37,38,39,145,146,148,149,152,156,163,166,170,175], ou exclusivamente o tipo celular [36,37,39,145,146,147,152,166,170,172,175], caracterização nuclear [36,39,149,152,174], ultraestrutura celular [159], morfometria nuclear [160] e estudo citogenético [161,162]. Também, neste dominio,

são controversas as posições dos investigadores que defendem o valor relativo de cada um destes parâmetros na avaliação do comportamento biológico previsível do tumor. Daí que o estadiamento da lesão tumoral com base em sistemas de classificação, variáveis segundo os autores [150,153,163,164] e complexos sistemas de índices de valorização [148,165] sejam os métodos geralmente preferidos [36,38,39,145,146,148, 150,152,153,157,158,163,169, 170,175].

Sem por em dúvida o valor indiscutível dos métodos de estadiamento na avaliação clínica da doença não podemos deixar de focar algumas das dificuldades, por vezes insuperáveis, que comportam, nomeadamente, a avaliação de diferenças de prognóstico nos estadios 1 e 2, a identificação de micrometástases e naturalmente as dificulades resultantes da carência de meios técnicos ou outros que permitam em todos os casos o estadiamento rigoroso. Por isso a reavaliação e valorização de parâmetros morfológicos acessíveis e facilmente reprodutíveis tem constituido tema de inúmeros estudos e assumem de facto, neste contexto, a maior importância.

Os primeiros autores a proporem a graduação histológica dos tumores renais para fins de avaliação prognóstica foram Hand e Broders (cit. por Griffiths na ref. 167) que utilizaram como critério o grau de diferenciação tumoral. Os resultados foram então considerados animadores e confirmados

por outros autores [36,37,38,145,146,148,149,156,168,169, 170] mas não por todos [2,3,166,171]. Mesmo se admitirmos como provado o interesse da caracterização histológica na avaliação do comportamento biológico do tumor, a verdade é que a metodologia a utilizar, como referimos já, não foi até hoje motivo de consenso, sendo díspares as opiniões quanto ao valor relativo do padrão histológico, índice de anomalias nucleares [152,174] e tipo celular. Particularmente no que respeita a este último há mesmo posições antagónicas, pois, enquanto para uns o prognóstico é independente do tipo celular [33,145,146,151,148,170,175] outros atribuem melhor prognóstico aos tumores de células claras [36,39,147,152,166, 168,172,173,174] ou, ainda outros aos tumores com células granulosas [176] o que neste último caso provavelmente terá a ver com o conceito e classificação rigorosa de célula granulosa em relação à oncocítica. Ainda a reprodutibilidade de critérios como os da graduação nuclear propostos por Alice Fuhrman, Lasky e Limas [174] e o facto dos tumores renais terem em grande parte dos casos padrões mistos, constituem dificuldades adicionais.

Do exposto, ressalta que são múltiplas e importantes as questões em aberto no que respeita ao carcinoma renal. Elas abrangem aspectos tão fundamentais como os relativos à epidemiologia, patogenia, histogénese, comportamento biológico e relação com a entidade controversa que é o adenoma. Mas

também os aspectos mais directamente relacionados com a clínica e que são os relativos a expressão semiológica, diagnóstico, critérios de avaliação prognóstica e mesmo o tratamento constituem, hoje, matéria em discussão. Não nos propomos, naturalmente, estudar todos estes aspectos; dedicaremos a nossa atenção apenas a alguns deles, aqueles que por se ligarem de modo mais directo à prática clínica e às suas bases biológicas nos interessaram mais directamente como clínicos que somos.

São pois, os seguintes, os aspectos que nos propomos estudar:

- Reavaliar as características do carcinoma renal no nosso meio, nomeadamente no que respeita à distribuição por sexo, idade, formas de expressão clínica e anatomoclínica, nomeadamente os sintomas e sinais, sua frequência, valor diagnóstico e prognóstico e relação com o estadio da doença e características anatómicas do tumor.

- Estudo anatomopatológico do carcinoma renal tendo em conta as suas características anatómicas, nomeadamente a dimensão e, de modo particular, os padrões histológicos e tipos citológicos e respectiva correlação com o comportamento biológico avaliado pelas curvas de sobrevivência dos doentes.

- Estudo do valor relativo dos diferentes parâmetros clínicos, anatomoclínicos e anatomopatológicos, como métodos

exequíveis e de confiança na avaliação prognóstica.

- Estudo do adenoma renal na perspectiva de relação eventual, como precursor temporal ou morfológico, com o carcinoma do rim.

- Avaliação da correlação entre o ou os agentes cancerígenos eventuais e a expressão fenotípica do tumor, em termos de padrão e tipo citológico, utilizando um modelo experimental de cancerização renal por um agente único e conhecido.

3. MATERIAL E MÉTODOS

Definimos como objectivo do nosso trabalho, a reavaliação das características anatomoclínicas e anatomopatológicas do carcinoma renal, nomeadamente no que diz respeito à sua expressão clínica, aos parâmetros morfológicos para avaliação do prognóstico, à tentativa de avaliação do significado biológico do adenoma renal e sua relação com o carcinoma e, finalmente, o estudo de um modelo experimental de cancerização que permitisse estabelecer relação patogénica segura entre um cancerígeno conhecido e o tipo de tumor desenvolvido. Para atingir esses objectivos utilizamos material de diferente origem e também metodologia diversificada.

- Estudamos 290 tumores renais humanos, na quase totalidade após nefrectomia, de doentes observados entre Setembro de 1948 e Junho de 1988 e cuja distribuição por periodos de 5 anos entre 1960 e 1988 está representada na Figura 1. A lista dos doentes utilizados neste estudo pode ser consultada no Anexo A.1. A sua distribuição por sexo e idade pode ser observada na Figura 2. Apresentam relação entre o sexo masculino e feminino de 1,46 e idade média global de 55,37, sendo de 56,77 para o masculino e de 55,77 para o feminino. A reavaliação das características anatomoclínicas e anatomopatoló-

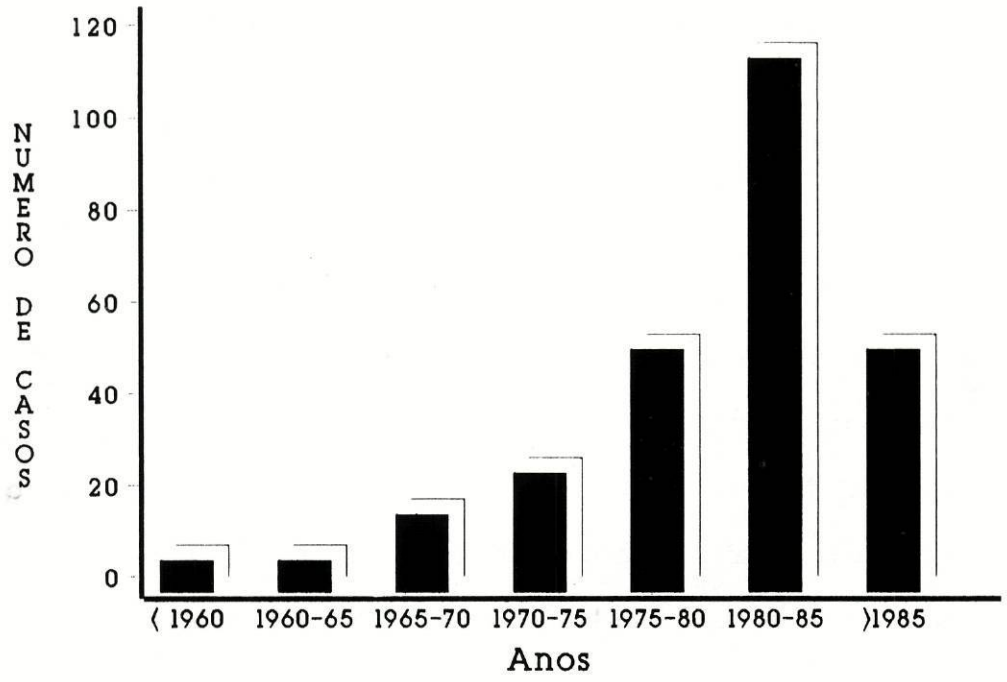
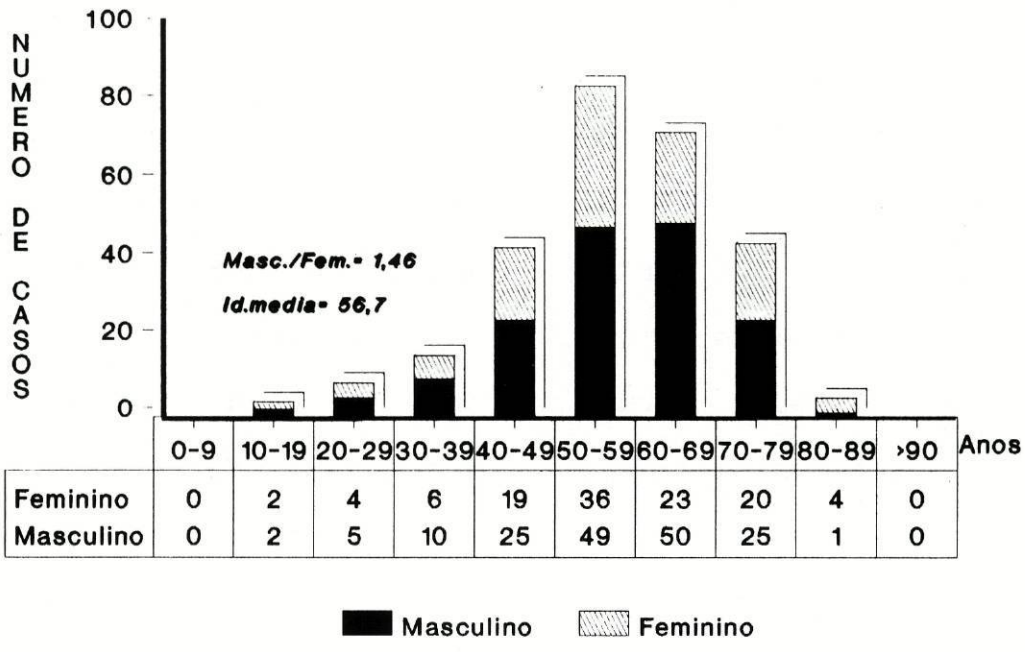


Fig. 1 - Distribuição dos carcinomas estudados em períodos de 5 anos entre 1960 e 1988.



	0-9	10-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-89	>90
Feminino	0	2	4	6	19	36	23	20	4	0
Masculino	0	2	5	10	25	49	50	25	1	0

Fig. 2 - Distribução por sexo e idade dos doentes com carcinoma renal.

gicas dos tumores fez-se em séries, dada a impossibilidade de obter, na totalidade do material, todos os requisitos exigidos pela metodologia utilizada para cada fim.

- Fizemos a revisão dos arquivos de 5.000 autópsias realizadas no H. S. João, tendo seleccionado os casos com adenoma renal que foram estudados segundo protocolo adequado.

- Seleccionamos, no mesmo arquivo de autópsias, 6 casos de indivíduos com carcinoma renal com o objectivo de estudar o padrão de desenvolvimento e eventual generalização tumoral.

- Estudamos de modo sistemático os rins de 500 autópsias não seleccionadas e realizadas no Instituto de Medicina Legal do Porto, para pesquiza e estudo das características e incidência dos pequenos nódulos renais, nomeadamente do adenoma.

- Ainda para estudo de correlação patogénica no adenoma, observamos 16 rins de nefrectomia com adenoma mas sem carcinoma.

- Finalmente, utilizamos um modelo experimental para estudo de características anatomopatológicas do carcinoma

induzido por via hormonal.

Independentemente dos objectivos e do aproveitamento feito deste material, e que adiante explicitaremos, toda a observação e estudo obedeceu ao mesmo protocolo que foi o seguinte:

1. - Estadiamento da doença por carcinoma renal - Utilizamos o método de Robson [163], modificação feita por este autor no sistema proposto por Floks e Kadesky [153]. Embora, comparativamente com a classificação T.N.M. [164], haja alguns aspectos em que este método se revelou menos correcto, como incluir no estadio 3 os tumores que invadem a veia renal, veia cava e gânglios linfáticos regionais, que se sabe corresponderem prognósticos diferentes, permitiu pela sua simplicidade e ao contrário do que acontece com a classificação TNM, mais fácil classificação dos casos com os meios de que habitualmente dispomos nos nossos servicos hospitalares. Assim, no estadio 1 incluem-se os tumores renais localizados ao rim (T_1, T_2), no estadio 2 aqueles que invadem os tecidos perirenais (T_{3a}), no estadio 3 os que invadem a veia renal (T_{3b}), a veia cava infra-diafragmática (T_3c), a veia cava superior, e com metástases (N_1, N_2, N_3), e no estadio 4 os que invadem os orgãos ou estruturas vizinhas (T_4) ou metastizam à distancia (M_1). A classificação T.N.M., embora mais precisa na definição da extensão da doença, em relação aos

vasos venosos e aos gânglios linfáticos, exige o uso sistemático de meios de diagnóstico nem sempre utilizados nos nossos casos, principalmente, nos mais antigos.

2. - Avaliação do comportamento biológico do carcinoma - Para este fim foram estudadas as curvas de sobrevivência dos doentes portadores de carcinoma renal. Utilizamos o método de Berkson [177] sendo o grau de significância determinado pelo "Log-rank test" [178].

3. - Classificação anatómica quanto à dimensão - Utilizamos o método de Petkovic [150] incluindo no Grupo A os carcinomas com diâmetro inferior a 5 cm., no Grupo B os carcinomas com diâmetro compreendido entre 5 e 10 cm. e no Grupo C os carcinomas com diâmetro superior a 10 cm..

4 - Classificação histológica - O padrão histológico foi caracterizado segundo os critérios propostos pela O.M.S.[179]. A classificação do tipo celular em células claras, granulosas e oncocíticas foi feita em microscopia de luz e, eventualmente, em microscopia electrónica para distinguir as células granulosas das oncocíticas [180].

Os tumores foram considerados de células claras quando exclusivamente compostos por este tipo celular (Fig. 3) e de células granulosas com campo quando este tipo celular fosse o

único visível, pelo menos numa área correspondente a um campo de pequena ampliação (objectiva de ampliação 64 X) (Fig. 4). Quando as células granulosas eram visíveis em todas as áreas, mas não ocupavam exclusivamente um campo de pequena ampliação (64 X), foram classificados como tumores com células granulosas sem campo (Fig. 5). Os tumores com uma componente importante de células oncocíticas mas com outros tipos celulares, nomeadamente células claras, foram classificados como oncocitóides (Fig. 6). Os tumores que apresentaram um padrão estratificado, com ou sem queratinização, foram classificados como tal sempre que foi possível excluir a sua origem no tracto urinário (Fig. 7).

5 - Graduação para avaliação do comportamento biológico do carcinoma - Foi feita com base no padrão histológico e características citológicas segundo o método proposto por Hermanek, Sigel e Chlepas [181]. Os tumores foram classificados em grau 1 quando compostos por células claras e padrão maciço (Fig. 3), em grau 3 os sarcomatóides (Fig. 8), anaplásticos e tumores com células granulosas formando campo. No grau 2 foram incluidos os tumores com outros padrões e tipos celulares, nomeadamente oncocitóide, estratificado e os tumores com células granulosas sem campo.

6 - Graduação nuclear - Em função das anomalias nucleares

e dada a dificuldade de caracterização de graus intermédios reconhecida por outros autores [174] utilizamos apenas dois graus (Tipo I, com pequeno número de anomalias nucleares e fraca actividade mitótica; e Tipo II, com elevado número de anomalias nucleares e ou intensa actividade mitótica).

7. - Estudo estatístico - Para o estudo estatístico das frequências de parte dos parâmetros estudados, pela sua natureza e quantidade, houve necessidade de recorrer a análise estatística, utilizando como instrumento de análise o "SPSS - X" e dentro dele, os procedimentos "Higloglinear" para exploração prévia e "Loglinear" para ajuste final do modelo, e tabulação cruzada ("Crosstab") para análise bivariante [182].

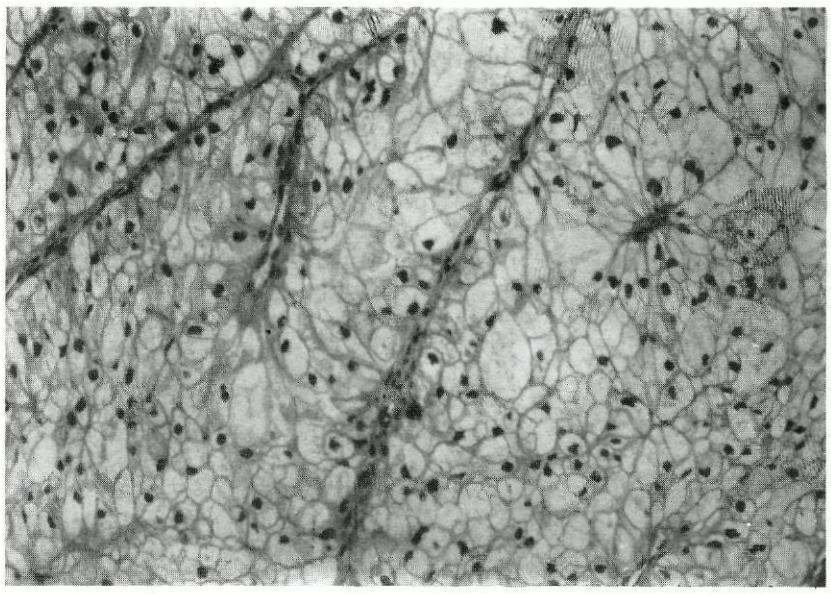


Fig. 3 - Tumor de padrão maciço e células claras (H & E, X 190).

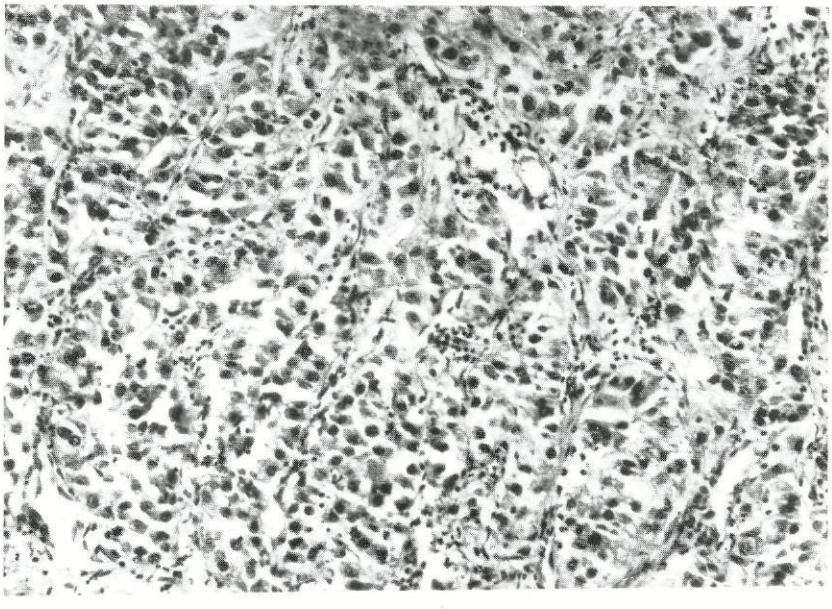


Fig. 4 - Tumor com células granulosas com campo (H & E, X 190).

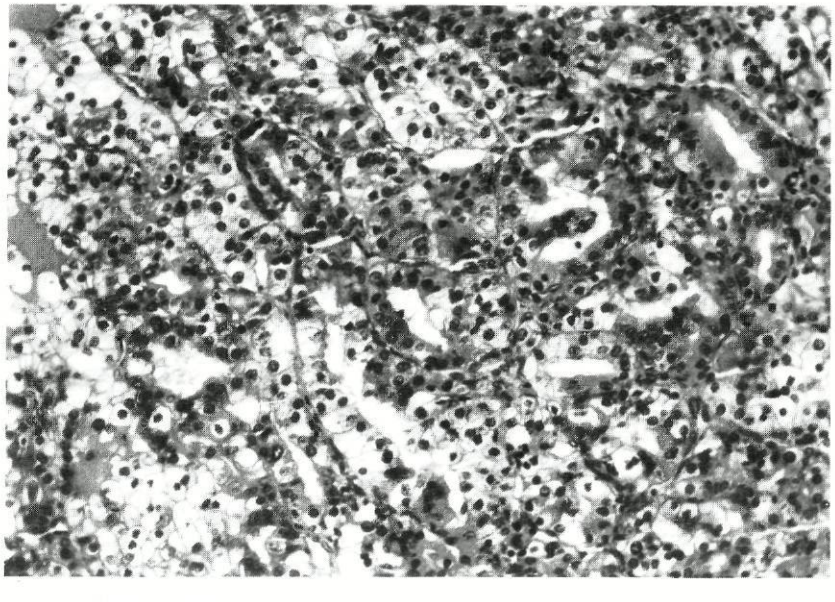


Fig. 5 - Tumor com células granulosas sem campo (H & E X 190)

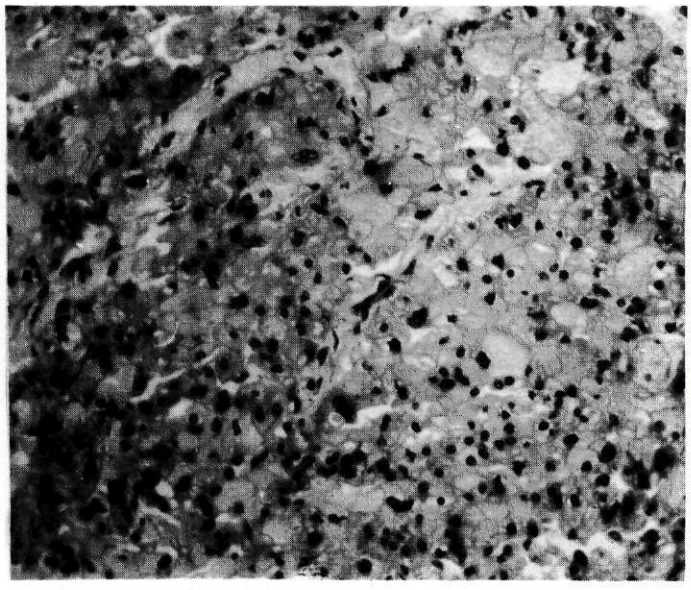


Fig. 6 - Tumor de padrão oncocitóide (H & E, X 190).

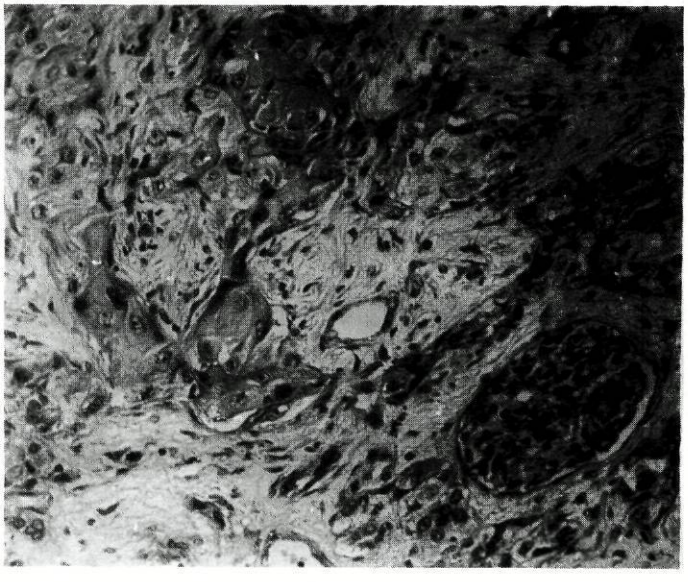


Fig. 7 - Tumor de padrão estratificado (H & E, X 190).

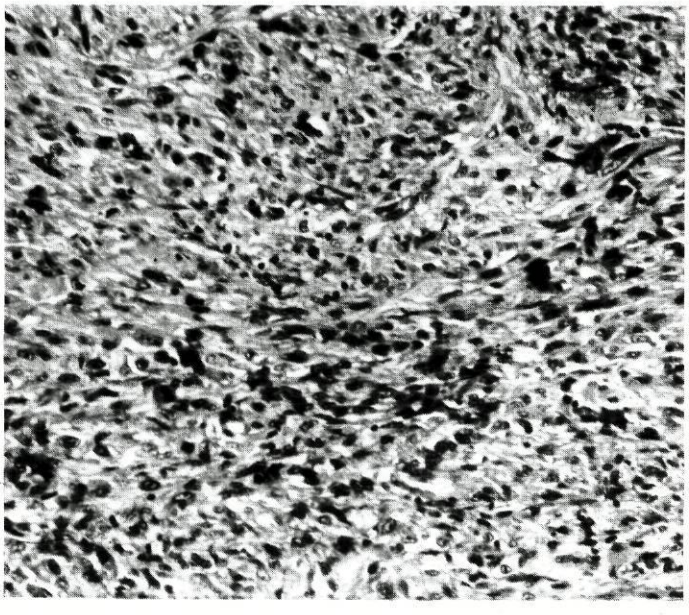


Fig. 8 - Tumor de padrão sarcomatóide (H & E, X 190).

Na análise estatística dos adenomas codificamos alguns parâmetros do modo seguinte: a dimensão (D) em dois (tipo A < 0,5 cm e tipo B · 0,5 cm., considerando a dimensão do adenoma maior); o número (N) de adenomas por rim em dois (únicos e multipos); o padrão histológico (P) em padrão túbulo-papilar com células basófilas ou oncocíticas (categorias 1) e padrão maciço ou tubular com células claras (categoria 2); na esclerose (E) consideraram-se duas variáveis binárias, DIF e LOC, cujo cruzamento abrange as hipóteses possíveis: ausência de esclerose, DIF=0 e LOC=0; existência exclusiva de esclerose peritumoral, DIF=0 e LOC=1; a existência de esclerose difusa, DIF=1 e LOC=0; a existência de esclerose difusa associada a esclerose peritumoral, DIF=1 e LOC=1. Quando houve necessidade, desdobrou-se ainda a esclerose difusa em difusa moderada, DIF=1 e intensa, DIF=2.

Aplicou-se à distribuição de frequências assim obtidas um modelo "Loglinear Hierárquico" que, com o menor número de parâmetros, descrevesse bem as frequências observadas em cada tipo de adenoma.

Ajustou-se aos dados um modelo "Loglinear Hierárquico" sem considerar a ausência de casos para determinadas combinações de variantes como sendo zeros estruturais e buscando apenas um ponto de partida. Uma vez obtido o modelo, foram-se retirando efeitos que não piorassem significati-

vamente o desvio de escala ("Scaled Deviance") e introduzindo de novo esses efeitos quando tal acontecia. Aqui já se consideraram certas combinações de variantes como casos impossíveis, isto é, zeros estruturais.

Este método permitiu descobrir quais os efeitos, de entre os seleccionados à partida, que eram realmente significativos. Depois de várias tentativas chegou-se aquilo que julgamos ser o mais parcimonioso conjunto de efeitos que explicam completamente as frequências observadas. Obtivemos um modelo com 12 efeitos, de entre os 30 possíveis, sendo 4 de primeira ordem e 8 de segunda; estes reduzem-se na verdade a 4, quando consideramos as variáveis DIF e LOC como aspectos de uma só realidade - a esclerose.

No modelo final, nenhum resíduo estandardizado tem valor superior a 0,7; apresentaram-se normalmente distribuidos em torno do zero. O desvio de escala final do modelo foi de 0,75, o que para os seus 4 graus de liberdade, deu o valor de P = 0,94. Considerou-se, portanto, que o modelo se ajustou muito bem aos dados, ou, por outras palavras, os dados tiveram consistência interna e foram descritíveis através de uns poucos de efeitos. Os efeitos principais que entraram no modelo são: padrão (P), dimensão (D) e esclerose (E) sendo a esclerose (E) de tipo difusa (DIF), localizada (LOC) e difusa por localizada (DIF por LOC). As interacções, foram: padrão (P) por esclerose (E), dimensão (D) por esclerose (E), numero

(N) por esclerose (E) e padrão (P) por dimensão (D). A variável, número de adenomas (N), como efeito principal, não se mostrou necessária ao modelo. Uma vez demonstrada a consistência interna dos dados em torno de um modelo simples, observando as frequências esperadas, podemos chegar às conclusões apontadas nos resultados.

As frequências encontradas em alguns casos estudados não atingiram o número desejável de 5, embora se tenha procurado, desde o princípio, reduzir ao máximo o número de categorias consideradas. Mesmo assim, persistem 40% com frequências baixas.

A - ESTUDO ANATOMOCLINICO DO CARCINOMA RENAL

Estudamos 103 (**Série A**) dos doentes portadores de carcinoma renal, observados entre 1970 e 1988, sendo 57 do sexo masculino e 46 do sexo feminino. Fizemos a revisão dos processos clínicos no que respeita a anamnese, exame objectivo, exames complementares de diagnóstico e "follow-up". Consideramos haver hematúria quando macroscópica e tumefacção palpável quando, no exame objectivo, se notou uma massa relacionada com o tumor renal. A dor e perda de pêso foram igualmente consideradas quando apresentavam características que sugeriam de modo significativo relação com o tumor. Consideraram-se como "outros sintomas" aqueles

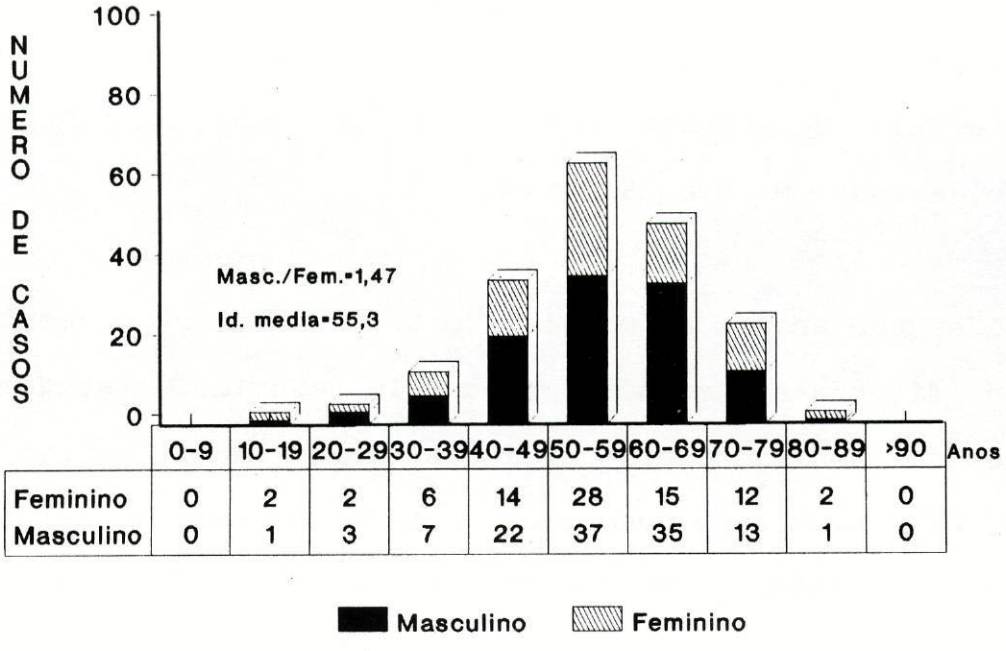
que, embora fazendo parte do quadro clínico do tumor renal, tinham uma frequência pouco significativa. Como achado casual classificamos os casos cujo diagnóstico foi uma descoberta anatomopatológica, ou feito por exames de rotina executados para estudo de sinais ou sintomas que aparentemente nada tinham a ver com doença renal.

O estudo anatomopatológico do tumor e o estadiamento da doença fizeram-se segundo o protocolo referido. Estudamos a frequência dos sintomas e sinais mais significativos e procuramos avaliar o quadro clínico de doentes com tempos de evolução conhecida, comparando-os entre si. Ainda nesta série de doentes foi feito o estudo da correlação entre diversos parâmetros anatomopatológicos e clínicos tais como dimensão do tumor, padrão histológico, estadio tumoral, quadro clínico e sobrevivência.

B - ESTUDO DA CORRELAÇÃO DE PARAMETROS MORFOLOGICOS E COMPORTAMENTO BIOLOGICO DO CARCINOMA RENAL

Utilizamos 200 casos observados entre 1948 e 1987 (**Série B**), dos quais 196 com tumores estudados em rins de nefrectomia e 4 por biopsia. O "follow-up" clínico foi obtido em 175 das observações. A distribuição por sexo e idade dos doentes pode observar-se na Figura 9. A relação homem-mulher foi de 1,47

para 1 e as idades extremas comprendidas entre 15 e 85 anos, sendo a idade média 55,3 anos e o desvio padrão 12,96.



	0-9	10-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-89	>90
Feminino	0	2	2	6	14	28	15	12	2	0
Masculino	0	1	3	7	22	37	35	13	1	0

Fig. 9 - Distribuição por sexo e idade de 200 doentes com carcinoma renal (Série B).

No estudo morfológico os tumores foram revistos e reclassificados no que respeita às suas características anatomicas, histológicas e de graduação pelo padrão e citologia, segundo os protocolos enunciados anteriormente. Estudaram-se as curvas de sobrevivência dos doentes pelo método de Berkson [177] e o grau de significância pelo teste de Log-rank [178]. Em 22 doentes, portadores de tumores nos estadios 1 e 2 da classificação de Robson [163], fez-se a avaliação das curvas de sobrevivência segundo o padrão histológico e o tipo citológico do tumor. Determinaram-se

ainda as curvas de sobrevivência geral dos doentes em função dos parâmetros morfológicos estudados tais como dimensão, padrão e grau de anomalias nucleares.

B.1 - ESTUDO NECROPSICO DE INDIVIDUOS COM CARCINOMA RENAL

Nesta série, 4 indivíduos do sexo masculino e 2 do sexo feminino com idades compreendidas entre 51 e 70 anos (**Série B.1**), o estudo anatomopatológico do tumor foi feito segundo o protocolo referido anteriormente, atendendo-se de modo particular ao tipo e padrão de disseminação metastática, quando existente.

C - ESTUDO DO ADENOMA RENAL

Para a classificação do tumor renal como adenoma, adoptamos o critério morfológico de Bell [111], segundo o qual são incluidos sob esta designação todos os tumores com diâmetro inferior a 3 cm. e sem evidência de metastização.

O estudo foi feito na perspectiva de determinar a frequência relativa, distribuição etária, distribuição por sexos, padrão dominante, relação patogénica com o carcinoma e estudo dos factores eventualmente associados ao desenvolvimento deste tipo de lesão, nomeadamente a esclerose renal, por alguns autores considerado factor patogénico

significativo [4,59,60,61]. Do ponto de vista anatomo-patológico classificamos os tumores em função do padrão e tipo citológico (P), dimensão (D), número de adenomas por rim (N), bem como o tipo e o grau esclerose renal (E) associada.

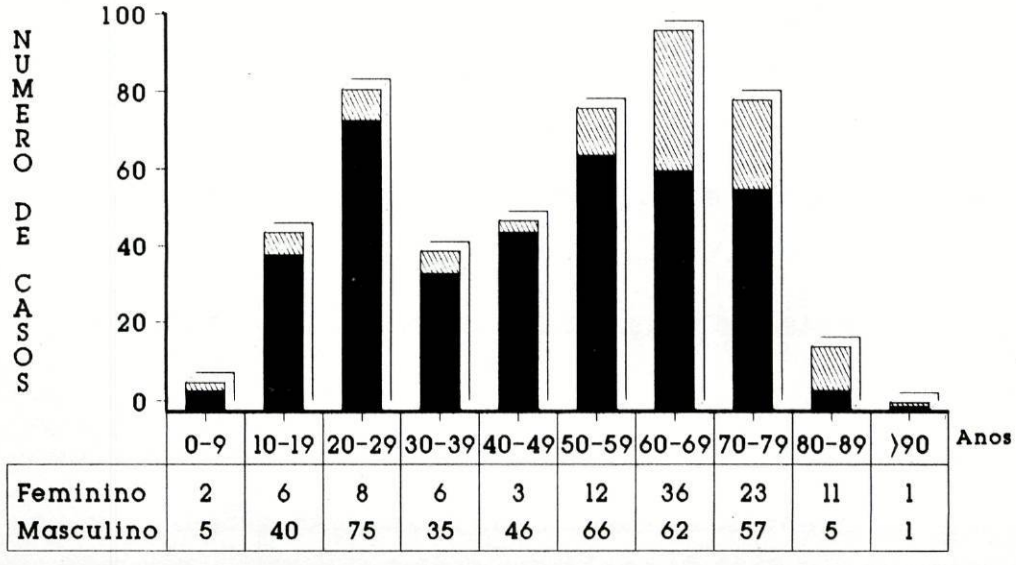
Utilizamos 3 séries distintas de rins, cada uma das quais destinada a cumprir determinado objectivo: uma primeira constituida por rins colhidos em 500 autópsias não seleccionadas, médico legais, com a finalidade de avaliar numa população com uma larga faixa etária a frequência deste tipo de lesão e suas características. Uma segunda constituida por rins observados em autópsias hospitalares (H. S. João) e correspondendo a uma população mais idosa, e ainda uma terceira série constituida por 16 rins todos com adenoma e cuja nefrectomia foi consecutiva a patologia não neoplásica e na qual predominavam lesões de tipo crónico com diferentes tipos de esclerose associada. Finalmente, para estudo da eventual associação de adenoma e carcinoma, recorremos à série de 200 rins com carcinomas (**Série B**).

C.1 - ADENOMAS EM 500 AUTOPSIAS MEDICO LEGAIS

Estudamos os rins de 500 cadáveres não seleccionados autopsiados no Instituto de Medicina Legal do Porto.

Utilizamos 997 rins dado haver em 2 cadáveres agenesia

unilateral renal e um outro ter sido submetido, em vida, a uma nefrectomia. Pertenciam ao sexo masculino 392 cadáveres (78,4%) e ao sexo feminino 108 (21,6%). A idade média global foi 48,6 ± 21,3 anos, sendo de 45,6 ± 20,6 no homem e 59,7 ± 19,8 anos na mulher. A distribuição por sexo e idade pode ser observada na Figura 10. Os rins foram seccionados em laminas perpendiculares ao eixo e com a espessura média de 0,2 cm. Todas as lesões nodulares sólidas foram colhidas e processadas pelos métodos usuais para fixação, inclusão em parafina e observação em microscospia de



	0-9	10-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-89	)90
Feminino	2	6	8	6	3	12	36	23	11	1
Masculino	5	40	75	35	46	66	62	57	5	1

Fig. 10 - Distribuição de 500 autópsias por sexo e idade.

luz após coloração pela hemateína e eosina. Avaliou-se a frequência global e nos diversos grupos etários dos nódulos adenomatosos. O estudo morfológico incidiu sobre o padrão, o número e a dimensão. A esclerose, quando associada, foi classificada segundo o protocolo já referido.

C.2 - ADENOMAS EM AUTOPSIAS HOSPITALARES

Fizemos o estudo retrospecivo de 5.000 autópsias utilizando os aquivos de do Serviço de Anatomia Patológica do H. S. João.

As lesões foram revistas e classificadas segundo o protocolo anteriormente referido, nomeadamente em relação ao padrão (P), dimensões (D), número de adenomas (N) e tipo de esclerose (E),quando existente. Avaliou-se a frequência global e nos diversos grupos etários.

C.3 - ADENOMAS EM RINS DE NEFRECTOMIA SEM CARCINOMA

Utilizamos 16 rins obtidos por nefrectomia todos com adenomas. Os doentes tinham idades compreendidas entre os 16 e 61 anos. Os tumores foram estudados segundo a metodologia utilizada nas séries anteriores mormente no que respeita ao padrão (P), dimensão (D), número de adenomas (N) e esclerose renal eventualmente associada (E).

C.4 - ADENOMA EM RINS COM CARCINOMA

Porque tem sido referida por alguns autores maior incidência de adenomas nos rins portadores de carcinomas [60,183] utilizamos a série de 200 carcinomas acima referida (**Série B**) para esse estudo, parte feito retrospectivamente, com base na descrição macroscópica da peça operatória e observação das laminas histológicas. As observações mais recentes foram estudadas com a metodologia referida na série **C.1.**

A avaliação global dos diversos parâmetros estudados, padrão (P), dimensão (D), número (N) e esclerose (E), foi feita nestas quatro séries (**séries C.1, C.2, C.3 e B.1**), utilizando como instrumento de análise o "SPSS - X" [182] e, dentro dele, os procedimentos "Higloglinear" para exploração prévia, "Loglinear" para ajuste final do modelo, e tabulação cruzada ("Crosstab") para análise bivariante.

D - MODELO DE CANCERIZAÇÃO RENAL EXPERIMENTAL

Utilizamos como animal de experiência o hamster Syriam Golden (Mesocricetus auratus) macho e como cancerígeno o dietil-stilbestrol. Esta escolha teve em conta a facilidade de indução de tumores renais por um agente hormonal,

frequentemente citado como provável factor etiológico no carcinoma renal humano, como referimos na introdução.

Como a indução de carcinomas renais pelo dietilstilbestrol requere a administração contínua da droga [83,84,185,186,187,188] escolhemos, como via de administração, a implantação sub-cutânea e o produto sob a forma de "pellets", por entendermos ser o esquema mais fácil e seguro. As "pellets", doseadas com 12 mg., foram fornecidas pela firma Pfizer. Nesta forma o produto activo é moldado por pressão sem necessidade de outros ingredientes. Os hamsters foram obtidos no Biotério do Centro de Biologia da Fundação Calouste Gulbenkian. Utilizamos machos de 6 a 8 semanas de idade, idade ideal para a indução de carcinoma renal [186], de peso compreendido entre 80 e 110 gm. Os animais foram colocados em caixas de madeira em número de 4 a 6 por caixa e alimentados com sementes, cenoura e água comum "ad libitum" e um suplemento de dieta R.G.P.. O meio ambiente foi conservado a uma temperatura de 22-24 graus C. e a uma humidade relativa de 40-60 % com 12 horas de luz do dia e 12 horas de obscuridade. A implantação sub-cutânea foi feita no flanco utilizando uma agulha de punção supra-púbica e os animais marcados nas orelhas para identificação. Periodicamente foram observados, pesados e palpados tendo sido sacrificados, após anestesia pelo éter, a intervalos regulares. Na

autópsia observaram-se todos os orgãos dos quais se incluiam fragmentos para processamento e exame histológico.

Foram usados os seguintes esquemas:

Série D.1 - 10 hamsters com uma dose única de 24 mg.

Série D.2 - 24 hamsters com dose inicial de 24 mgs. seguida de 24 mgs. 1 mes e 24 mgs. 7 meses após a dose inicial.

4. RESULTADOS

A - ESTUDO ANATOMOCLINICO DO CARCINOMA RENAL

Na série de 103 doentes em que fizemos revisão dos processos clínicos no que respeita a anamnese, exame objectivo, exames complementares de diagnóstico e "follow-up", os sintomas e sinais mais frequentemente apresentados (Quadro 1) foram a hematúria (53,3%), a tumefacção (42,1%) e a dor (33,6%). Estes sintomas e sinais raramente se observaram em conjunto (10,3%). Registámos manifestações não urológicas em 20,4% dos casos, sendo a perda de peso o mais frequente (29,9%), seguido da febre (14,0%) e da anemia (25,2%). Observaram-se, ainda, vários sintomas cuja importância em termos de frequência foi pouco significativa. O quadro clínico relacionado com metástases observou-se em pequeno número de casos (6,5%). Em 13 casos (12,6%) o diagnóstico foi casual (Quadro 2).

A.1 - QUADRO CLINICO E EVOLUCAO DA DOENÇA

A avaliação estatística, em tabulação cruzada, da frequência dos sintomas e sinais destes doentes observados em diferentes fases de evolução conhecida da doença (1, 6, 12, 24 e mais de 24 meses), mostrou que não há correlação signi-

ficativa (p>0.5) entre o quadro clínico e tempo de evolução conhecida da doença (Quadro 3).

Quadro 1. Expressão Clinica em 103 Casos de Carcinoma Renal

	Número de casos	%
Hematúria	57	53,3
Tumefacção	45	42,1
Dor	36	33,6
Tríade	11	10,3
Perda de peso	32	29,9
Anemia	27	25,2
Febre	15	14,0
Cardíacos e Vasculares	4	3,7
Digestivos	5	4,7
Amiloidose	3	2,8
Hipercalcemia	1	0,9
Metastáticos	7	6,5
Descoberta Casual	13	12,6

Quadro 2. Carcinomas Renais Descobertos Casualmente

Obs.	D.	Est.	Padrão e Tipo Cel.	Razão do Exame	Exame Diagnóstico
31	A	1	Gran. s. campo	Rotina	ECO
64	A	1	Oncocit.	Dor na região sagrada	UIV
80	A	3	Túb. papilar	Traumatismo renal	UIV
113	A	1	Maç. c. claras	Rotina	ECO
149	C	3	Gran. s. campo	Estudo pré-operat. (HBP)	UIV
252	A	1	Oncocitóide	Rotina	ECO
255	A	1	Gran. c. campo	Estudo pré-operat. (HBP)	UIV
260	A	1	Tubular	Estudo de prostatismo	UIV
263	B	3	Gran. c. campo	Estudo de lití. vesicular	ECO
304	B	1	Túb. papilar	Estudo trâns. intestinal	ECO
330	A	1	Gran. s. campo	Rotina	ECO
341	B	1	Maç. c. claras	Estudo trâns. intestinal	ECO
348	A	1	Maç. c. claras	Rotina	ECO

Quadro 3. Quadro Clínico e Tempo de Evolução Conhecida da Doença

Sintomas e sinais	1 Mês	6 Meses	24 Meses	> 24 Meses
Hematúria	17	16	10	17
Tumefacção	13	14	9	13
Dor	8	8	7	11
Perda de peso	6	15	7	7
"Outros"	5	16	6	10

p>0.05

A.2 - QUADRO CLINICO E DIMENSÃO DO TUMOR

Os tumores observados foram classificados, tendo em conta a dimensão, 18 no Grupo A (17,5%), 36 no Grupo B (35,0%) e 49 no Grupo C (47,6%) (Fig. 11). O diâmetro médio dos tumores foi de 10,1 cms., o que traduz um crescimento apreciável da

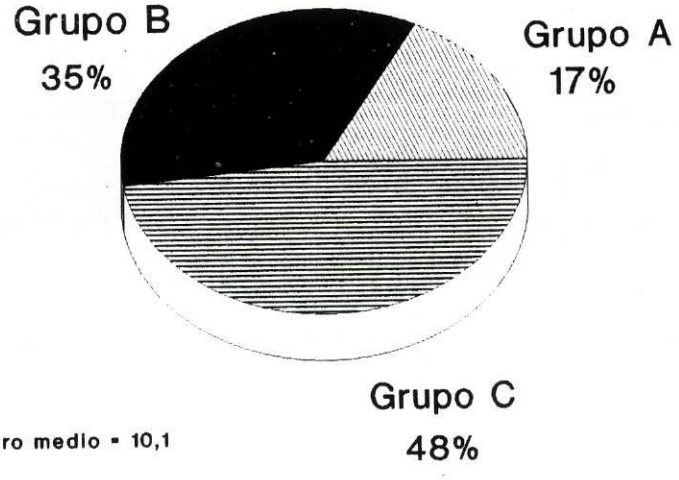


Fig. 11 - Distribuição dos tumores por dimensão (Série A).

maioria dos carcinomas, na altura da nefrectomia, sendo 10,7 cm. o diâmetro médio dos tumores palpáveis e tendo 6 cm. de diâmetro o tumor palpável de menores dimensões.

A frequência dos sinais e sintomas no quadro clínico em relação à dimensão do carcinoma (Fig.12), mostrou que no Grupo A, 8 (44,4%) apresentavam hematúria, 5 (27,8%) dor, 1 (5,6%) perda de peso, 1 (5,6%) "outros sintomas e sinais", 9 (50,0%) doentes eram assintomáticos e nenhum apresentava

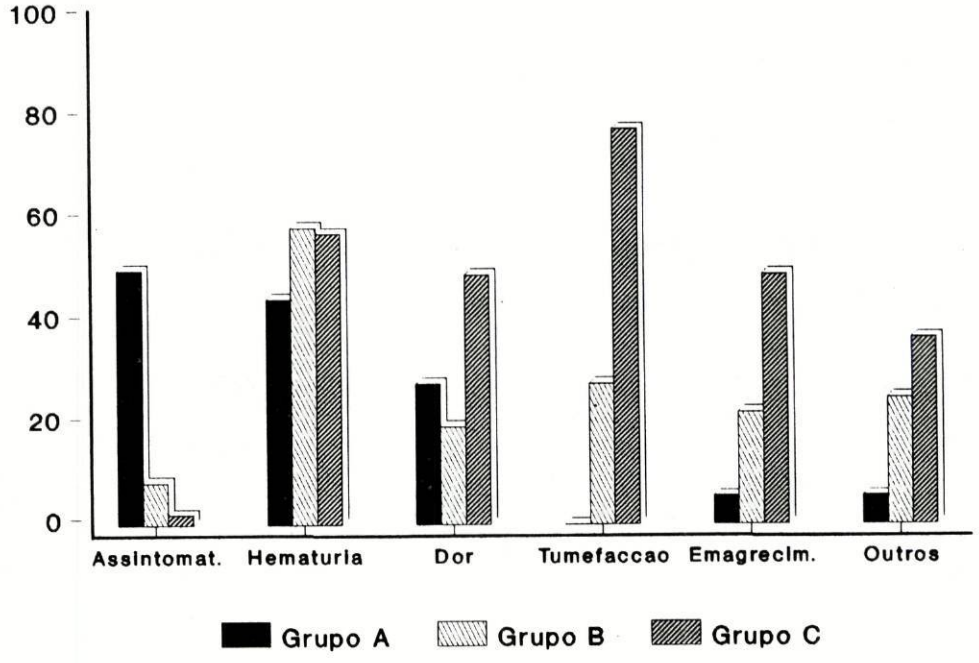


Fig. 12 - Correlação do quadro clínico e dimensão do tumor (Série A).

tumefacção palpável; no Grupo B, 21 (58,3%) apresentavam hematúria, 7 (19,4%) dor, 10 (27,8%) tumefacção palpável, 8 (22,2%) perda de peso, 9 (25,0%) "outros sintomas e sinais" e

3 (8,3%) doentes foram assintomáticos; no Grupo C, 28 (57,1%) apresentavam hematúria, 24 (49,0%) dor, 38 (77,6%) tumefacção palpável 24 (49,0%) perda de peso, 18 (36,7%) "outros sintomas e sinais" (36,7%) e 1 (2,0%) foi assintomático. Estes resultados podem ser consultados no Anexo A.2. Aparentemente, os sintomas e sinais tem relação com a dimensão do tumor e o estudo estatístico (tabulação cruzada) confirmou o valor de $p<0.001$. Os carcinomas de pequenas dimensões frequentemente são assintomáticos e, pelo contrário, a dor, a tumefacção e a perda de peso acompanham muitas vezes os tumores maiores; a hematúria, contudo, parece evidenciar alguma independência em relação à dimensão.

A.3 - QUADRO CLINICO E PADRÃO HISTOLOGICO

Nesta série (Quadro A.3) observámos 14 (13,6%) tumores de padrão maciço e células claras, 30 (29,1%) de padrão misto e com células granulosas sem campo, 17 (16,5%) com padrão misto de células granulosas com campo, 8 (7,8%) com padrão oncocitóide, 14 (13,6%) com padrão sarcomatóide, 10 (9,7%) com padrão estratificado e 10 (9,7%) com padrão tubular ou túbulo-papilar.

Havia hematúria em 9 (64,3%) doentes com tumores de padrão maciço e células claras, em 22 (73,3%) com com

padrão misto com células granulosas sem campo, em 10 (58,8%) com padrão misto e células granulosas com campo, em 1 (12,5%) com padrão oncocitóide, em 1 (10,0%) com padrão túbulo-papilar, em 7 (50,0%) com padrão sarcomatóide e em 7 (70,0%) com padrão estratificado.

A dor foi referida por 6 (42,9%) doentes com tumores de padrão maciço e células claras, por 11 (36,7%) com tumores de padrão misto com células granulosas sem campo, em 8 (47,1%) com tumores de padrão misto com células granulosas com campos, em 3 (37,5%) com padrão oncocitóide, em 1 10,0%) com padrão túbulo-papilar, em 6 (42,9%) com padrão sarcomatóide e em 2 (20,0%) com padrão estratificado.

Havia tumefacção palpável em 4 (28,6%) doentes com tumores de padrão maciço e células claras, em 14 (46,7%) com tumores de padrão misto de células granulosas sem campo, em 6 (37,5%) com tumores de padrão misto e células granulosas com campo, em 7 (87,5%) com tumores de padrão oncocitóide, em 3 (30,0%) com tumores de padrão túbulo-papilar, em 11 (78,6%) com tumores de padrão sarcomatóide e em 1 (10,0%) com tumor de padrão estratificado.

A perda de peso foi clinicamente significativa em doentes com tumores cujo padrão era, respectivamente, maciço

com células claras, em 4 (28,6%), de padrão misto e com células granulosas sem campo, em 10 (33,3%), de padrão oncocitóide, em 3 (37,5%), de padrão misto com células granulosas formando campo, em 4 (23,5%) e de padrão sarcomatóide em 9 (64,3%).

Com "outros sintomas e sinais", observaram-se percentagens de 20,0% em doentes com tumores de padrão maciço e células claras (2), em 26,7% com tumores de padrão misto de células granulosas sem campo (8), em 62,5% com tumores oncocitóides (5), em 10,0 % de padrão túbulo-papilar (1), em 29,4% com tumores de células granulosas formando campo (10), em 71,4% com tumores de padrão sarcomatóide (10) e em 10,0% em tumores com padrão estratificado (1).

Assintomáticos foram, 3 (21,4%) doentes com tumor de padrão maciço e células claras, 3 (10,8%) com tumores de padrão misto com células granulosas sem campo, 2 (25,0%) com tumor de padrão oncocitóide, 3 (30,0%) com tumores de padrão túbulo-papilar e 2 (11,8%) com tumores de padrão misto com células granulosas formando campo.

Embora haja, aparentemente, correlação entre alguns destes parâmetros, como tumefacção palpável com tumor oncocitóide ou sarcomatóide, e perda de peso e "outros sintomas e sinais" com tumor de padrão sarcomatóide (Fig. 13),

o estudo estatístico (tabulação cruzada) mostrou que esta correlação não é significativa (p>0.05).

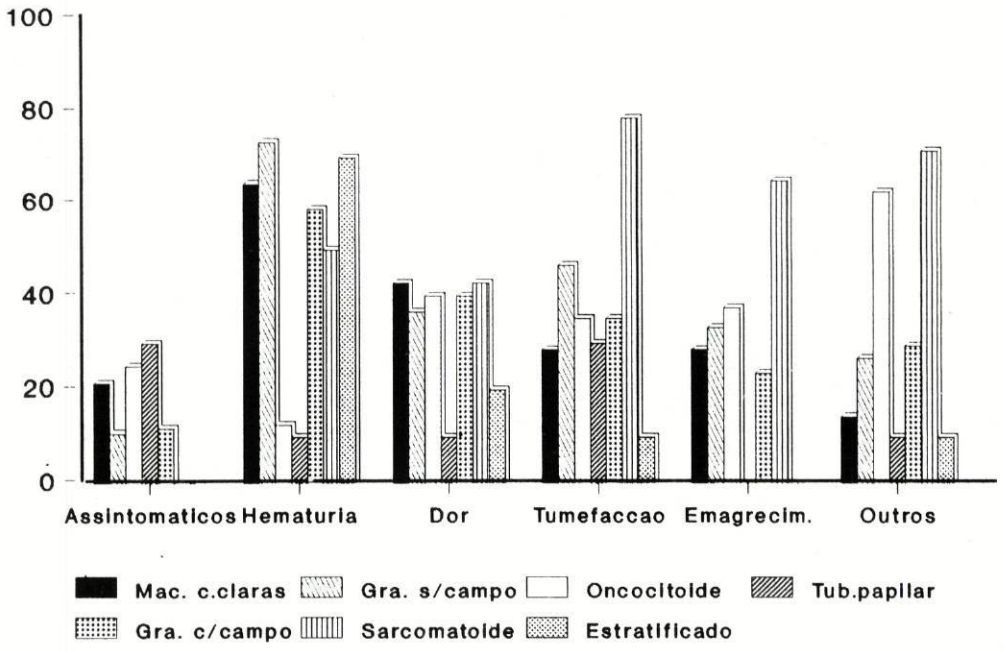


Fig. 13 - Correlação do quadro clínico com o padrão do tumor (Série A).

A.4 - QUADRO CLINICO E ESTADIO DA DOENÇA

Dos 103 doentes estudados, 41 (39,8%) foram incluidos no estadio 1, 17 (16,5%) no estadio 2, 20 (19,4%) no estadio 3 e 25 (24,3%) no estadio 4 (Fig. 14). A distribuição dos diversos sintomas e sinais pelos estadio da doença (Fig. 15) (Quadro A.4), mostrou, no estadio 1, 27 (65,9%) doentes com hematúria, 12 (29,3%) com dor, 15 (36,8%) com tumefacção palpável, 10 (24,4%) com perda de peso, 6 (14,6%) com "outros

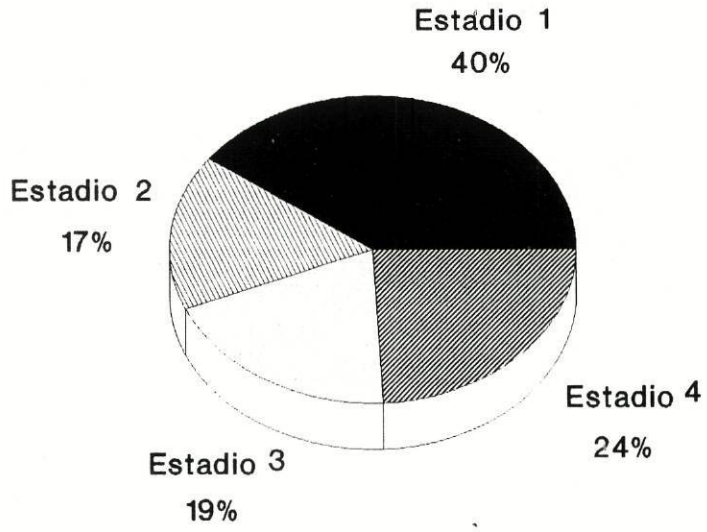


Fig. 14 - Distribuição dos tumores por estadio (Série A).

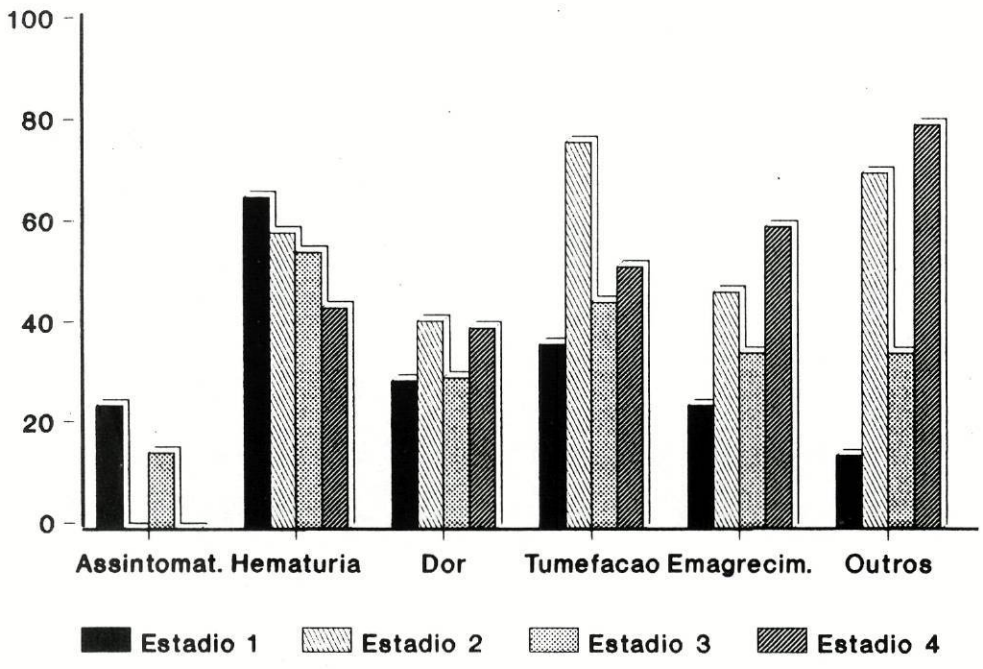


Fig. 15 - Correlação do quadro clínico e estadios dos tumores (Série A).

sintomas e sinais" (14,6%) e 10 (24,4%) doentes assintomaticos; no estadio 2, 10 (58,8%) doentes com hematúria, 7 (41,2%) com dor, 13 (76,5%) com tumefacção palpável, 8 (47,1%) com perda de peso, 12 (70,6%) com "outros sintomas e sinais"; no estadio 3, 11 (55,0%) doentes com hematúria, 6 (30,0%) com dor, 9 (45,0%) com tumefacção palpável, 7 (35,0%) com perda de peso, 7 (35,0%) com "outros sintomas e sinais" e 3 (15,0%) assintomáticos; no estadio 4, 11 (44,0%) doentes apresentavam hematúria, 10 (40,0%) dor, 13 (52,0%), tumefacção palpável, 15 (60,0%), perda de peso, 20 (80,0%), "outros sintomas" e nenhum (0,0%) assintomático.

Em conclusão: o quadro clínico assintomático observa-se frequentemente em estadios pouco avançados. Pelo contrário, o avanço no estadio é acompanhado mais frequentemente de sintomas e sinais, excepto para a hematúria que se revelou também o sintoma mais precoce em termos de estadiamento. O estudo estatístico (tabulação cruzada) da frequência dos sinais e sintomas referidos, ou apresentados pelos doentes nos diversos estadios da doença, mostrou que as variações observadas são significativas ($p<0,01$).

A.5 - PADRÃO HISTOLOGICO DO TUMOR E ESTADIO DA DOENÇA

A distribuição dos tumores segundo o padrão histológico e

estadio da doença (Fig. 16) (Quadro A.5) mostrou no estadio 1, 11 (78,6%) carcinomas de padrão maciço e células claras, 14 (46,7%) carcinomas com padrão misto com células granulosas

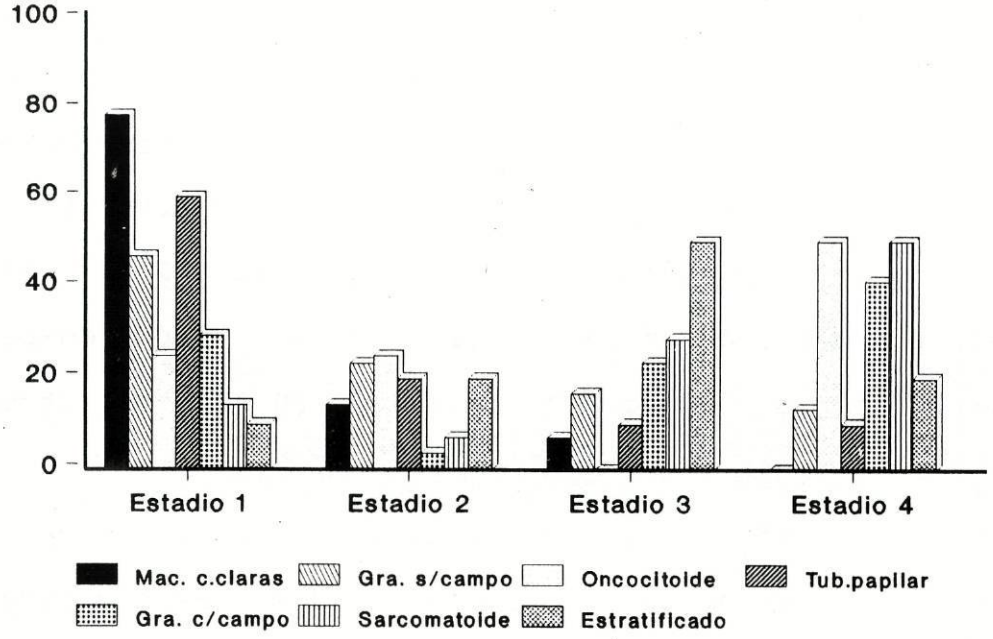


Fig. 16 - Correlação do padrão com estadio dos tumores (Série A).

sem campo, 2 (25,0%) carcinomas de padrão oncocitóide, 5 (29,4%) carcinomas de padrão misto com células granulosas com campo, 6 (60,0%) carcinomas de padrão tubular ou túbulo-papilar, 2 (14,3%) carcinomas de padrão sarcomatóide, e 1 (10,0%) carcinoma de padrão estratificado; no estadio 2, observaram-se 2 (20,0%) carcinomas de padrão maciço e células claras, 7 (24,1%) carcinomas de padrão misto com células granulosas sem campo, 1 (5,9%) carcinoma de padrão misto com

células granulosas com campo, 2 (25,0%) carcinomas de padrão oncocitóide, 2 (20,0%) carcinomas de padrão tubular ou túbulo-papilar, 1 (7,1%) carcinoma de padrão sarcomatóide, e 2 (20,0%) carcinomas de padrão estratificados; no estadio 3, havia 1 (10,0%) carcinoma de padrão maciço e células claras, 5 (17,2%) carcinomas de padrão misto com células granulosas sem campo, 1 (10,0%) carcinoma de padrão tubular ou túbulo-papilar, 4 (23,5%) carcinomas de padrão misto com granulosas com campo, 4 (28,6%) carcinomas de padrão sarcomatóide, e 5 (50,0%) carcinomas de padrão estratificado; no estadio 4 observaram-se 4 (13,3%) carcinomas de padrão misto com células granulosas sem campo, 4 (50,0%) carcinomas de padrão oncocitóide, 1 (10,0%) carcinoma de padrão tubular ou túbulo-papilar, 7 (41,2%) carcinomas de padrão misto com células granulosas com campo, 7 (50,0%) carcinomas de padrão sarcomatóide e 2 (20,0%) carcinomas de padrão estratificado.

O estudo estatístico (tabulação cruzada) revelou o valor de $p<0,05$, demonstrando haver correlação entre o estadio e o padrão tumoral.

A.6 - ESTADIO DA DOENÇA E SOBREVIVENCIA

As curvas de sobrevivência aos 5 anos, dos doentes com carcinoma renal mostraram, tomando como referência o estadiamento aquando do diagnóstico, estarem vivos no estadio

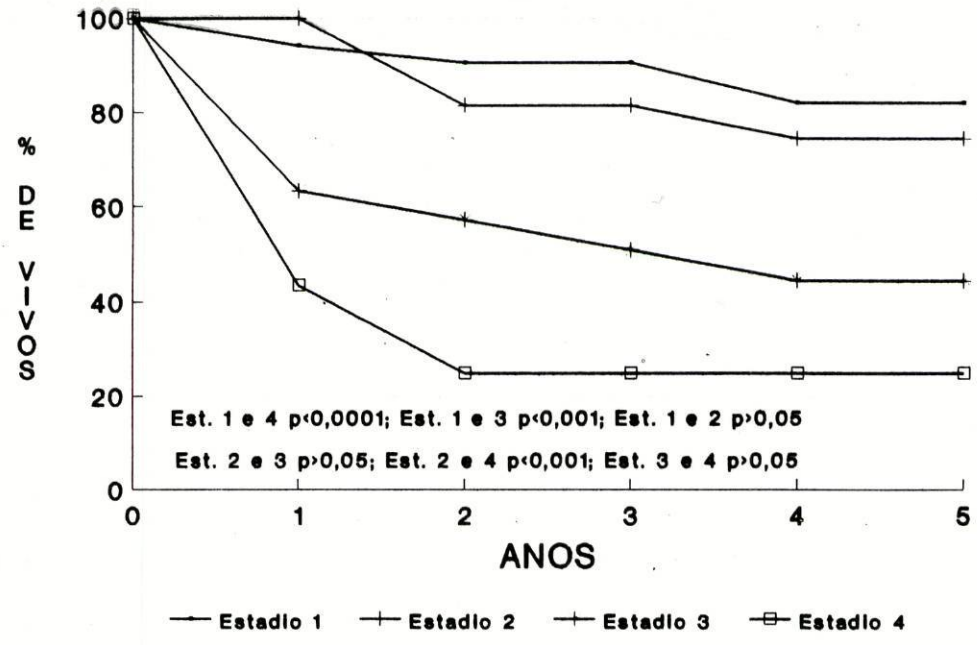


Fig. 17 - Curvas de sobrevivência dos doentes por estadios (Série A).

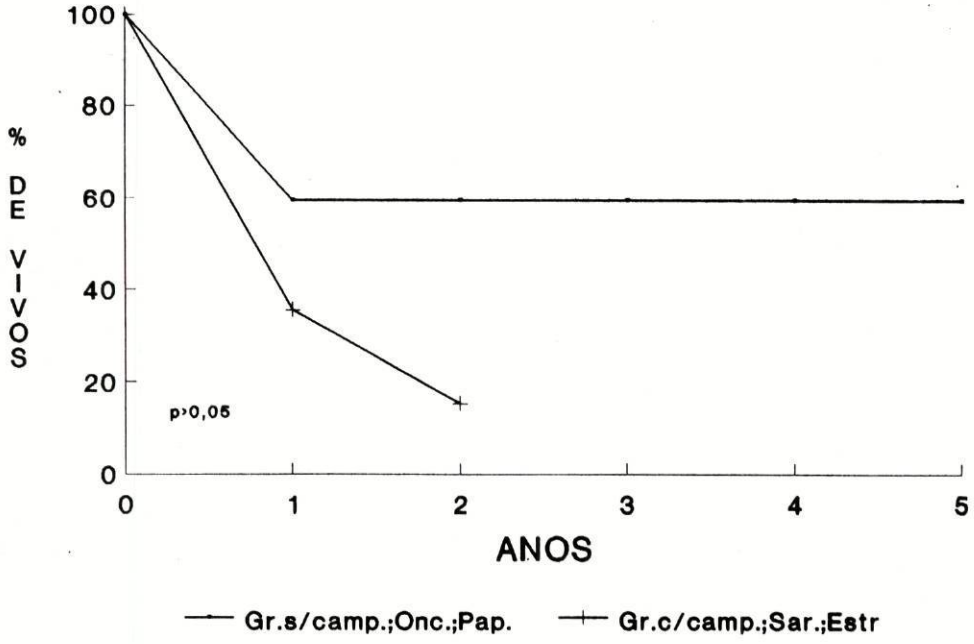


Fig. 18 - Curvas de sobrevivência por padrão em doentes com tumores no estadio 4 (Série A).

A.7 - DIMENSÃO DO TUMOR E SOBREVIVENCIA

As curvas de sobrevivência dos doentes com tumores de diferentes dimensões, segundo a classificação de Petkovic (150), mostraram, aos 5 anos, valores de 60,6% para o Grupo A, 50,0% para o Grupo B e 52,8% para o Grupo C (Fig. 19). O estudo estatístico revelou diferença significativa ($p<0,01$), entre as curvas do Grupo A e B e não significativa ($p>0,05$) entre as curvas dos Grupos B e C, mostrando que, nesta série de doentes, a dimensão como parâmetro de avaliação do comportamento biológico tem menos valor do que outros parâmetros morfológicos como, por exemplo, o padrão.

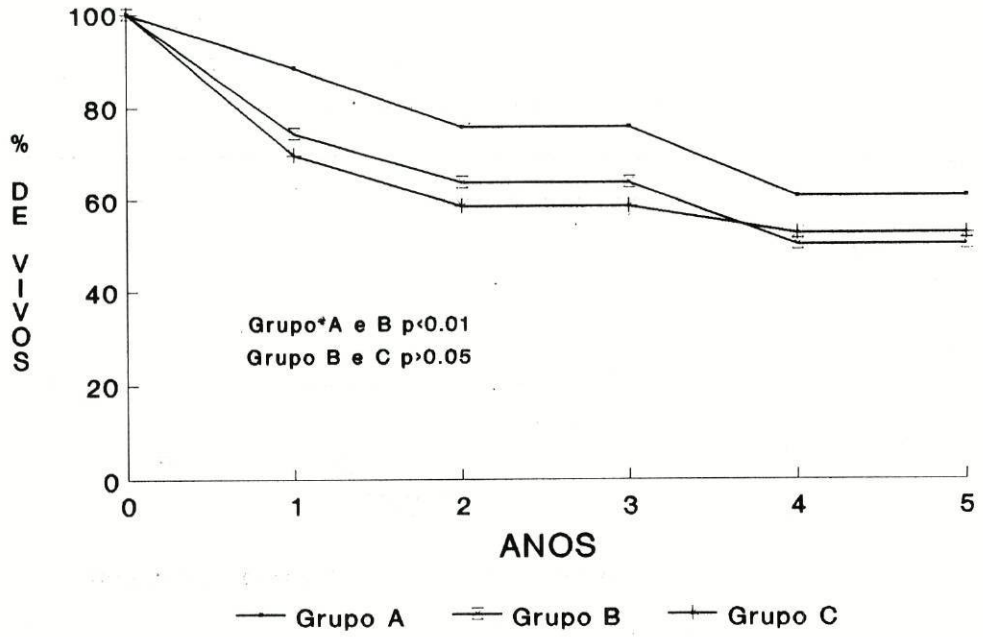


Fig. 19 - Curvas de sobrevivência por dimensão do tumor (Série A).

B - CORRELAÇÃO DE PARAMETROS MORFOLOGICOS E COMPORTAMENTO BIOLOGICO DO CARCINOMA RENAL

Na série de 200 carcinomas, essencialmente estudados no que respeita à caracterização morfológica e "follow-up" clínico, a classificação histológica mostrou 3 grupos predominantes (Quadro 4). O primeiro incluiu os tumores de padrão maciço, tubular, papilar e misto, com células claras, granulosas e/ou oncocíticas. O segundo incluiu os tumores de tipo anaplástico e sarcomatóide e, o terceiro, os tumores classificados como estratificados e não individualizados na classificação da O.M.S. [179] nem mencionados pelo grupo de Erlangen [181].

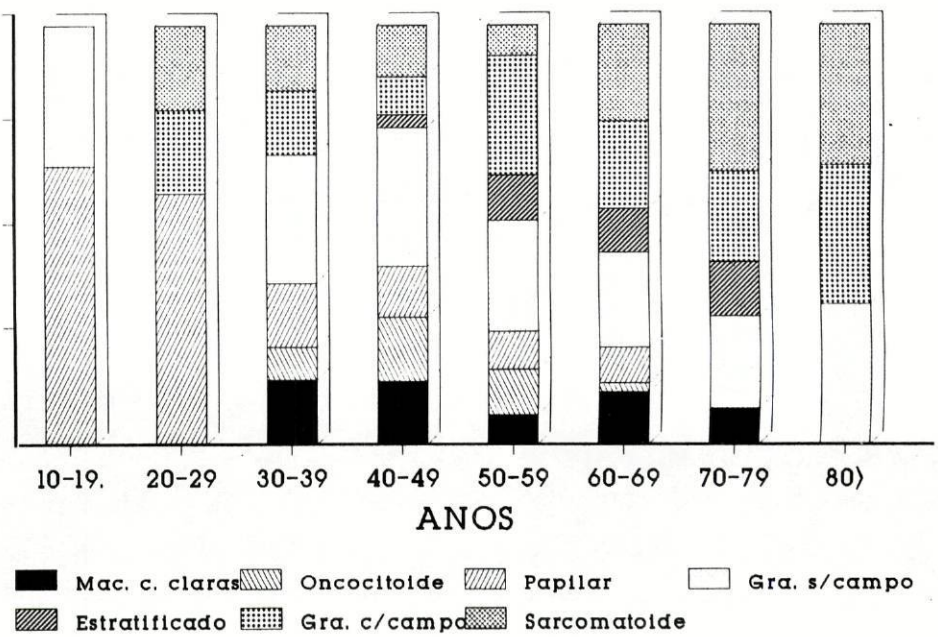


Fig. 20 - Distribuição dos tumores por grupos etários dos doentes (Série B).

A distribuição dos tumores por padrão e grupo etário doentes (Fig. 20) mostrou que os tumores de padrão maciço e células claras encontram-se na faixa etária dos 30-80 anos, sem predomínio marcado por qualquer grupo etário; o padrão sarcomatóide observa-se em larga faixa etária, mas predomina nas idades avançadas; os tumores de padrão estratificado são quase exclusivos das idades superiores a 50 anos; os tumores com células granulosas sem campo, distribuem-se de modo regular entre os 30 e os 90 anos, enquanto a maioria dos tumores com células granulosas com campo aparecem depois dos 50 anos; os tumores de tipo oncocitóide ocupam a faixa dos 30-70 anos e, finalmente, os tumores de padrão papilar são os que aparecem mais precocemente. O estudo estatístico da relação idade média/padrão mostrou que a distribuição não é feita ao acaso, antes se deve a factores inerentes aos próprios padrões ($p<0,05$). No que respeita ao sexo observou-se maior frequência, nos homens, dos padrões maciço e células claras (M/F=2,2), estratificado (M/F=2), com células granulosas sem campo (M/F=1,93), e sarcomatóide (M/F=1,81); nas mulheres predominou o oncocitóide (M/F=0,44), com células granulosas com campo (M/F=1,29) e papilar (M/F=1).

A aplicação do método proposto por Hermanek, Sigel e Chlepas [181] para a graduação dos tumores tendo em conta o padrão e o tipo celular mostrou distribuição muito semelhante

à obtida por aqueles autores (Quadro 5) o que demonstra a reprodutibilidade do método e a inexistência de diferenças significativas nas regiões geográficas consideradas. Neste estudo global incluimos os tumores de padrão estratificado no grupo 2 usando a metodologia proposta por aqueles autores.

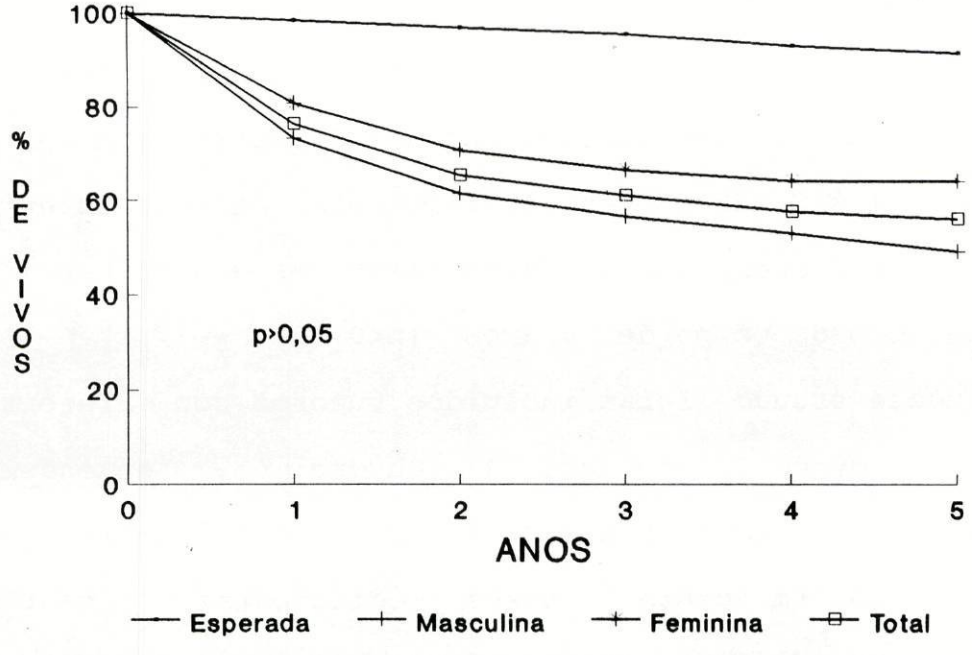


Fig. 21 - Curvas de sobrevivência global e por sexo (Série B).

A sobrevivência dos doentes com carcinoma renal, aos 5 anos (Fig. 21) foi semelhante à obtida por outros autores [40,157,171,177]. Também como outros [41,144] não encontramos diferenças estatisticamente significativas ($p>0.05$) entre as curvas de sobrevivência dos doentes do sexo masculino e do sexo feminino, nem predomínio estatisticamente significativo do carcinoma renal em relação com o rim direito ou esquerdo, nem diferenças entre as respectivas curvas de

sobrevivência.

As curvas de sobrevivência dos doentes estudados segundo os três grupos de padrões (Fig. 22) mostram comportamento biológico diferente, estatisticamente significativo ($p<0.001$), quando comparámos as curvas de sobrevivência dos doentes com carcinomas incluidos nos graus 1 e 2 com as curvas de sobrevivência dos doentes com carcinomas incluidos no grau 3. As curvas de sobrevivência dos doentes com carcinomas do grau 1 e 2 não são estatisticamente diferentes entre si ($p>0.05$) aos 5 anos, mas são significativas quando consideramos um período de tempo de 4 anos ($p<0.05$).

Como neste estudo foram incluidos tumores com diferentes padrões nos graus 2 e grau 3 (Quadro 6), entendemos necessária a avaliação das curvas de sobrevivência dos doentes tomando em conta esses diferentes padrões (Fig.23). Verificámos, dessa forma, que os tumores de padrão estratificado se comportam, biologicamente, como tumores de tipo anaplástico, semelhantes aos de grau 3 (Fig. 24) pelo que entendemos mais correcto a sua inclusão neste grupo (Fig. 25). Em consequência, as curvas de sobrevivência dos doentes com tumores classificados no grau 2 passam a ter, até aos 5 anos, curvas similares às dos doentes do grau 1, pelo que em termos de avaliação prognóstica até aos 5 anos e tomando como parâmetro o padrão do tumor parece ser de

Quadro 4. - Distribuição dos Carcinomas Renais por Padrão Histológico

Padrão	Número de casos	%
Maciço	79	40,7
Tubular	4	2,1
Maciço-Tubular	25	12,9
Papilar	20	10,3
Misto (Maciço, Tubular, Glandular)	19	9,8
Anaplástico, Sarcomatóide	31	15,9
Outros: Estratificado	16	8,2
Total	194	100,0

Quadro 5. - Distribuição dos Carcinomas Estudados pela Metodologia de Erlangen (Hermanek, Sigel e Chlepas) e Comparação com a Série destes Autores.

	Número de Casos	(%)	Grupo de Erlangen (%)
Grau 1	19	10,2	10
Grau 2	97	52,2	51
Grau 3	70	37,6	39
Total	186	100,0	100,0

Quadro 6. - Padrões dos Carcinomas Renais incluidos nos Graus 2 e 3.

Graus	Número de Casos	%
Grau 2		
Papilar	20	20,6
Oncocítico	13	13,4
Células granulosas sem campo	48	49,5
Estratificado	16	8,2
Grau 3		
Células granulosas com campo	39	55,7
Sarcomatóide	27	38,6
Anaplástico	4	5,7

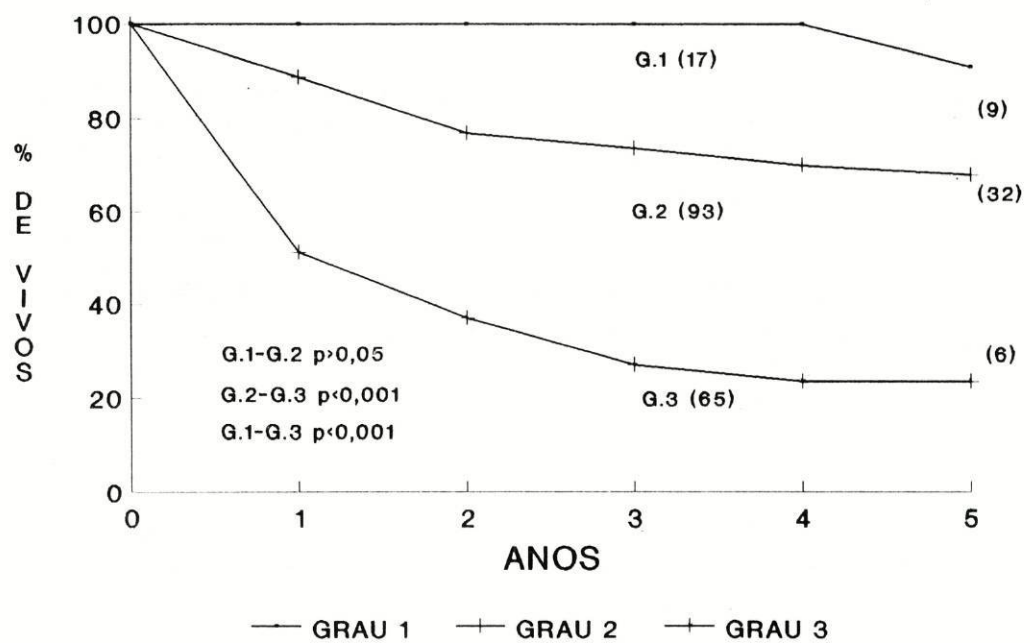


Fig. 22 - Curvas de sobrevivência por graus histológicos dos tumores (Erlangen) (Série B).

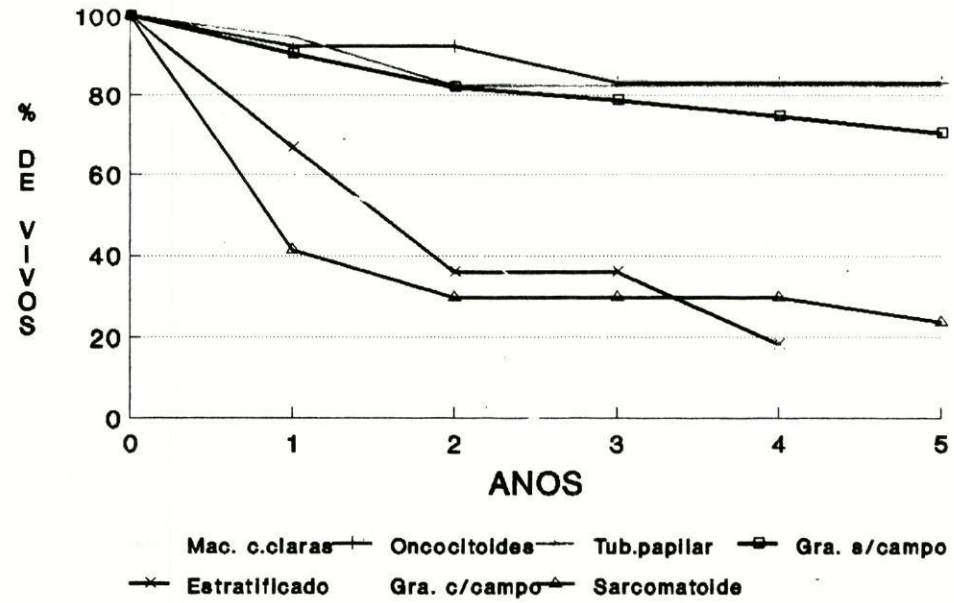


Fig. 23 - Curvas de sobrevivência por padrão dos tumores (Série B).

considerar apenas dois grupos, o primeiro constituido por tumores maciços de células claras, mistos com células granulosas sem campo, papilares e oncocitóides, e o segundo com tumores mistos com células granulosas com campo, sarcomatóides e estratificados, cujas curvas de sobrevivência são diferentes com elevado grau de significância (Fig. 26).

A fim de confirmar a importância do padrão tumoral como parâmetro de avaliação prognóstica, comparámos as curvas de sobrevivência de doentes com tumores de diferentes padrões, incluidos nestes dois grandes grupos, mas com estadio clínico semelhante e pouco avançado. Este estudo numa série de 22

doentes, sem metástases identificáveis na altura em que a nefrectomia foi efectuada (estadios 1 e 2 de Robson), mostrou que a sobrevivência era significativamente pior ($p<0.05$) quando o padrão do carcinoma era estratificado, sarcomatóide ou com células granulosas com campo do que nos carcinomas com outros tipos de padrão, incluidos nos graus 1 ou 2 da classificação de Erlangen (Fig. 27).

A classificação dos carcinomas pela dimensão (Fig. 28), e segundo o método de Petkovic [150], incluiu a maioria nos grupos B e C. As curvas de sobrevivência dos doentes tomando como referência este parâmetro não foram significativamente diferentes ($p>0.05$) quando comparadas entre si (Fig. 29), o

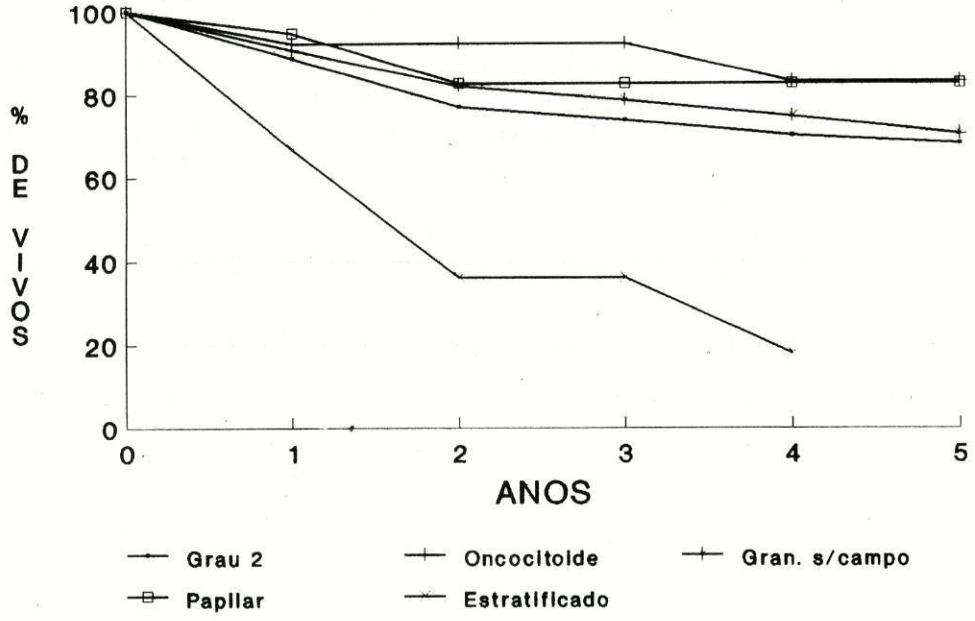


Fig. 24 - Curvas de sobrevivência por padrão dos tumores incluidos no grau 2 da classificação de Erlangen (Série B).

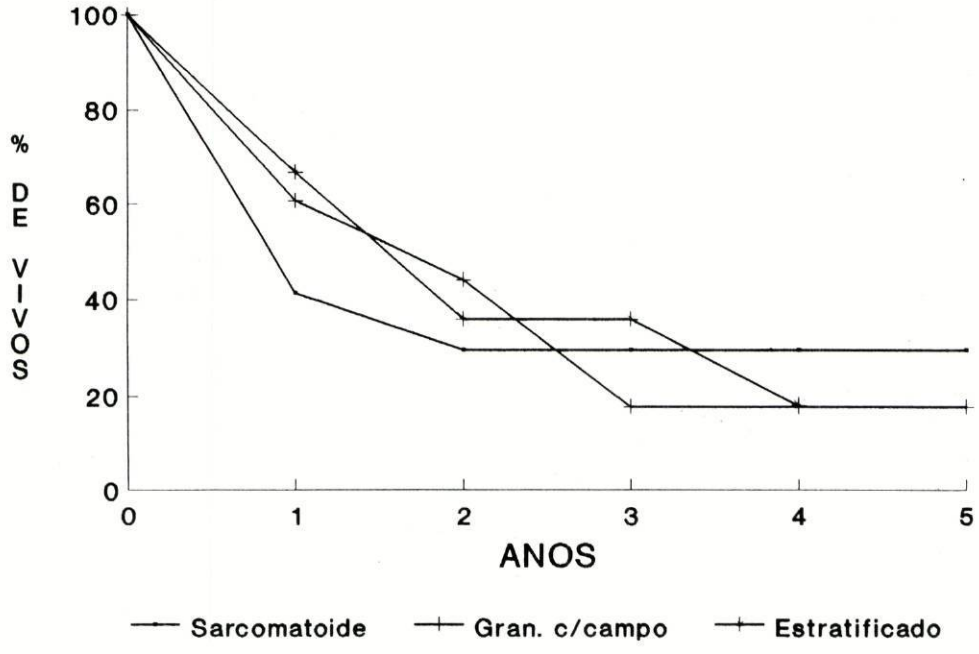


Fig. 25 - Curvas de sobrevivência por padrão dos tumores incluidos no grau 3 (Erlangen) e de padrão estratificado.

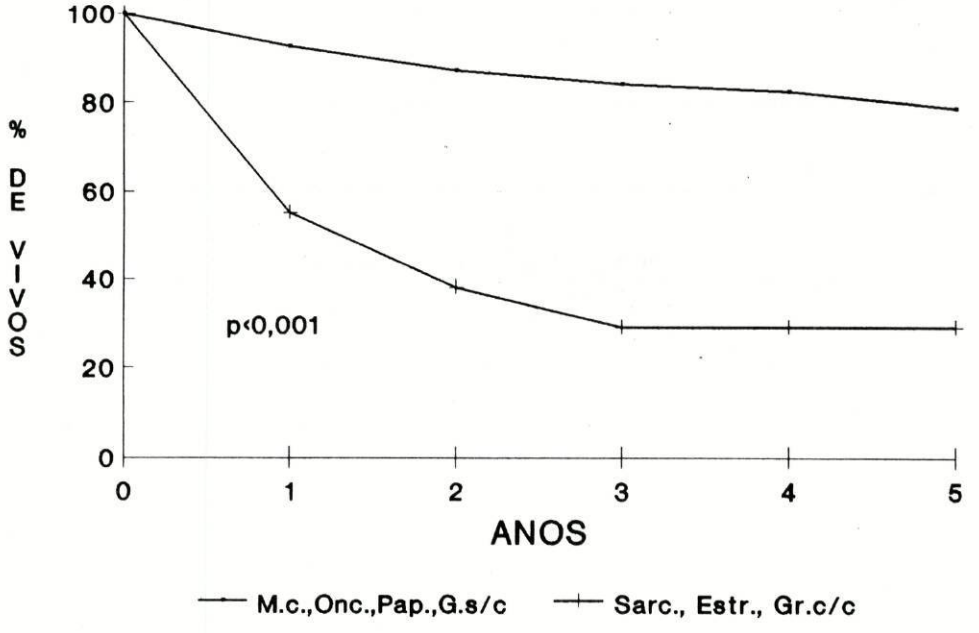


Fig. 26 - Curvas de sobrevivência dos doentes classificados em 2 grupos (grau histológico) (Série B).

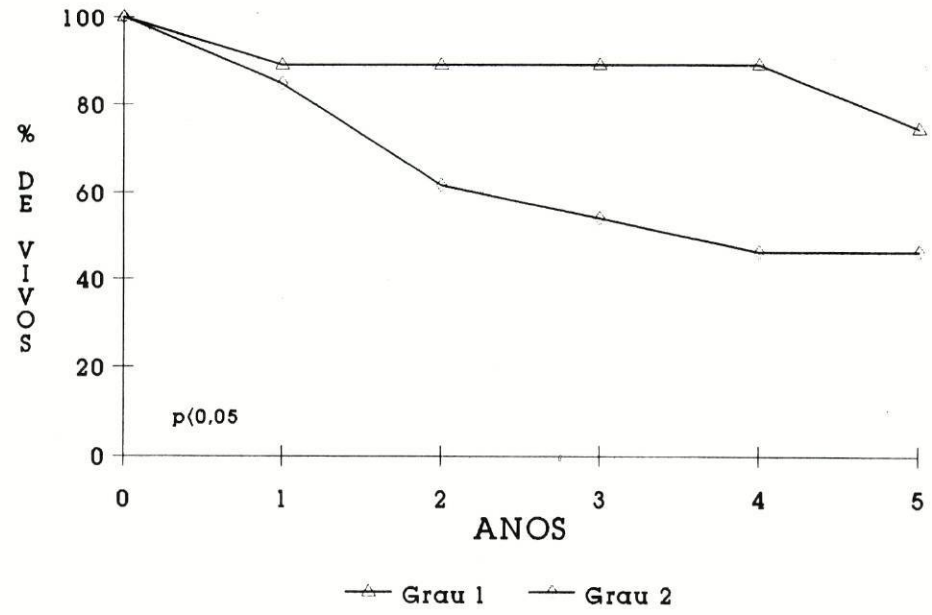


Fig. 27 - Curvas de sobrevivência de doentes (Série B) com tumores de grau 1 e 2 e com estadio semelhante (1 e 2 de Robson).

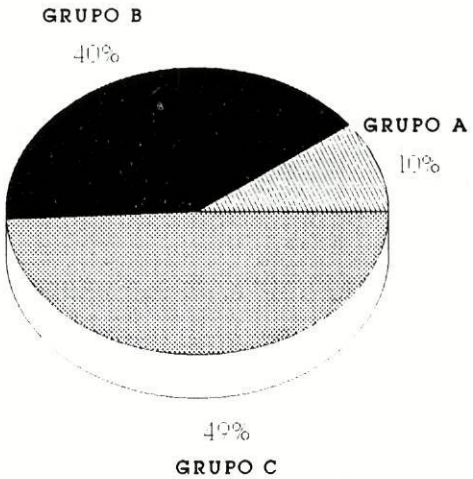


Fig. 28 - Distribuição dos carcinomas por dimensão (Série B).

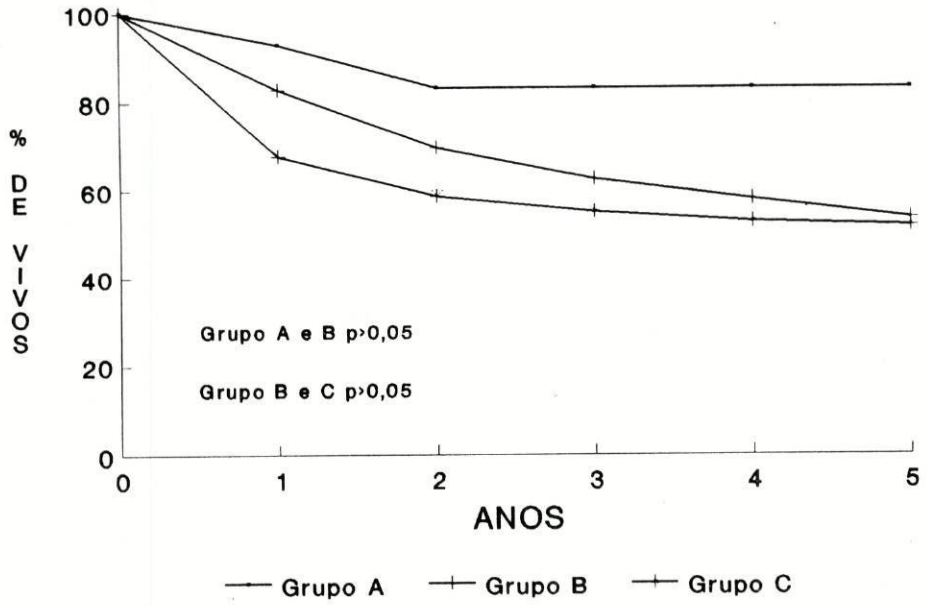


Fig. 29 - Curvas de sobrevivência e dimensão do tumor (Série B).

que nesta série mostra o menor significado do parâmetro dimensão quando comparado com o padrão na avaliação do comportamento biológico do tumor. Isto acontece mesmo entre os Grupos A e B e C, porque, nesta série o número de casos no Grupo A é pequeno. O estudo de correlação entre a dimensão e o padrão (Fig. 30) mostrou, por sua vez, que no grupo C há maior incidência de carcinomas de padrões sarcomatóide, oncocitóide, e de células granulosas com campo. Nos grupos B e C há distribuição equitativa de tumores com padrão papilar e células granulosas sem campo. Ainda no grupo B, há também elevado número de tumores com padrão maciço e células claras. A maior parte dos tumores com padrão

estratificado, de comportamento muito agressivo, pertenciam ao grupo B e não ao C, como seria de esperar. Usando o mesmo método de estudo comparativo destes dois parâmetros, dimensão

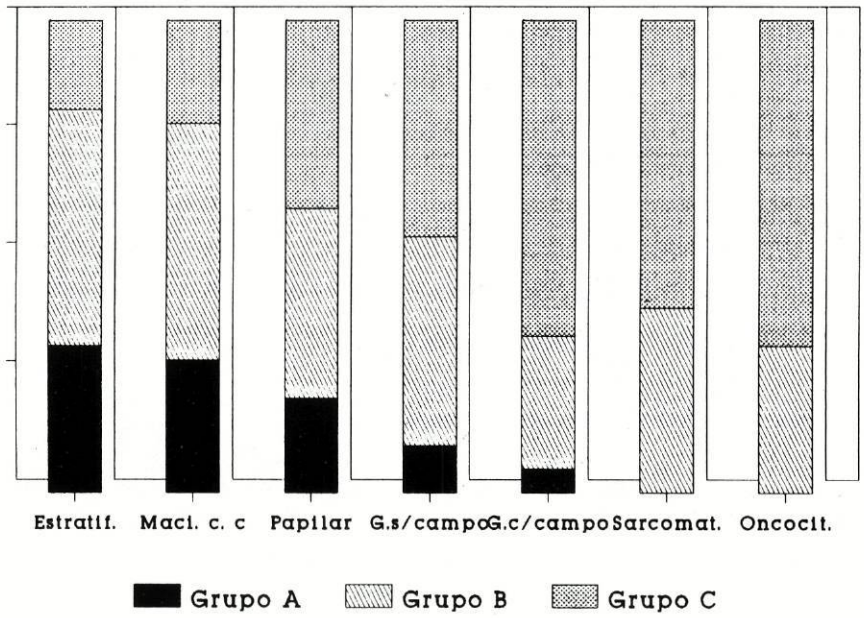


Fig. 30 - Distribuição dos tumores por padrão e dimensão (Série B).

e padrão, referido ao comportamento biológico, como fizemos em relação ao estadio e padrão, verificámos que, também aqui, o padrão tumoral se mostrou mais sensível como factor de prognóstico. De facto verificou-se numa série de 85 doentes com tumores do Grupo C, que o estudo das curvas de sobrevivência era significativamente diferente consoante os padrões tumorais, neste caso maciço de células claras, túbulo--papilar, oncocitóide, com células granulosas sem campo, ou

com células granulosas com campo, estratificado e sarcomatóide (Fig. 31).

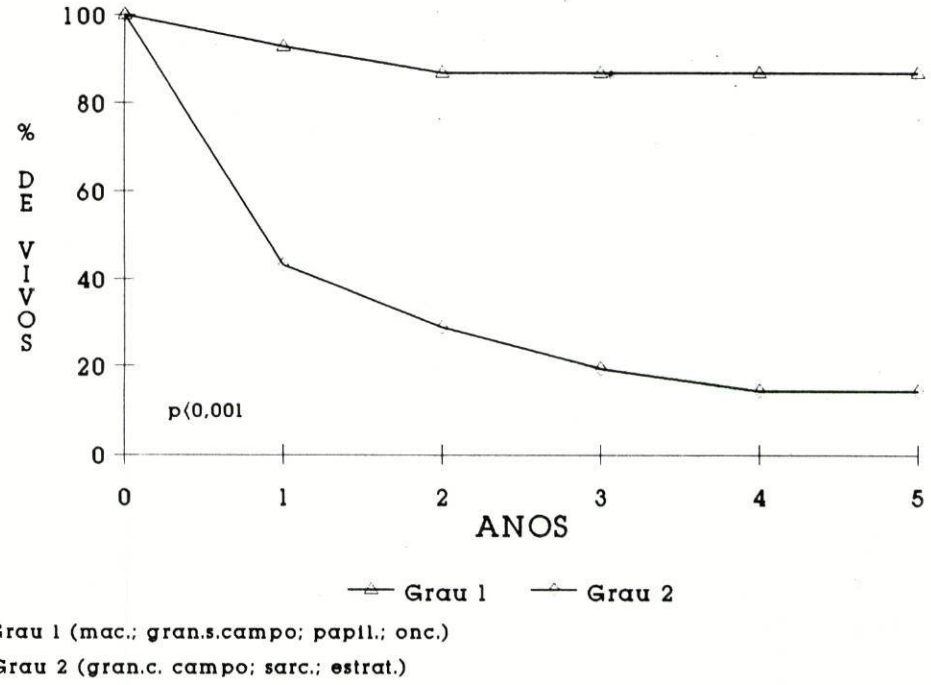


Fig. 31 - Curvas de sobrevivência de doentes (Série B) com tumores de diferentes padrões e do Grupo C.

O estudo da graduação citológica de acordo com as anomalias nucleares, mostrou (Fig. 32) que os carcinomas classificados no tipo I tinham, predominantemente, padrões incluidos no grau 1 e grau 2 utilizando o método de Erlangen

(carcinomas com padrão maciço e células claras, padrão papilar, padrão com células granulosas sem campos e de tipo oncocítico). Os carcinomas classificados no tipo II apresentavam, predominantemente, padrões próprios dos carcinomas incluidos no grau 3 (carcinomas com células granulosas com campo, anaplásticos e padrão sarcomatóide). Os carcinomas de padrão estratificado foram também, na maior parte dos casos, incluidos no tipo II. Globalmente, o estudo das curvas de sobrevivência dos doentes classificados de

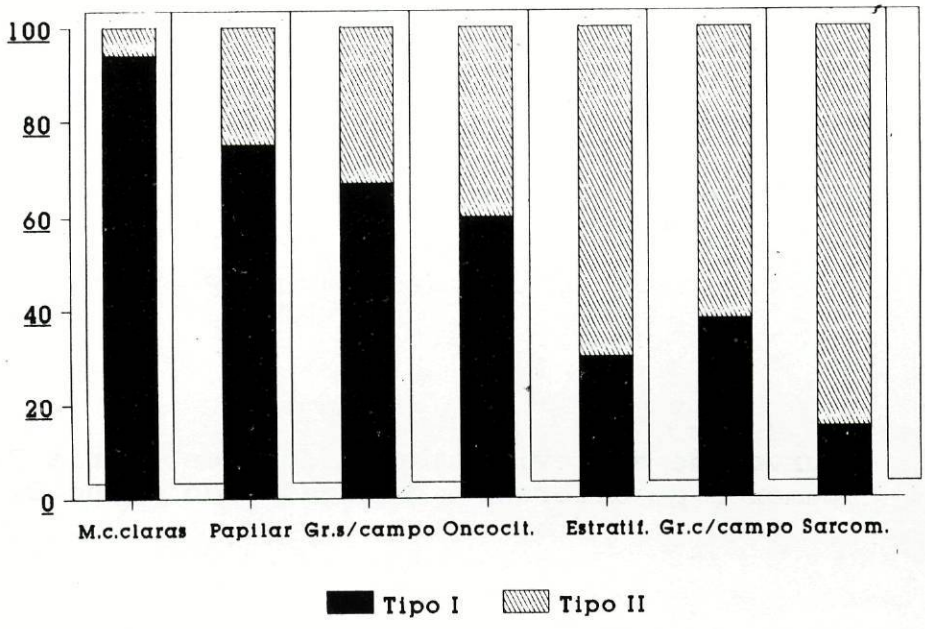


Fig. 32 - Correlação do padrão dos tumores com o tipo de anomalias nucleares (Série B).

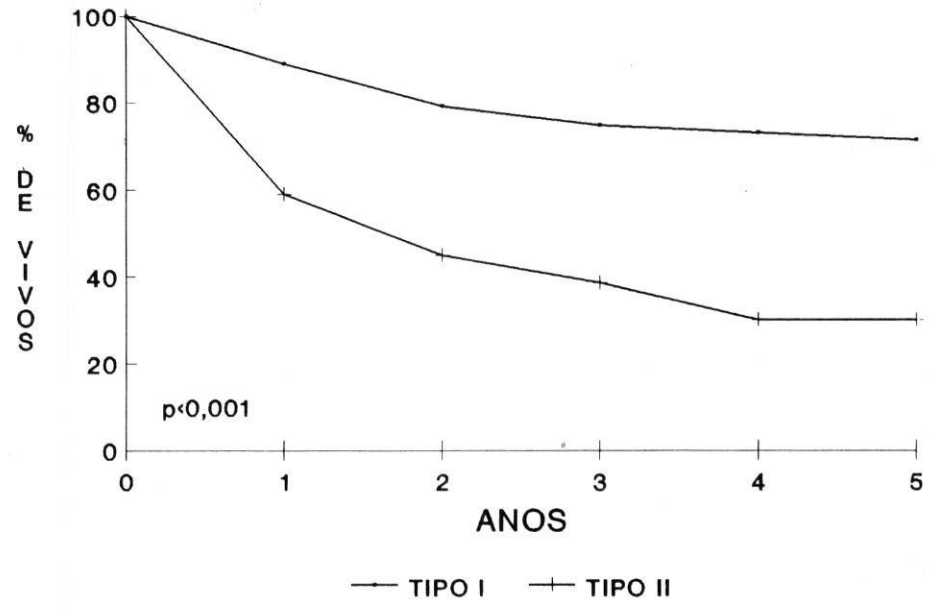


Fig. 33 - Curvas de sobrevivência e grau de anomalias nucleares (Série B).

acordo com a graduação nuclear mostrou diferenças estatisticamente significativas ($p<0,001$) (Fig.33).

B.1 - ESTUDO NECROPSICO DE INDIVIDUOS COM CARCINOMA RENAL

Os 6 casos, registados no ficheiro de autópsias do Laboratório de Anatomia Patológica do H. S. João, de indivíduos com carcinoma renal foram estudados segundo o protocolo previamente estabelecido (Quadro 7). Os dois carcinomas de padrão maciço e células claras (Obs. 667/65 e

1468/70), tinham dimensões relativamente reduzidas, não apresentavam metastização e a causa de morte dos doentes não pareceu estar relacionada com a neoplasia renal. O carcinoma de padrão maciço com células exclusivamente granulosas (Obs. 196/86), e de tipo C, metastizou nos gânglios linfáticos paraaórticos e mediastínicos, fígado e pulmões, reproduzindo nas metástases o mesmo padrão e tipo celular do tumor primitivo o que está de acordo comportamento habitual deste tipo de tumor. Dos carcinomas de padrão predominantemente anaplástico e sarcomatóide, um deles (Obs. 1611/71), a despeito da dimensão (tipo C), não tinha metastização nem parece ter sido causa de morte, uma vez que o cadáver, embora em caquexia, tinha lesões de tuberculose generalizada. Dos restantes, também de padrão predominantemente anaplástico e sarcomatóide, um (Obs. 1054/67), de grandes dimensões, invadia o tecido perirenal, veia suprarenal e metastizava nos pulmões, fígado, hipófise, timo, suprarenal e gânglios supraclaviculares, mediastínicos, paraaórticos, vértebras e músculos das goteiras vertebrais, o outro (Obs. 210/85), também de grandes dimensões, invadia a cápsula e o hilo e metastizava para gânglios aórticos e mediastínicos, pulmões, coração, suprarenais e tireóide. As metástases reproduziam a linha celular mais agressiva, ou seja, as células de tipo anaplástico e sarcomatóide, muito embora no tumor primitivo existissem áreas de padrão maciço e células claras. Em ambos

os casos a causa de morte foi, aparentemente, consequência da neoplasia.

Quadro 7 - Características do Carcinoma Renal em 6 Casos de Autópsia

Obs.	S	I	D	Padrão e tipo Citológico	Grau Nuclear	Esta-dio	Causa de Morte
667/65	M	70	A	Maç. cel. claras	I	1	Doença de Hodgkin
1054/67	F	51	B	Anapl./sarcom.	II	4	Carcinoma renal
1468/70	M	65	A	Maç. cél. claras	II	1	AVC
1611/71	M	66	C	Sarcomatóide	II	2	Caquexia tuberculosa
210/85	M	56	B	Anapl./sarcomat.	II	4	Carcinoma renal
196/86	F	61	C	Cél.gran.c.campo	II	4	Carcinoma renal

C - ESTUDO ANATOMOPATOLOGICO DO ADENOMA RENAL

C.1 - ADENOMAS EM 500 AUTOPSIAS MEDICO LEGAIS

Observaram-se tumores deste tipo em 20 cadáveres (Quadro A.6) ou seja em 4% dos indivíduos desta série, com idades compreendidas entre os 20 e os 90 anos. A maior frequência observou-se na sexta década de vida e a relação homem/mulher era de 19/1. Esta relação reflecte, certamente, a desproporção entre os sexos masculino e feminino na amostragem (3,6/1).

Os tumores, no total de 29, tinham cor amarelada ou esbranquiçada, eram bem limitados e com diâmetros compreendidos entre 0,1 cm. e 3 cm. Em 13 casos eram únicos e em 7 múltiplos. No sexo feminino só foi observado um adenoma, numa mulher de 96 anos. A distribuição dos tumores em função da dimensão (D) mostrou que 13 pertencem ao tipo A ($< 0,5$ cm.) e 7 ao tipo B ($\cdot$ 0,5 cm.).

O padrão foi em todos de tipo papilar ou túbulo-papilar com predomínio de células pequenas e basófilas. Dois adenomas tinham células maiores e citoplasma acidófilo de tipo oncocítico. Nesta série não se observou nenhum carcinoma.

Havia lesões de esclerose associada ao tumor em 10 casos (50%), sendo em 6 de tipo peritumoral (LOC) e em 4 de tipo difuso (DIF).

C.2 - ADENOMAS EM AUTOPSIAS HOSPITALARES

Observaram-se, nesta série, adenomas renais em 29 casos (Quadro A.7) ou seja, em 0,58% das autópsias. As idades dos indivíduos estavam comprendidas entre 1 e 84 anos, com a maior frequência na sétima década de vida. A relação homem-mulher foi de 8.3 / 1. A classificação em função da dimensão mostrou que 20 tumores pertenciam ao tipo A (<0,5 cm.) e 9 ao tipo B (· 0,5 cm.). Os tumores eram únicos em 22 casos e múltiplos em 7.

O padrão predominante foi túbulo-papilar com células basófilas, por vezes eosinófilas, nomeadamente nos tumores múltiplos que eram semelhantes entre si. Em 1 caso, o padrão era maciço de células claras e, em 2, túbulo-papilar com células claras e oncocíticas.

Havia lesões de esclerose associada em 21 casos (72,4%), sendo 6 localizada (LOC), 9 difusa (DIF), 2 difusa intensa (DIF=2) e 4 de tipo misto (DIF + LOC).

C.3 - ADENOMAS EM 16 RINS DE NEFRECTOMIA SEM CARCINOMA

Nesta série de 16 rins sem carcinoma (Quadro A.8), a maior incidência de adenomas observou-se na sexta década de vida, com relação homem-mulher de 1.3 / 1. Os tumores tinham características anatomicas idênticas aos

referidos nas séries anteriores, eram únicos em 12 casos e múltiplos em 4. Nestes casos o padrão dos vários tumores era do mesmo tipo. Sete pertenciam ao tipo A (<0.5 cm.) e 9 ao tipo B (· 0,5 cm.). O padrão era predominantemente túbulo-papilar com células pequenas e basófilas, mas em 4 casos observou-se padrão maciço de células claras, único ou associado a outro padrão. Em 1 caso o padrão era papilar, com células claras. Havia esclerose associada em 13 casos, sendo 2 localizada (LOC), 5 difusa (DIF), 3 difusa intensa (DIF=2) e 4 de tipo misto (DIF + LOC).

C.4 - ADENOMAS EM RINS COM CARCINOMA

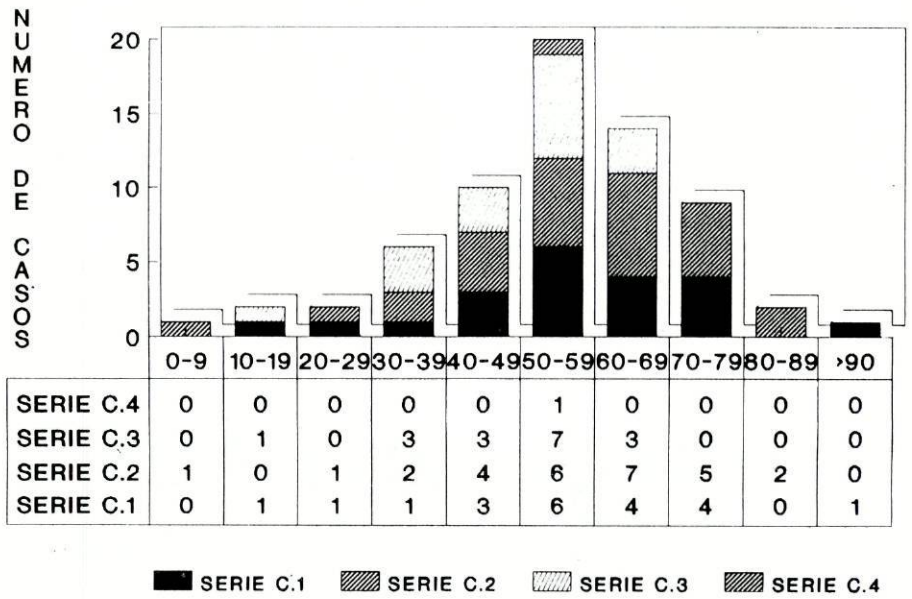
Neste estudo utilizámos a série B, constituida por 200 rins com carcinoma. Observou-se apenas um adenoma associado (0.5%), de tipo A (<0,5 cm.) e único, num indíviduo do sexo masculino de 56 anos. O padrão era papilar com células pequenas e basófilas. Não se encontraram lesões de esclerose associada.

RESULTADOS GLOBAIS DO ESTUDO DO ADENOMA RENAL

Globalmente, no material estudado (**Séries C.1, C.2, C.3 e B**) observamos 66 rins com adenomas, únicos em 48 casos (72,7%) e múltiplos em 18 (27,3%). A distribuição por idade (Fig. 34)

mostrou maior frequência na sexta década de vida e a relação homem-mulher foi de 4.9/1. Considerando a dimensão do adenoma maior, nos casos múltiplos, 42 eram de tipo A (63,6%) e 24 (36,4%) de tipo B.

O padrão e tipo citológico predominante foi o túbulo-papilar com células pequenas e basófilas (Figs. 35 e 36). Dos restantes padrões e tipos celulares destacamos o maciço com células claras (Fig. 37), e o papilar com células claras (Fig. 38). Os adenomas múltiplos mantinham o mesmo tipo histológico em todas as formações tumorais razao pela qual no Quadro 11 apresentamos o padrão e tipo celular dos adenomas únicos ou do representativo dos múltiplos.



	0-9	10-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-89	›90
SERIE C.4	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
SERIE C.3	0	1	0	3	3	7	3	0	0	0
SERIE C.2	1	0	1	2	4	6	7	5	2	0
SERIE C.1	0	1	1	1	3	6	4	4	0	1

Fig. 34 - Distribuição global dos adenomas (Séries C.1, C.2 e C.3) por idade.

Quadro 11. - Padrão e Tipo Citológico de Adenomas

Padrão	Número	%
Túbulo-papilar com células basófilas	48	80,0
Túbulo-papilar com células oncocíticas	3	5,0
Túbulo-papilar com células claras	4	6,7
Maciço com células claras	5	8,3
Total(*)	60	100,0

(*)6 não classificados por deficiente preservação do material.

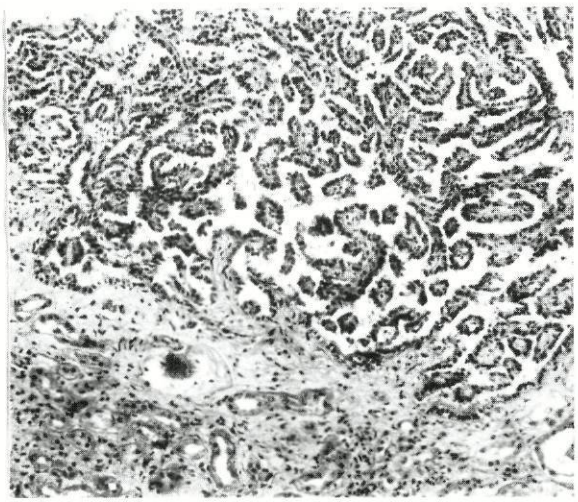


Fig. 35 - Adenoma de padrão tubulo-papilar com células basófilas

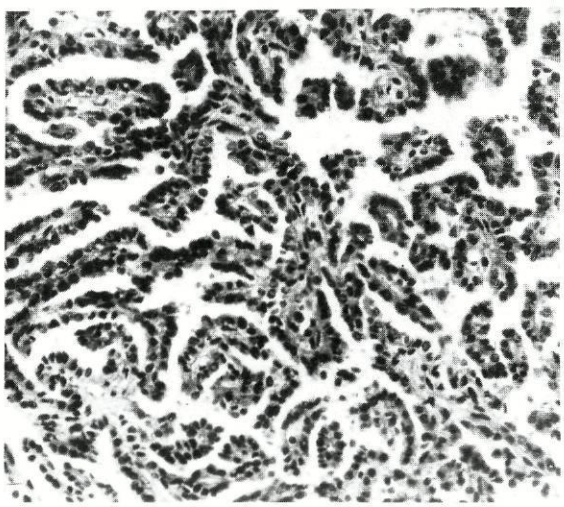


Fig. 36 - Idem, maior ampliação

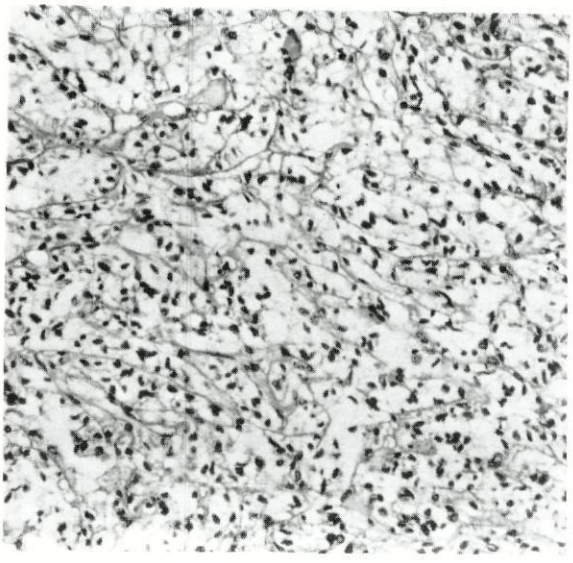


Fig. 37 - Adenoma com padrão maciço e células claras

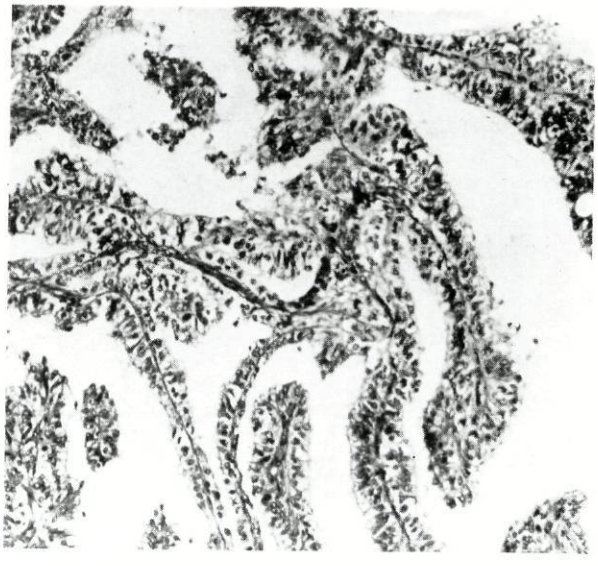


Fig. 38 - Adenoma de padrão papilar e células claras

A apreciação global da relação esclerose/adenoma mostrou que esta existia em 44 dos casos (66,7%). A esclerose era de tipo difuso (DIF) em 22 (33,3%), sendo moderada (DIF=1) em 17 (25,8%) e intensa (DIF=2) em 5 (7,6%). A esclerose exclusivamente peritumoral (LOC) observou-se em 14 casos (21,2%) e a esclerose difusa associada a peritumoral (DIF + LOC) em 8 casos (12,1%).

1 - Dimensão do adenoma e padrão histológico - O estudo das frequências observadas entre estas variáveis (Fig. 39) mostrou que 97% dos adenomas de tipo A (< 0,5 cm.) tem padrão túbulo-papilar com células basófilas ou oncocíticas. Os adenomas de tipo B (= ou > 0,5 cm.), pelo contrário, tem padrão maciço ou tubular de células claras na maioria dos casos (89%). Estas diferenças são estatisticamente significativas com elevado grau de confiança (p<0.003).

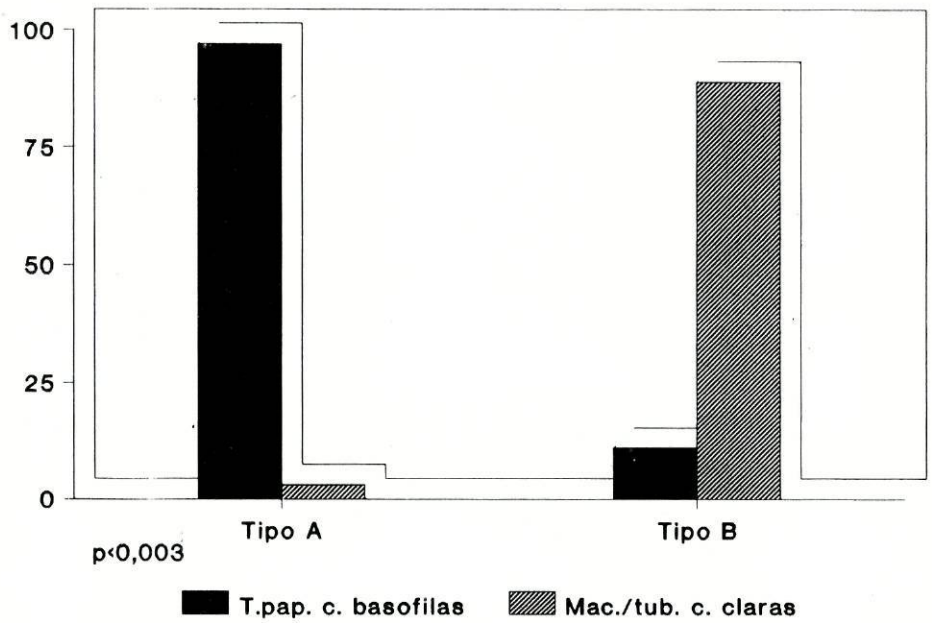


Fig. 39 - Adenoma renal. Correlação entre dimensão e padrão.

2 - Dimensão, padrão e número de adenomas - Se no modelo anterior introduzirmos a variável número (N) verificamos que os adenomas únicos de pequenas dimensões (Tipo A) apresentam, em 100% dos casos, padrão túbulo-papilar de células basófilas

ou oncocíticas enquanto os adenomas de maiores dimensões (Tipo B) quando únicos são todos de padrão maciço ou tubular, com células claras. Estas diferenças são estatisticamente significativas ($p<0,001$). Nos adenomas múltiplos não encontramos dependência estatisticamente significativa entre a dimensão e o padrão histológico ($p>0,05$).

3 - Esclerose, padrão, dimensão e número de adenomas- Foi feito o estudo comparativo da frequência da esclerose com os outros parâmetros enunciados considerando, inicialmente, 4 tipos de esclerose: esclerose localizada (DIF=0+LOC=1), esclerose difusa moderada (DIF=1+LOC=0), esclerose difusa intensa (DIF=2+LOC=0) e esclerose localizada associada a esclerose difusa (DIF=1+LOC=1). Utilizando este modelo verificámos:

1.- Correlação global estatisticamente significativa ($p<0,02$) entre a esclerose e o padrão, nomeadamente entre a esclerose difusa moderada e esclerose difusa intensa e o padrão túbulo-papilar e entre a esclerose localizada e o padrão maciço ou tubular com células claras (Fig.40).

2.- Correlação global estatisticamente significativa ($p<0,009$) entre a esclerose e a dimensão, nomeadamente entre a esclerose difusa moderada e intensa e os adenomas de tipo A e

a esclerose peritumoral e os adenomas de tipo B (Fig. 41).

3.- A frequência da associação entre os diferentes tipos de esclerose e o número de adenomas (únicos ou múltiplos), não foi significativa ($p>0,05$), quer se tenha considerado o estudo global ou isolado dos diversos parâmetros. Embora a observação da Figura 42 sugira associação entre a esclerose difusa intensa e adenomas múltiplos provavelmente o pequeno número de casos não permitiu que assumisse significado estatístico.

Se, em relação aos esquemas considerados anteriormente, associarmos os tipos de esclerose difusa moderada e difusa intensa num único parâmetro, esclerose difusa (DIF=1+LOC=0) observamos um aumento do significado estatístico na correlação global da esclerose difusa, peritumoral e associação das duas com o padrão e a dimensão. Obtivemos os seguintes resultados:

1. - A correlação global entre os tipos de esclerose e o padrão foi estatisticamente significativa agora com um valor de $p<0,005$ (Fig. 43) em relação ao de $p<0,02$ referido anteriormente. A relação dos adenomas de padrão túbulo-papilar e células basófilas ou oncocíticas com a esclerose foi a seguinte: 27,5% sem esclerose, 23,5% com esclerose peritumoral, 43,1% com esclerose difusa e em 5,9% com

esclerose difusa e peritumoral. Os adenomas de padrão maciço ou tubular com células claras não tinham esclerose associada em 11,1%, tinham esclerose peritumoral em 33,3%, esclerose difusa em 11,1% e esclerose difusa associada a peritumoral em 44,4%.

a - Se considerarmos, isoladamente, o parâmetro, esclerose difusa, mas sem discriminar as formas de esclerose difusa não associada ou associada a esclerose peritumoral, a correlação entre a presença deste tipo de esclerose e o padrão perde significado estatístico ($p>0,05$). Isto acontece porque, embora 83,3% dos adenomas de padrão túbulo-papilar com células basófilas ou oncócíticas tenham esclerose difusa associada, também 55,5% dos adenomas de padrão maciço ou tubular com células claras tem algum grau de esclerose difusa, não obstante na maior parte dos casos ser associada a esclerose peritumoral.

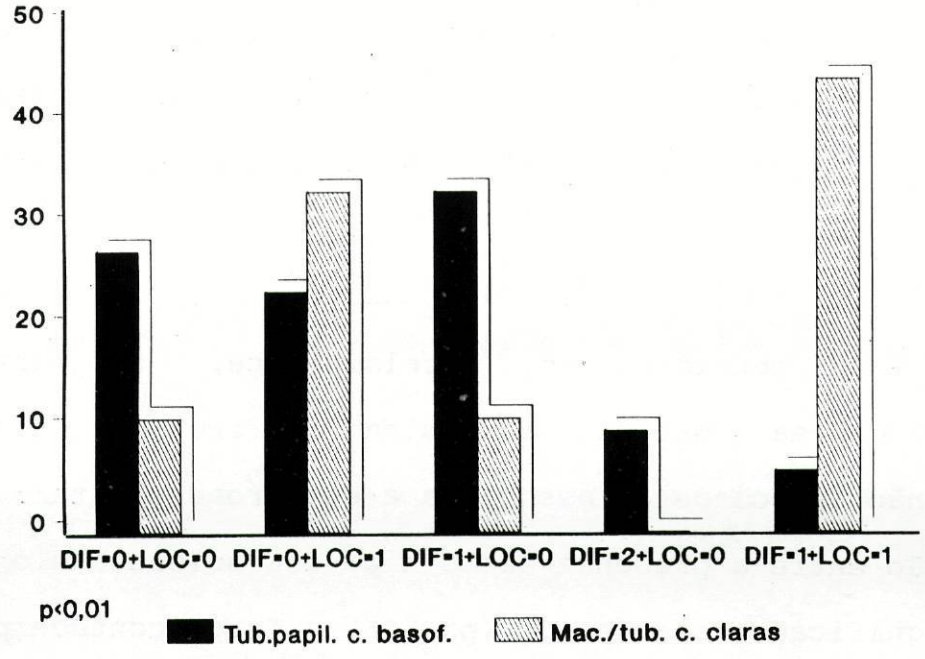


Fig. 40 - Adenoma renal. Correlação entre esclerose (4 tipos) e padrão.

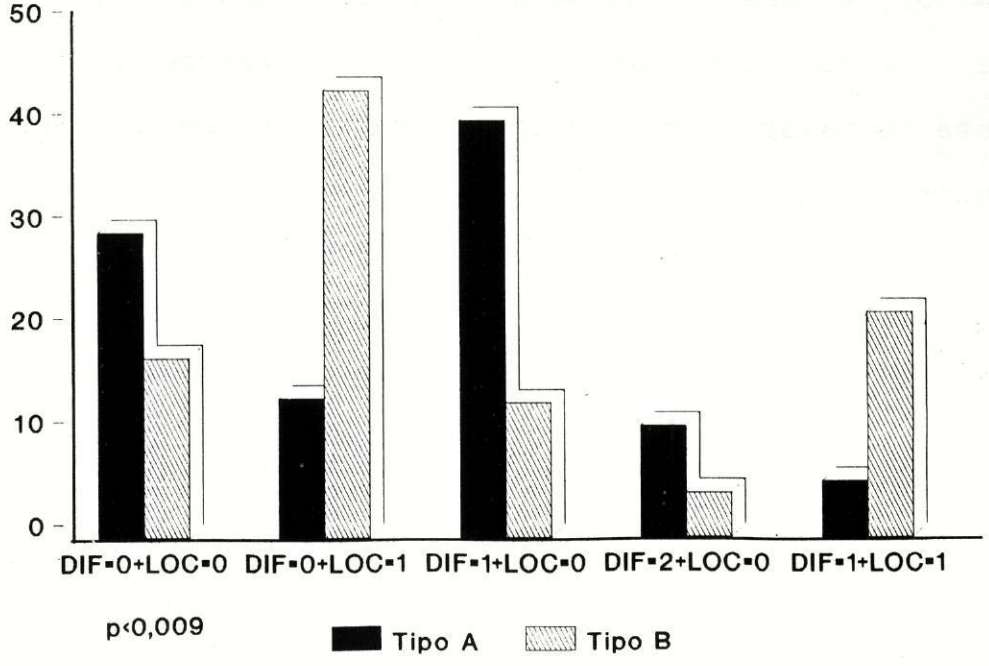


Fig. 41 - Adenoma renal. Correlação entre esclerose (4tipos) e dimensão.

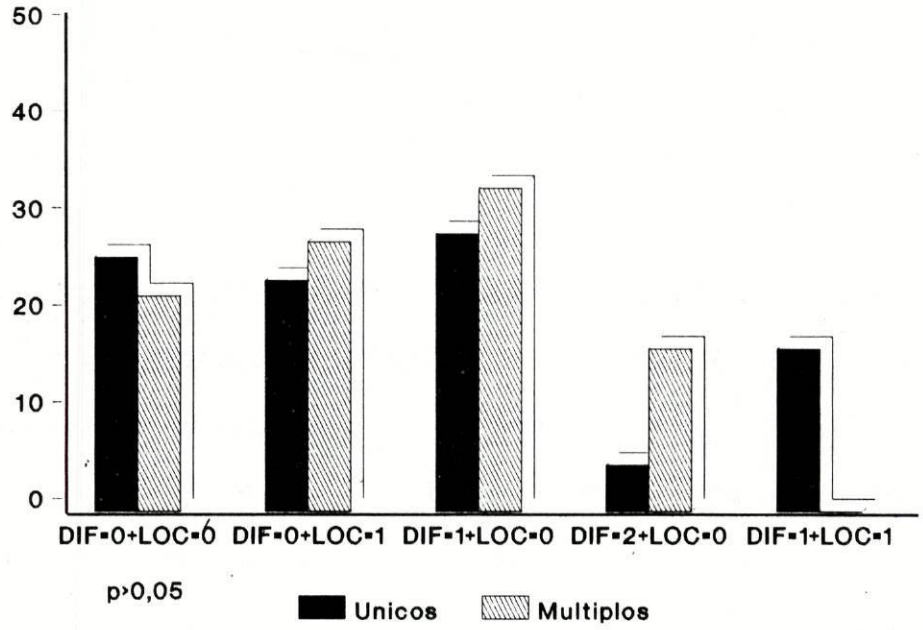


Fig. 42 - Adenoma renal. Correlação entre esclerose (4 tipos) e número.

b - Se considerarmos isoladamente a esclerose peritumoral observamos uma correlação significativa com o padrão maciço ou tubular com células claras ($p<0,02$). De facto só 5,3% dos adenomas são de padrão maciço ou tubular com células claras não tinham esclerose peritumoral.

2.- A correlação global entre os diversos tipos de esclerose e a dimensão (Fig. 44) do tumor foi significativa ($p<0,004$). Os adenomas de tipo A em 29,7% dos casos não tem esclerose associada, em 13,5% tem esclerose peritumoral e associam-se em 51,4% a esclerose difusa e em 5,4% a esclerose

peritumoral e difusa. Os adenomas de tipo B não estão associados a esclerose em 17,4%, em 43,5% tem esclerose peritumoral, e associam-se em 17,4% a esclerose difusa e em 21,7% a esclerose peritumoral e difusa.

a - Se considerarmos isoladamente o parâmetro esclerose difusa não observamos correlação significativa com a dimensão ($p>0,05$), uma vez que, à semelhança do que sucede na relação com o padrão, atrás referida, também aqui a esclerose difusa, embora associada a formas de esclerose peritumoral, aparece em número considerável (30%) de tumores de tipo B.

b - Se considerarmos isoladamente a presença de esclerose localizada a correlação com os adenomas de tipo B foi altamente significativa ($p<0,001$).

3.- A frequência da associação dos diversos tipos de esclerose com o número de adenomas (únicos ou múltiplos) não foi significativa ($p>0,05$), quer em estudo global (Fig. 45) quer como parâmetros isolados.

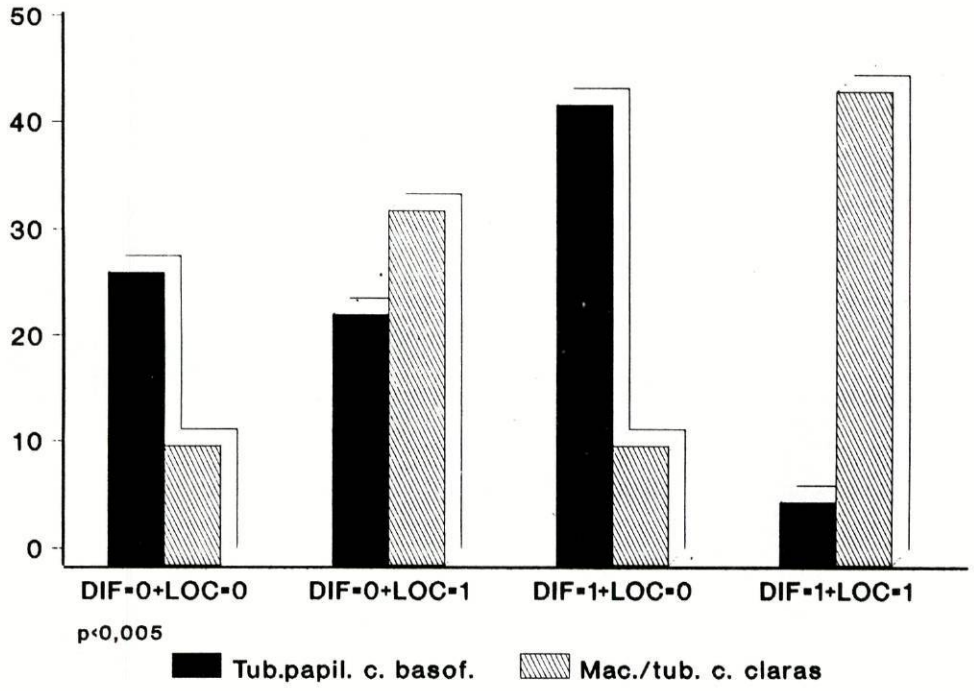


Fig. 43 - Adenoma renal. Correlação entre esclerose (3 tipos) e padrão

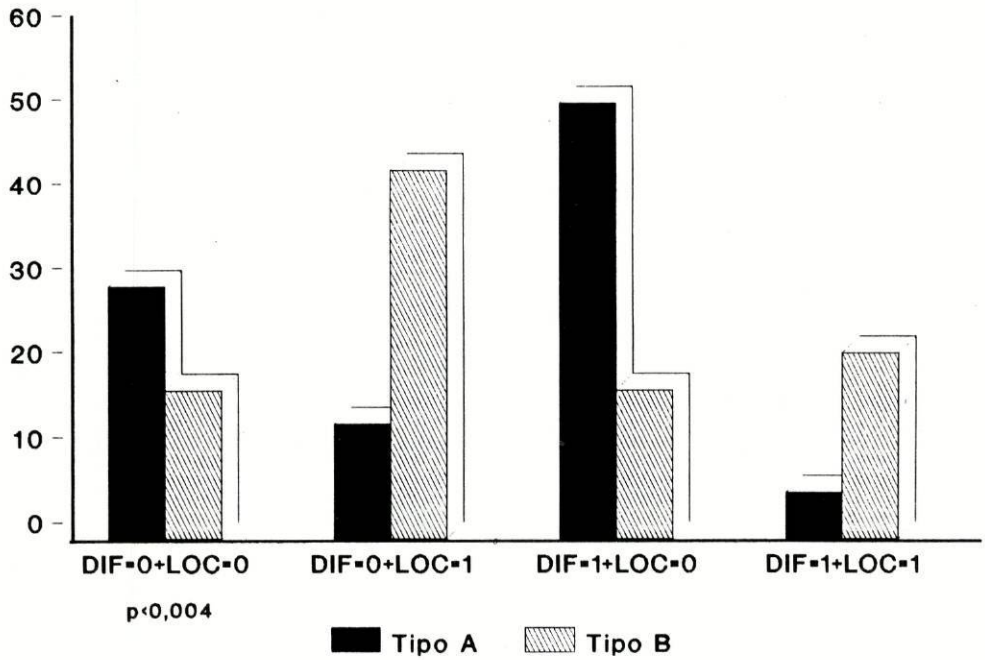


Fig. 44 - Adenoma renal. Correlação esclerose (3 tipos) e dimensão.

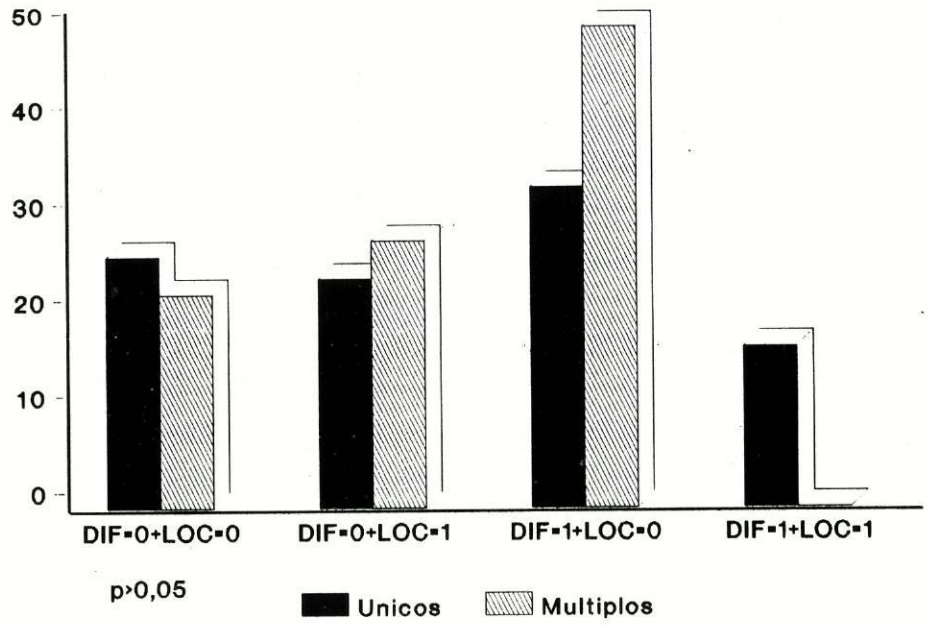


Fig. 45 - Adenoma renal. Correlação entre esclerose (3 tipos) e número de adenomas.

D - CANCERIZAÇÃO RENAL EXPERIMENTAL

Dos 34 animais utilizados no modelo experimental, perderam-se 13 por motivos vários. Nos 21 animais restantes, observou-se cancerização renal em 12 (57%) (Quadro 12). Os animais foram autopsiados entre os 7 e os 14 meses após o início da experiência. Os tumores, cujas dimensões variavam entre 0,2 e 1,5 cm., eram visiveis macroscopicamente em 11 animais, e parte faziam saliência na superfície do rim.

Os tumores tinham predominantemente padrão misto só se observando padrão único em 25% dos casos. Refiram-se os padrões maciço, tubular, glandular, fasciculado, sarcomatóide, anaplástico, paramalpighiano e papilar. Os tipos celulares foram de células granulosas, habitualmente pequenas e com relação citoplasma/nucleo relativamente pequena, células basófilas e células claras com relação citoplasma/nucleo relativamente maior. O grau de anomalias nucleares, com excepção de duas observações, foi sempre reduzido. Apenas observamos metastização em 3 casos e unicamente na cavidade peritoneal rrespondendo a tumores de maior dimensão, dois dos quais com padrões sarcomatóide e anaplástico e com anomalias nucleares de tipo II. Em todos os casos de metastização o padrão do tumor metastático era semelhante ao do tumor primitivo.

Em conclusão, do estudo do modelo experimental, infere-se que um único agente cancerígeno pode induzir tumores renais com vários padrões e diferentes tipos celulares, habitualmente associados. A capacidade de metastização foi reduzida. Todavia, nesta série, os tumores que evidenciaram comportamento biológico de malignidade, traduzido por metastização, foram exactamente os de maior dimensão, com padrão sarcomatóide ou anaplástico e com anomalias nucleares de tipo II.

Quadro 12. - Resultados Globais Obtidos no Modelo Experimental

Série	Tempo (dias)	D (cm.)	Padrão e Tipo Citológico	Grau Nuclear	Metas-tases
1	270	1,0	misto (glandular, maciço); céls. claras e granulosas.	I	-
2	237	0,2	único (maciço); predomínio de céls. granulosas.	I	-
"	245	0,3	misto (tubular, maciço e áreas fasciculadas); predomínio de céls. claras	I	-
"	263	1,2	misto (maciço, fasciculado e sarcomatóide); cél. claras	II	idêntico ao primitivo
"	276	1,5	misto (tubular, maciço e fasciculado); céls. claras e gran.	I	idêntico ao primitivo
"	287	0,4	único (maciço); céls. claras	I	-
"	294	1,4	misto (maciço, tubular glandular e anaplástico) céls. claras	II	idêntico ao primitivo
"	298	0,6	misto (maciço e fasciculado); céls. granulosas e claras nódulo glandular céls. basófilas	I	invasão directa dos tecidos vizinhos
"	307	0,4	misto (maciço, fasciculado e tipo paramalphiguiano); céls. granulosas	I	-
"	309	0,5	misto (maciço, fasciculado e papilar); céls. granulosas	I	-
"	312	0,2	único (fasciculado); céls. granulosas	I	-
"	345	0,8	misto (maciço e tubular); céls. basófilas	I	-

5. DISCUSSÃO

Orientámos o nosso trabalho no sentido de tentar esclarecer alguns dos muitos problemas, ainda em aberto, relativos ao carcinoma renal. Uma das questões referia-se, especificamente, ao diagnóstico e a esse propósito frisámos, na introdução, que havia dificuldades no diagnóstico precoce do carcinoma renal, quer por falta de quadro clínico significativo quer pelo erro frequente na interpretação de alguns sintomas ou sinais apresentados ou referidos pelos doentes.

O nosso estudo mostrou que o tempo de evolução, conhecida, da doença não altera significativamente o quadro clínico quando estabelecido e que foi semelhante ao registado pela maioria dos autores [30,33,34,35,38,40,123,128,135,143,166,170,172,175,189,190,191,192,193,] (Quadro A.9). Refira-se a alta frequência da tríade sintomática, observada na nossa série, quando comparada com estatísticas recentes de outros autores [33,38,40,170,175] mas que, mesmo assim, foi inferior ao valor de 25% obtido por Algaba [192]. À sua presença tem sido atribuido significado de diagnóstico tardio [76] o que se confirmou na nossa série pelos diâmetros médios observados nos carcinomas, palpáveis e não palpáveis, e pela distribuição dos tumores por grupos utilizando a classificação de Petkovic [150]. A elevada frequência de diagnósticos tardios, na nossa série, decorre

naturalmente do facto de se tratar de casuística referente a período de tempo muito longo, de 1948 até ao presente, e com uma parte importante dos tumores observada antes de 1980, data a partir da qual os métodos de diagnóstico se modificaram profundamente.

Na nossa série, ao contrário de alguns autores [128,129] não observamos aumento significativo na frequência dos sintomas não urológicos, o que esta de acordo com a literatura mais recente (Quadro A.9). A principal alteração no aspecto clínico referida na literatura diz respeito ao aumento de incidência do diagnóstico casual [128,129,133,134,135,136,137] e Konnack [128] ao rever o modo de apresentação dos tumores renais em 56 doentes tratados entre 1961-73, e em 46 doentes tratados entre 1980-84, verificou uma incidência de diagnóstico casual do carcinoma renal em 13% no primeiro grupo de doentes e de 48% no segundo. Este autor considerou que a diferenca se deve, fundamentalmente, à introdução na rotina do diagnóstico de meios mais aperfeicoados. Verificámos esta mesma tendência no nosso material, pois o estudo feito em 36 doentes tratados entre 1970-79 mostrou que a frequência do carcinoma renal como achado casual foi de 2.8%, enquanto num grupo de 65 doentes tratados entre 1980-87 esta mesma frequência foi de 13.8%, sendo o diâmetro médio dos tumores na altura do diagnóstico, respectivamente 11,5 e 9,4

cm. (194). No nosso estudo os tumores assintomáticos cujo diagnóstico é casual associam-se, de modo estatisticamente significativo, ao grupo de menores dimensões e de estadio mais baixo o que confirma os dados anteriormente referidos e a opinião dos autores que os consideram de melhor prognóstico (134,135).

Observamos correlação estatisticamente significativa entre a frequência dos sintomas e sinais e os diversos estadios. Contudo, quando considerados isoladamente, os sintomas e sinais estudados não tem valor prognóstico. O mesmo se verificou no estudo da correlação entre a frequência dos sintomas e sinais e os padrões dos diversos tumores, correlação essa que foi considerada sem significado estatístico. No sentido estritamente diagnóstico é de salientar, todavia, o valor da hematúria, porquanto foi o sintoma mais frequente nomeadamente nos carcinomas de dimensões mais reduzidas e nos carcinomas de estadio 1.

A frequência da dor assume também, em termos semiológicos, grande importância, mesmo nos tumores de pequenas dimensões e em estadios pouco avançados.

Em resumo, a inexistência de quadro clínico significativo constitui um factor, não necessariamente seguro, de melhor prognóstico, enquanto a presença de sintomatologia implica

pior prognóstico; exceptuando a dimensão do tumor, não observamos sintomas ou sinais valorizáveis, como parâmetros clínicos, de avaliação no comportamento biológico do carcinoma renal. Daí a necessidade de procurar outros parâmetros para essa avaliação.

O exame subsidiário que, na nossa série, foi mais eficaz no diagnóstico casual, em princípio precoce, foi a ecografia, ao contrário do referido por outros autores (133,135,136) que consideraram a urografia intra-venosa mais útil para este fim. Pensámos que a rápida difusão que a ecografia teve, mercê das inegáveis vantagens que oferece, justifica os nossos resultados. Há contudo, que observar um certo rigor na utilização deste método, que deve incluir obrigatoriamente o cuidadoso exame das locas renais, para evitar as variações de frequência de resultados encontradas por Artibani (137) nas séries de ecografias feita em doentes com sintomatologia aparentemente do foro urológico ou não. Embora, a nosso ver, não sejam séries comparáveis, aquele autor referiu nos primeiros, percentagem muito superior de diagnóstico casual de carcinoma renal.

O diagnóstico precoce do tumor renal trouxe novas perspectivas terapêuticas que permitiram o desenvolvimento de estratégias cirurgicas mais conservadoras, constituindo

alternativas à clássica cirurgia radical. A enucleação do tumor e a nefrectomia parcial tem-se mostrado promissoras [195,196,197,198,199,200,201,202] apesar dos riscos inerentes [183,195,197,201], e de resultados como os de NovicK e Straffon [200] que, em 23 doentes submetidos a nefrectomia parcial por carcinoma renal, apresentaram uma taxa de recorrência local de 13% com um "follow-up" médio superior a 5 anos. Parece-nos que a avaliação previa das características anatómicas do tumor será factor importante na decisão a tomar sobre a atitude terapêutica.

Outro aspecto relacionado com o diagnóstico precoce do carcinoma renal diz respeito ao achado casual de pequenos nódulos tumorais renais. O nosso estudo, na série de 500 necrópsias (Série C.1), confirmou os resultados obtidos por outros investigadores [59,203] segundo os quais se verifica uma incidência destes nódulos relativamente elevada, o que implica, como referimos na introdução, a necessidade da sua identificação e caracterização, nomeadamente quando de natureza epitelial, como carcinoma ou adenoma de alto risco. Trata-se de questão que abordaremos adiante, mas cujas implicações clinicas são importantes.

Dado que, como frisámos, a expressão clínica do carcinoma renal é relativamente pobre, ou mesmo ausente e insusceptível

de valorização numa perspectiva de avaliação prognóstica, é nas características anatómicas do tumor ou no estadio clínico da doença que aquela avaliação terá de ser feita. Deixamos também claro que embora o estadiamento, nomeadamente quando se recorre a dados minuciosos de caracterização do tumor, seja reconhecido como excelente para aquele fim, a verdade é que, em muitos casos, não é exequível. Daí que as características anatomopatológicas do tumor assumam a importância referida. Dos parâmetros morfológicos reavaliamos, em termos de valor prognóstico, o padrão e o tipo celular, grau de anomalias citológicas e a dimensão da neoplasia. Os resultados obtidos merecem alguma reflexão sobre o seu valor relativo.

As curvas de sobrevivência, aos 5 anos, dos doentes com carcinoma renal de padrões oncocítico, papilar e com células granulosas sem campo não são significativamente diferentes da curva de sobrevivência obtida para os doentes com carcinoma de padrão maciço e células claras, o que sugere existirem, fundamentalmente, pelo menos até aos 5 anos, dois tipos de comportamento biológico nos carcinomas renais, a que correspondem dois grupos de padrões e tipos celulares. Um dos grupos é constituido pelos padrões maciço de células claras, oncocitóide, papilar e misto com células granulosas sem campo e o outro pelos carcinomas com células granulosas com campo e de padrões sarco-

matóide, estratificado e anaplástico. A diferenca de comportamento biológico destes dois grupos de tumores, traduzido nas curvas de sobrevivência dos doentes é estatisticamente significativa com uma boa margem de seguranca ($p< 0.001$). Pelo contrário, a avaliação do comportamento biológico da neoplasia em função da dimensão, igualmente pelas curvas de sobrevivência dos doentes, não mostrou diferenças estatisticamente significativas entre os diversos grupos de tumores classificados segundo o critério de Petkovic [150], excepto entre os Grupos A e Grupos B e C da Série A (Fig. 19). Nos doentes da Série B as curvas de sobrevivência não mostraram diferenças significativas entre quaiquer dos Grupos, talvez pelo número relativamente reduzido de casos do grupo A.

Também o estudo das curvas de sobrevivência dos doentes com carcinomas de grandes dimensões (Grupo C), mas com padrões diferentes mostrou que tumores com dimensões semelhantes tiveram comportamento biológico diferente consoante o padrão e tipo citológico o que, em nossa opinião, mostra serem estes parâmetros mais rigorosos em termos de avaliação do comportamento biológico previsível do tumor. Este ponto de vista é apoiado, de resto, pelo estudo da relação padrão/dimensão do tumor cujos resultados mostram que nem sempre os tumores de comportamento mais agressivo, a avaliar pelo padrão, são os maiores ou vice-versa.

Dissemos na introdução que o valor relativo dos factores de avaliação do prognóstico é controverso e que a maioria dos investigadores aceita o estadiamento como o melhor método. Sem por em questão o valor indiscutível deste método observamos todavia que em situações de estadio semelhante, a evolução clínica foi variável consoante o padrão e tipo celular do tumor. Assim, no grupo de 22 doentes (Série B) com carcinomas nos estadios 1 ou 2 de Robson, isto é, aparentemente sem metástases, as curvas de sobrevivência foram significativamente diferentes, consoante os dois grandes grupos de doentes, em termos de padrão tumoral, atrás referidos. Também no grupo de 103 doentes (Série A), em que estudámos as curvas de sobrevivência dos classificados no estadio 4 verificámos a existência de dois grupos com comportamento diferente, embora estas diferenças não fossem estatisticamente significativas, provavelmente pelo número relativamente reduzido de casos; um constituido pelos doentes com carcinomas de padrão oncocitóide, papilar e de células granulosas sem campo, o outro com carcinomas de padrões sarcomatóide, estratificado e de células granulosas com campo e de evolução muito mais rápida e grave. Estes dados apontam, de modo claro, para o valor do padrão e tipo celular do tumor como parâmetro de avaliação prognóstica em relação ao estadio, em apoio do referido por vários investigadores [36,39,156,177].

Outro parâmetro morfológico que estudámos foi o grau de

anomalias nucleares das células tumorais. Como referimos, a nossa classificação apenas em dois tipos teve como objectivo evitar as dificuldades encontradas na classificação das formas intermédias, tal como observou Fuhrman [174]. As curvas de sobrevivência dos doentes tendo em conta este parâmetro foram sobreponíveis às dos doentes com carcinomas classificados nos dois grandes grupos de padrões a que anteriormente no referimos, o que demonstra não ser este método, globalmente, superior como meio de caracterização do tumor. Acrescentamos que, em casos isolados, pode ser difícil de aplicar porque, como se sabe, alguns tipos de tumor podem ter anomalias nucleares e comportamento biológico benigno, como, por exemplo, acontece com os oncocitomas [204,205,206,207]. Pensamos que a maior utilidade deste método reside na subclassificação de tumores com o mesmo padrão e tipo celular.

Em conclusão, os nossos resultados confirmaram o valor prognóstico do padrão e tipo celular no carcinoma renal, referido por outros autores [36,39,156,177] e demonstram mesmo maior rigor em relação a outros parâmetros estudados, como a dimensão, anomalias nucleares, e até, em certos casos, o estadiamento. Em termos biológicos parece possível atribuir significado importante a estes diferentes padrões tumorais que mais não são do que, entre outras, diferentes formas de expressão do programa das linhas celulares neoplási-

cas. Os padrões bem diferenciados e únicos parecem representar uma estirpe dotada de genoma mais estável, mas são frequentes os tumores com padrões mistos, provavelmente em relação com diferenciação variável na qual poderão estar implicadas varias substâncias cancerígenas ou unicamente promotoras e até a própria reacção do hospedeiro. Os carcinomas indiferenciados, como os sarcomatóides e anaplásicos, sugerem selecção de uma linha celular neoplásica mais agressiva e dotada de maior actividade proliferativa e invasora.

Os casos de autópsia permitiram-nos estudar alguns aspectos relativos à história natural deste tumor. Embora o número de casos estudados seja pequeno merecem que nos detenhamos um pouco sobre alguns aspectos significativos, tais como características do tumor primitivo, das metástases e da extensão da doença.

Os tumores de evolução menos avançada e que não constituiram, aparentemente, causa de morte apresentavam padrão e tipo celular menos agressivo segundo os critérios anteriormente referidos. Pelo contrário, os tumores de evolução mais avançada e que foram causa de morte, tinham padrão e tipo celular de maior agressividade. Nas metástases observamos padrões e tipos celulares correspondentes ao tumor primitivo ou, nos casos em que neste coexistiam mais do que um padrão ou

tipo celular, a metástase reproduzia o padrão e tipo citológico considerado indicador de maior agressividade. Estes dados reforçam o que dissemos anteriormente e permitem admitir que a história natural do carcinoma renal sendo expressão do seu programa genético, depende da selecção de clones tumorais cujo fenótipo se relaciona com o próprio comportamento biológico.

Referimo-nos, na introdução, às dificuldades de interpretação etiológica do carcinoma renal humano e elaboramos uma longa lista de substâncias capazes de induzirem, experimentalmente, lesões tumorais cujos padrões e tipos celulares pareciam evidenciar uma certa relação com o agente cancerígeno indutor, só raramente se observando padrões heterogéneos, ao contrário do que acontece no homem.

Experimentalmente, utilizando o dietilstilbestrol como agente cancerígeno, obtivemos tumores com padrão único, de vários tipos, e tumores com padrão misto de aspecto heterogéneo o que permite afirmar que um único agente cancerígeno pode dar origem a tumores com vários tipos histológicos.

Se fosse legítimo extrapolar os resultados da experimentação animal para o que se passa no homem, poderiamos admitir que o carcinoma renal humano independentemente do padrão e tipo celular e comportamento biológico pudesse resultar da

acção de um mesmo agente cancerígeno e rejeitar a hipótese segundo a qual a heterogeneidade habitual dos padrões do carcinoma renal resultasse da accão de diferentes agentes cancerígenos.

Face aos resultados obtidos pensamos que o aspecto mais heterogéneo dos carcinomas renais humanos, relativamente aos tumores observados no hamster, se poderia atribuir à selecção e evolução dos diversos clones celulares do carcinoma. Ultimamente, a nível experimental, tem sido verificado o papel promotor de várias substâncias no desenvolvimento dos tumores renais induzidos pela dietilnitrosamina [209,210,211], sendo possível que estas substâncias tenham acção relevante como factores capazes de intervir nos mecanismos de expressão do fenótipo celular tumoral [208].

Sem repetir as considerações feitas anteriormente lembramos de novo, a propósito da patogenia do carcinoma renal, que a eventual relação entre adenoma e carcinoma tem constituido, desde sempre, uma questão controversa para a qual não se encontrou ainda solução inteiramente aceitável.

No nosso estudo observamos, nestes tumores epiteliais renais de pequenas dimensões (adenomas), predomínio do padrão túbulo-papilar e de células granulosas pequenas e basófilas. Numa percentagem pequena, eram de maior dimensão, e por vezes, tinham padrão maciço ou tubular com células maiores e claras (15%), padrão e células semelhantes às

observadas em parte dos carcinomas. Isto sugere eventual relação patogénica entre o adenoma e o carcinoma, pelo menos em parte, mais precisamente quando se trata de adenomas de padrão maciço e células claras ou nos adenomas em que um destes elementos estruturais seja componente importante. Uma das nossas observações (Obs. 90) é exemplo claro desta possível relação; tratava-se de um tumor de 2,5 cm. com áreas de padrão maciço e com células claras (Fig. 37) que metastizou na coluna vertebral, exibindo a metástase padrão maciço e células claras. Numa outra observação (Obs.336) o tumor com pouco mais de 3 cm. de diâmetro e de padrão maciço com células claras mostrava, ainda, áreas residuais de padrão tubular (Fig. 46).

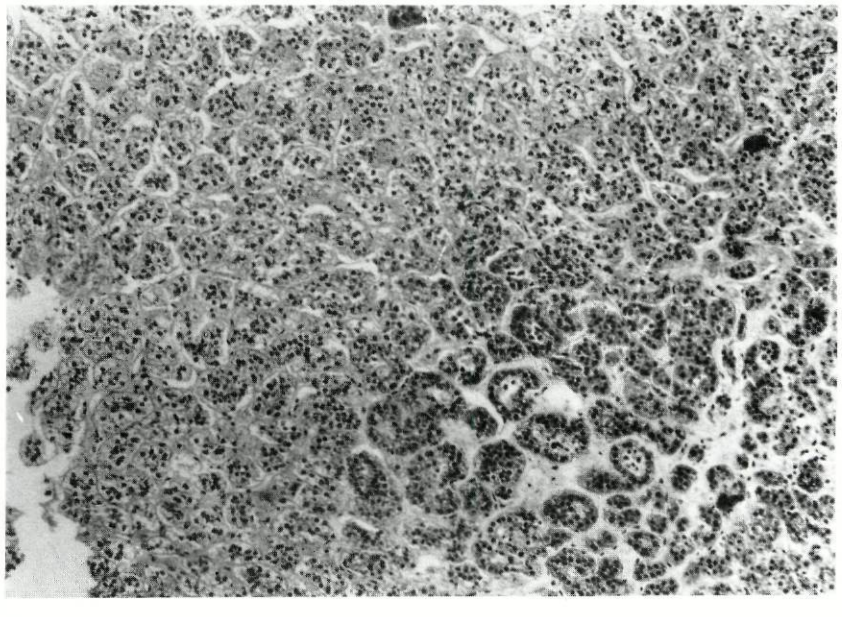


Fig. 46 - Carcinoma renal com padrão maciço e células claras com áreas residuais de padrão tubular.

O facto de só termos observado um adenoma de estrutura túbulo-papilar e com células basófilas na série de 200 rins com carcinoma (**Série B.1**) faria supor, em princípio, não haver relação patogénica significativa entre as duas entidades; esta relação, a existir, seria com adenomas de outro tipo, nomeadamente únicos que evoluindo para carcinoma deixariam de ser identificáveis. À entidade adenoma renal corresponderiam então lesões com patogénese e comportamento biológico diversos, ponto de vista de algum modo apoiado no estudo da relação patogénica da esclerose com o adenoma.

Este estudo mostrou, fundamentalmente, dois tipos de esclerose, peritumoral e difusa: a primeira, habitualmente associada a tumores de maiores dimensões e muitas vezes únicos, parece ser secundária ao crescimento do próprio tumor e destituida de qualquer papel etiológico. Já com a esclerose difusa a questão é mais complexa. De facto tem sido referido na literatura [59,60] a eventual relação patogénica esclerose - adenoma, mas enquanto para uns, baseados em trabalhos experimentais, esta relação não passa de um epifenómeno [2], para outros existe uma correlação estatística significativa, independentemente da idade [61]. No nosso estudo global dos diversos parâmetros, ausência de esclerose, esclerose difusa, esclerose peritumoral, esclerose difusa associada a peritumoral, padrão, dimensão e número de adenomas, verificamos que a esclerose difusa apresenta correlação significativa com os

pequenos adenomas de padrão túbulo-papilar e células basófilas ou oncocíticas. Ainda que a esclerose difusa, quando estudada isoladamente, perdesse valor em termos de correlação significativa com este tipo de adenomas, este facto não parece invalidar tal relação, pois isto provavelmente aconteceu porque a esclerose difusa também foi observada em número relativamente elevado de adenomas de padrão maciço ou tubular com células claras, embora associado à esclerose peritumoral.

Este resultado sugere uma eventual relação patogénica entre a esclerose e o adenoma, mas ao contrário de Budin e McDonnel [61] apenas com os adenomas de pequenas dimensões, muitas vezes múltiplos, predominantemente de estrutura papilar ou túbulo-papilar e com células basófilas. Os adenomas de padrão maciço ou tubular com células claras, mesmo quando se associam a outros padrões, tendem a ser tumores únicos, de maiores dimensões e com esclerose peritumoral, muito provavelmente secundária ao próprio tumor.

Estes factos sugerem que os adenomas de padrão maciço ou tubular com células claras (critério de Bell), podem ser verdadeiros precursores morfológicos do carcinoma renal. De resto a percentagem dos adenomas com este tipo de padrão foi na nossa série (15%) quase coincidente com os 14,4% de adenomas que, segundo Murphy e Mostofi [212], são potencialmente malignos. Daqui decorre a enorme importância, que assume, na prática clínica, o diagnóstico precoce destes

pequenos nódulos corticais, a sua caracterização rigorosa e a sua exérese como meio de prevenção, pelo menos parcial, do carcinoma do rim.

6. RESUMO E CONCLUSÕES

O carcinoma renal é relativamente raro e subsistem, ainda hoje, dúvidas relativas aos factores de risco, agentes etiopatogénicos, histogénese, relação patogénica com o adenoma, mecanismos de desenvolvimento neoplástico e valor relativo dos diversos parâmetros de avaliação prognóstica.

Com o objectivo de analisar algumas destas questões, estudamos aspectos clínicos, tais como tipos e incidência dos sintomas e sinais mais frequentes, as características anatomopatológicas dos tumores e a relação destes últimos com a expressão clínica e comportamento biológico.

O estudo dos carcinomas renais foi feito em 290 doentes, divididos em séries, e em 6 autópsias dos arquivos de Anatomia Patológica do H. S. João.

No estudo do adenoma renal avaliamos a incidência e características anatomopatológicas, recorrendo também a séries diferentes, consoante os objectivos pretendidos. Assim, a incidência foi determinada numa série de 500 autópsias realizadas no Instituto de Medicina Legal e comparada com a incidência numa população mais idosa do arquivo de 5.000 autópsias do Laboratório de Anatomia Patoló-

gica do H. S. João. A relação do adenoma com o carcinoma e com a esclerose renal foi feita em séries mais restritas e seleccionadas.

Finalmente, com o objectivo de estudar alguns aspectos da relação entre o agente etiopatogénico, expressão estrutural e comportamento biológico da neoplasia, estudamos as características morfológicas do tumor induzido por um agente reconhecidamente cancerígeno. Utilizamos o hamster como animal de experiência e o dietilstilbestrol como agente indutor.

Dos resultados obtidos retiramos as seguintes conclusões:

A - ESTUDO ANATOMOCLINICO

1 - O quadro clínico dos doentes estudados foi semelhante ao referido pela maioria dos autores.

2 - A frequência dos sintomas e sinais do carcinoma renal, com expressão clínica recente, não foi significativamente diferente da observada em doentes com evolução clínica longa.

3 - A percentagem de diagnósticos casuais foi pouco

expressiva, provavelmente porque parte importante da casuística foi observada anteriormente a 1980.

4 -As frequência dos sintomas e sinais estavam relacionadas de modo significativo com a dimensão do tumor, com excepção da hematúria, que aparece com frequência assinalável em todos os tumores, independentemente da dimensão.

5 - A frequência dos sinais e sintomas do carcinoma renal não mostrou relação estatisticamente significativa com o respectivo padrão e tipo celular.

6 - A frequência dos sinais e sintomas do carcinoma renal mostrou relação estatística significativa com o estadio da doença, sendo também a hematúria o sinal mais frequente no estadio 1.

7 - Das conclusões anteriores pode inferir-se que a ausência de quadro clínico esta relacionada com tumores de pequenas dimensões e estadios iniciais da doença e que, quando se manifesta não é parâmetro seguro de avaliação prognóstica, nomeadamente quando os sinais e sintomas são considerados isoladamente.

8 - A correlação do padrão e tipo celular dos tumores com o estadio da doença foi estatisticamente significativa.

B - ESTUDO ANATOMOPATOLOGICO

1 - A classificação histológica utilizada na nossa casuística e baseada na que foi proposta por Hermanek, Sigel e Chlepas mostrou incidência de padrões e relação com as curvas de sobrevivência idênticas às referidas por estes Autores.

2 - O estudo comparativo da distribuição dos tumores por grupos etários, no que respeita a número, padrão e tipo celular sugere que pelo menos em parte, essa distribuição não se faz ao acaso.

3 - A análise comparativa das curvas de sobrevivência dos doentes portadores de carcinomas renais classificados segundo o padrão e tipo celular mostrou:

a) A existência de 2 grupos de tumores com comportamento biológico estatisticamente diferente entre si. O grupo de melhor prognóstico é constituido pelos tumores com padrões maciço de células claras, oncocitóide, túbulo-papilar

e com células granulosas sem campo. O grupo de pior prognóstico inclui os tumores com padrão estratificado, sarcomatóide ou anaplástico, bem como os que tem células granulosas com campo. Este estudo demonstra a importância do padrão e tipo celular na avaliação do prognóstico do tumor.

b) Os doentes com estadios iniciais (Estadios 1 e 2 da classificação de Robson) tem curvas de sobrevivência diferentes, consoante o padrão e tipo celular dos tumores, tendo pior prognóstico os de padrão sarcomatóide ou de células granulosas com campo.

c) Em doentes com estadios avançados (Estadio 4) as curvas de sobrevivência, embora sem diferença com significado estatístico, provavelmente devido ao número relativamente reduzido de casos, sugerem que o padrão e tipo celular dos tumores são um razoável indicador prognóstico. Demonstra-se assim que, tanto nos estadios mais avançados como nos estadios precoces, o padrão e tipo celular se relaciona com o comportamente biológico do tumor.

4 - A análise das curvas de sobrevivência dos doentes com carcinomas de diferentes dimensões demonstrou que, excepto para os tumores mais pequenos, a dimensão é um parâmetro de avaliação prognóstica muito menos importante do

que o padrão e tipo celular.

5 - A classificação dos tumores em função das anomalias nucleares, se utilizarmos unicamente dois tipos, mostrou:

a) Os tumores do tipo I correspondiam habitualmente aos incluidos nos grau 1 e 2 da classificação histológica de Hermanek, Sigel e Chlepas e os tumores de tipo II apresentavam, predominantemente, padrões incluidos no grau 3 da mesma classificação.

b) As curvas de sobrevivência dos doentes classificados pelo tipo nuclear mostraram, em geral, diferenças estatisticamente significativas, o que demonstra a utilidade do método para a avaliação prognóstica. Todavia, a existência de excepções, como sucede com alguns tumores oncocitóides, leva-nos a preferir a classificação fundamentada no padrão e tipo celular, reservando o estudo nuclear para subclassificação.

6 - O estudo dos carcinomas renais observados em autópsias mostrou:

a) Os cadáveres com carcinomas de padrão de grau 1 e

classificados como de tipo I (anomalias nucleares) apresentavam estadios pouco avançados da doença. Estes tumores não foram a causa de morte.

b) Os cadáveres com carcinomas de padrão de grau 2 e com anomalias nucleares de tipo II, tinham estadios avançados da doença, os quais foram, aparentemente, a causa de morte.

c) O padrão e tipo celular observados nas metástases reproduzia o padrão e o tipo celular do tumor primitivo considerado mais agressivo.

C - ADENOMA RENAL

1 - A incidência observada na série considerada mais representativa da população geral (série C.1) foi de 4%.

2 - Os padrões e tipos celulares observados foram, respectivamente, túbulo-papilar em 80%, maciço com células claras em 8,3%, túbulo-papilar com células claras em 6,7 % e túbulo-papilar com células oncocíticas em 5%.

3 - Observou-se relação estatística significativa entre a dimensão, padrão e tipo celular, com predomínio do

padrão túbulo-papilar com células basófilas nos adenomas de pequenas dimensões e padrão maciço com células claras nos de dimensões maiores. Observou-se, ainda, correlação estatisticamente significativa, respectivamente, entre os adenomas únicos de pequenas dimensões e o padrão túbulo-papilar com células basófilas e entre os adenomas únicos de maiores dimensões com o padrão maciço ou tubular com células claras. Os adenomas múltiplos eram, em 91%, de pequenas dimensões e tinham padrão túbulo-papilar e células basófilas.

4 - O estudo da correlação de 4 categorias de esclerose (ausência, difusa, peritumoral e ambas) com o padrão (maciço ou tubular e células claras e túbulo-papilar com células basófilas) e a dimensão do adenoma (tipo A < 0,5 cm.; tipo B · 0,5 cm.) mostrou dependência estatisticamente significativa entre estes parâmetros.

5 - Contudo, se correlacionarmos apenas a esclerose difusa com o padrão e a dimensão verificamos não haver dependência entre este tipo de esclerose e os citados parâmetros.

6 - Observamos correlacão estatisticamente significativa entre a esclerose peritumoral e a dimensão dos adenomas o que sugere ser este tipo de esclerose secundária

ao crescimento do próprio adenoma.

7 - A relação patogénica entre adenoma e carcinoma seria restrita aos adenomas de padrão maciço e/ou de células claras, os quais poderiam ser considerados precursores morfológicos do carcinoma. Esta conclusao, que carece de confirmacão ulterior, é importante porque exige, na prática clínica, a exacta caracterização e exérese destes nódulos como meio preventivo do carcinoma do rim.

D - ESTUDO EXPERIMENTAL

1 - Pela acção do dietilstilbestrol induziram-se tumores renais, no hamster, com as seguintes características histológicas:

a) Padrões maciço, tubular, glandular, papilar, fascicular, sarcomatóide e anaplástico, observados como padrões únicos (25%) ou mistos (75%).

b) Os tipos celulares observados foram de células claras, granulosas ou fusocelulares.

c) Não se observaram anomalias nucleares, excepto em dois tumores (16,7%).

2 - Os tumores de padrão sarcomatóide e anaplástico tinham maior dimensão, anomalias nucleares de tipo II e comportamento biológico de malignidade, demonstrado pela metastização. A relação destes parâmetros - padrão e tipo celular, dimensão e anomalias nucleares - com a metastização, sugere comportamento semelhante ao do carcinoma renal humano no que respeita à expressão fenotípica e grau de agressividade.

3 - O facto do dietilstilbestrol induzir, com relativa frequência, tumores de padrão misto, permite sugerir a hipótese do carcinoma renal humano resultar da acção de um único agente cancerígeno. O aspecto heterogéneo, habitualmente observado nestes tumores, corresponderia à selecção de linhas celulares e/ou à acção modeladora de substâncias cancerígenas ou unicamente promotoras.

7. SUMMARY AND CONCLUSIONS

The renal carcinoma is not very common. Even today there are some doubts in what concerns the risk factors, etiopathogenic agents, histogenesis, the pathogenic relationship with the renal adenoma, neoplastic development and prognosis.

In order to clarify some of the questions above mentioned we proceeded a study in which we evaluated the frequency of symptoms and signs of the patients with renal tumors and the pathological patterns. We correlated the data of pathological study with the clinical expression and neoplastic development.

This study has been done in 290 patients and in six necropsies from the files of the Department of Pathology (H. S. João).

The incidence and pathological characteristics of the renal adenoma has been determined. The incidence was determined in 500 necropsies performed in the Oporto Instituto de Medicina Legal and compared with the incidence in older population from the files of Department of Pathology (Hospital de S. João). The correlation between renal adenoma, renal carcinoma and renal sclerosis has been evaluated.

Finally, with the aim of studying the relationship between etiopathogenic factors, pathological expression and neoplastic development we used an experimental model. To carry on this experience the hamster and the dietilstilbestrol has been used.

The results obtained lead us to the following conclusions:

A - ANATOMOCLINIC STUDY

1 - The patients' clinical picture is similar to the referred by others.

2 - The frequency of symptoms and signs attributed to the renal carcinoma is independent of the disease time course.

3 - The percentage of casual diagnostic cases has been small, probably due to the fact that the majority of the patients has been observed before 1980.

4 - The frequency of symptoms and signs showed significant correlation with tumor size. Nevertheless, the hematuria was very frequent in all tumors, without relationship with its size.

5 - There was not any statistically significant correlation between the frequency of symptoms and signs and tumor's pattern and cellular type.

6 - The stage of the disease was significantly correlated with the frequency of the symptoms and signs. Hematuria was the most frequent sign in the stage one.

7 - The patients without symptoms and signs had small tumors and/or initial stages of the disease. The influence of clinical picture in the prognosis was seriously open to question, mainly when there is a paucity of symptoms and signs.

8 - The stages of the disease were significantly correlated with the tumor's pattern and cellular type.

B - PATHOLOGY

1 - The incidence of histological patterns determined using the histological classification proposed by Hermanek, Sigel and Chlepas, and its correlations with survival curves were identical to the results referred by these Authors.

2 - We had found differences in the number, pattern and cellular type of the renal carcinoma in nine groups defined by the patient's age that suggests some influences in their distribution.

3 -The comparative analysis of the survival curves in patients with renal carcinoma grouped according to the pattern and cellular type showed:

a - Two groups with survival curves statistically different. The group with better prognosis included patients with solid pattern and clear cells, oncocytoid, tubular, papillary patterns and granular cells without field. The other group, with worse prognosis included patients with tumors with strattified, sarcomatoid or anaplastic patterns and granular cells with field. This observation showed clearly the prognosis influence of the tumor's pattern and cellular type.

b - The patients allocated in the stage one and two of the Robson classification showed significant different survival curves correlated with tumor's pattern and cellular type.

c -In patients in stage four the survival curves,

according to the pattern and cellular type of the tumors, are different. Neverthless, this difference is not statistically significant, probably due to the reduced number of cases. In conclusion, in initial stages and probably in the advances stages we found a relationship with tumor's pattern and cellular type and biological behavior.

4 - The survival curves of patients grouped by the size of tumors showed that, with the exception of the small tumors, the size is a prognostic factor less important than pattern and cellular type.

5 -The tumors grouped by nuclear abnormalities in two types showed:

a - The type I tumors included the grade 1 and 2 of Hermanek et al. histological classification and the type II tumors showed patterns included in grade 3 of the same classification.

b - The different survival curves of the patients including two types defined by the nuclear abnormalities showed the utility of this method in prognosis evaluation. Nevertheless, exceptions to this rule, namely some oncocytoids tumors lead us to prefer a classification

according to pattern and cellular type. When the tumors showed the same pattern we can increase the prediction of the prognosis by sub-dividing these tumors utilizing a nuclear classification.

6 - The necropsy study of renal carcinoma showed:

a - The tumors classified as grade 1 (pattern) type I (nuclear abnormalities) were found in the initial stage of disease. The tumor has not been the cause of the death.

b - The tumors classified as grade 2 (pattern) and type II (nuclear abnormalities) were found in the advanced stage of the disease and apparently has been the cause of the death.

c -The pattern and cellular type observed in the metastasis were the pattern and cellular type the most agressive.

C - RENAL ADENOMA

1 - Renal adenoma has an incidence of 4% in the group plus representative of general population (Serie C.1).

2 - We observed in 80% of cases a tubular papillary pattern and basophilic cells, in 8,3% a solid pattern and clear cells, in 6,7% a tubular or papillary pattern and clear cells and in 5% a tubular papillary pattern and oncocytic cells.

3 - A statistically significant correlation between size and cellular type were observed. As a result of this fact the tubular papillary pattern and basophilic cells was much more prevalent in the small adenoma and the solid pattern and clear cells was observed predominantly in the adenoma of larger size. A significant correlation was equally observed between the small and single adenoma and the tubular papillary pattern and basophilic cells as well between the single adenoma of greater size with solid or tubular pattern and clear cells. 91% of the multiple adenomas were of small size and have tubular papillary pattern and basophilic cells.

4 - A cross tabulation between four types of sclerosis (absent, peritumoral, difuse or both) and two categories of adenomas patterns (solid or tubular and clear cells and tubular papillary and basophilic cells) showed that the histologic pattern is significantly dependent of the sclerosis. A cross tabulation between four types of sclerosis (absent, peritumoral, difuse or both) and two categories of

adenomas size (< 0,5 cm. and · 0,5 cm.) showed that the size is significantly dependent of the sclerosis.

5 - However, diffuse sclerosis does not, by itself, correlate with the adenoma size and or pattern.

6 - The peri-tumoral sclerosis was significantly correlated with the tumor size what is suggestive that this type of sclerosis is secondary to the tumor itself.

7 -The pathogenic relationship between adenoma and carcinoma was observed only in the adenomas with the solid pattern or with clear cells, what suggests that this type of adenoma could be considered as precussor of renal carcinoma. If this assumption is correct, it will be an important preventive measure to recognize and excise this type of adenomas.

D - EXPERIMENTAL STUDY

1 - We have induced renal tumors in the hamster by the dietilstibestrol. These tumors showed the following histological characteristics:

a - solid, tubular, glandular, papillary,

sarcomatoid and fasciculated pattern as been observed in 25% as single pattern and in 75% they presented mixed pattern.

b - We observed the clear cells, granular or spindle cells types.

c - We have not observed nuclear abnormalities excepted in two tumors (16,7%).

2 - The tumors with sarcomatoid and anaplastic types were bigger, presented type II nuclear abnormalities and malign biological behavior as evaluated by the presence of metastasis.

The correlation between pattern, cellular type, size and nuclear abnormalities with metastatic capacities suggests one identical behavior to the human renal carcinoma in what concerns the phenotypic expression and the degree of agressivity.

3 -The observation of the high incidence of the tumors with mixed pattern by the dietilstilbestrol suggests that the human renal carcinoma could result of the effect of one alone carcinogen agent. This pattern could result from selection of cellular lines and/or by the modulation induced by the carcinogen substance or promoting environment.

8. B I B L I O G R A F I A

1-Murphy, L.J.T.:Part II. The Development of Moderm Urology. In: The History of Urology. Ed. Charles C. Thomas Publisher. Springfield, 1972.

2-Bennington, J.L., Beckwith, J.:Tumors of the kidney, renal pelvis, and ureter. In: Atlas of tumor pathology, 2nd series, fascicle 12, Washington D.C.: Armed Forces Institute of Pathology, 1979.

3-Leder, L.D., Richter, H.J., Stambolis, C.:Pathology of Renal and Adrenal Neoplasms. In: Renal and Adrenal Tumors ed. E. Lõhr. Springer-Verlag. New York, 14,1979.

4-Mercier, G., Debled, G.:L' adénome du rein. Acta Urologica Belgica 44:209,1976.

5-Hewitt, C.B.:Renal Carcinoma: A clinical challenge.In: Renal Neoplasia, ed. J. Stanton King, Jr.. Litle Brown and Company, 1967.

6-Riopelle, J.L.:The nature and origin of the so-called true kidney hypernephroma. Cancer 4:789,1951.

7-Turley, L.A., Steel, J.:Multiple milliary adenomas of the kidney cortex. J. Am. Med. Ass. 82:857,1924.

8-Masset, A., Baló, J.:Les adénomes multiple du rein. Bulletin du Cancer 49:196,1962.

9-Oberling, C., Rivière, M., Haguenau, F.:Ultrastruture of the clear cells in renal carcinomas and its importance for the demonstration of their renal origin. Nature 186:402,1960.

10-Seljelid, R., Ericson, J.L.E.:Electron microscopic observations on specializations of the cell surface in renal clear cell carcinoma. Lab. Invest. 14:435,1965.

11-Tannenbaum, M.:Ultrastructural pathology of human renal cell tumors. Pathol. Annu. 6:249,1971.

12-Seljelid, R.:An electron microscopic study of the formation of cytosomes in a rat kidney adenoma. J. Ultrastruct. Rea. 16:569,1966.

13-Johannessen, J.V., Eker, R., Sobrinho-Simões,:The ultrastructure of hereditary renal adenomas and adenocarcinomas in rats. J. Submicrosc. Cytol. 12:463,1980.

14-Braunstein, H., Adelman, J.U.:Histochemical study of the enzymatic activity of human neoplasms. Cancer 19: 935,1966.

15-Wallace, A.C., Nairn, R.C.:Renal tubular antigens in kidney tumors. Cancer 29:977,1972.

16-Holthõfer, H., Miettinen, A.,Paasivuo, R., Lehto, V.-P., Linder, E., Alfthan, O. and Virtanen, I.:Cellular origin and differenciation of renal carcinomas. Lab. Invest. 49:317,1983.

17-Fowler, J.E., Frierson, H.F., Mills, S.E., Mariano, M.:Serum antibody against Tamm-horsfall protein in patients with renal cell carcinoma. Cancer 59:1923,1987.

18-Ghazizadeh, M., Kagawa, S., Kurokawa, K.: Immunohistochemical studies of human renal cell carcinomas for ABO(H) blood group antigens, T antigen-like substance and carcinoembryonic antigen. J.Urol. 133:762,1985.

19-Fleming, S., Lindop, G.B.M, Gibson, A.A.M.:The distribution of epithelial membrane antigen in the kidney and its tumors. Histopathology 9:729,1985.

20-Fleming, S., Gibson, A.A.M.:Proteinase inhibitors in the kidney and its tumors. Histophatology 10:1303,1986.

21-Fleming, S., Matthews, T.J.:Renal tubular antigens in regenerative epithelium and renal carcinoma. Brit. J. Urol. 60:103,1987.

22-Eble, J.N., Hull, M.T.:Morphologic features of renal oncocytoma: A light and electron microscopy. Human Pathol. 15:1054,1984.

23-Krieken, J.H.J.M., Oosterwijk, E., Nijeholt, A.A.B.L., Ruiter, D.J.:Renal oncocytoma: A report of two cases with immunohistochemical evaluation. Hum. Pathol. 19:460,1988.

24-Zerban, H., Nogueira, E., Riedash, G., Bannasch, P.:Renal oncocytoma: origin from the collecting dut. Virchows Arch. B 52:375,1987.

25-Nogueira, E..:Rat renal carcinogenesis after chronic simultaneous exposure to lead acetate and N-nitrosodiethylamine. Virchows Arch. B 53:365,1987.

26-Riches, E.:Tumours of the kidneys and ureter ed. Sir Eric Riches. E. & S. Livingston Ltd. London. 1964.

27-Silverberg, E.:Statistical and epidemiologic data on urologic cancer. Cancer (Supplement) 60:692,1987.

28-Bjelke, E.:Malignant neoplasms of the kidney in children. Cancer 17:318,1964.

29-Swason, M.K., Holmes, F.F.:Renal cell carcinoma. J. Kansas Med. Soc. 71:109,1970.

30-Ochsner, M.G., Brannan, W., Pond, H.S., Goodier, E.H.:Renal cell carcinoma: review of 26 years of experience at the Oschner clinic. J. Urol. 110:643,1973.

31-Wynder, E.L., Mabuchi, K., Whitmore Jr., W. F.:Epidemiology of adenocarcinoma of the kidney. J. Natl. Cancer Inst. 53:1619,1974.

32-Kantor, A. F.:Current concepts in the epidemiology and etiology of primary renal cell carcinoma. J. Urol. 117:415,1977.

33-Patel, N.P., Lavengood, R.W.:Renal cell carcinoma: natural history and results of treatment. J. Urol. 119:722,1978.

34-DeKernion, J.B., Ramming, K.P., Smith, R.B.:The natural history of metastatic renal cell carcinoma: a computer analysis. J.Urol.:148,1978.

35-Resseguie, L.J., Nobrega, F.T., Farrow, G.M., Timmons, J.W., Worobec,T.G.:Epidemiology of renal and ureteral cancer in Rochester, Minnesota, 1950-1974, with special reference to clinical and pathological features. Mayo Clin. Proc. 53:503,1978.

36-Selli, C., Hinshaw, W.M., Wooddard, B.H., Paulson, D.F.:Stratification of risk factors in renal cell carcinoma. Cancer 52:899, 1983.

37-Zaroli, A., Signorelli, E., Stagni, F., Lampertico, P.:The renal adenocarcinoma: epidemiological, clinical, pathological and cultural considerations based on 117 cases. Pathologica 76:169,1984.

38-Nurmi, M.J.:Prognostic factors in renal carcinoma. An evaluation of operative findings. Brit. J. Urol. 56:270,1984.

39-Reidar, E., Nesland, J.M., Anderson, A., Johannessen, J.V.:Prognostic factors in renal cell carcinoma. Histol. Histopath. 1:255,1986.

40-Best, B.G.:Renal carcinoma: a ten-year review 1971-1980. Brit. J. Urol. 60:100,1987.

41-Neves, R.J., Zincke, H., Taylor, W.F.:Metastatic renal cell cancer and radical nephrectomy: identification of prognostic factors and patient survival. J. Urol. 139:1173,1988.

42-Ritchie, A.W.S., Kemp, I.W., Chisholm, G.D.:Is the incidence of renal carcinoma increasing?. Brit. J. Urol. 56:571,1984.

43-Paganini-Hill, A., Ross, R.K., Henderson, B.E.: Epidemiology of kidney cancer. In Donald G. Skinner ed. Urological Cancer. Grune & Stratton. New York. 1983.

44-MacDonald, M.W.:Current therapy for renal cell carcinoma. J. Urol. 127:211,1982.

45-Pontes, J.E.:Adjunctive treatment of renal cell carcinoma. Int. Advan. Surg. Oncology 6:309,1983.

46-Lack, E.E., Cassady, J.R., Sallan, S.E.:Renal cell carcinoma in childwood and adolescence: a clinical and pathological study of 17 cases. J. Urol. 133:822,1985.

47-Dodat, H., Galifer, R.B., Montupet, Ph., Dyon, J.F., Morisson-Lacombe, G., Aubert, D., et al.:Tumeurs renales de l'enfant, Wilms excepte. A propos de 29 cas. Journal d'Urologie 94:67,1988.

48-Dayal, H., Kinnan, J.:Epidemiology of kidney cancer. Seminar in Oncology 10:366,1983.

49- Levin, M., Carrol, B., Handy, V. et al.:Cancer incidence in urban and rural areas of New York State. J. Natl. Cancer Inst. 24:1243,1960.

50-Williams, R., Stegens, N., Goldsmith, J.:Associations of cancer site and type with occupation and industry from the Third National Cancer Survey Interview. J. Natl. Cancer Inst. 59:1147,1977.

51-Newill, V.:Distribution of cancer mortality among ethnic subgroups of white population of New York City. J. Natl. Cancer Inst. 26:405,1961.

52-Enstrom, J.:Cancer and total mortality among active Mormons. Cancer 42:1943,1978.

53-Enstrom, J.:Cancer mortality among Mormons. Cancer 36:825,1975.

54-Gardner, J., Lyon, J.:Cancer in Utha Mormons men by lay priesthood level. Am. J. Epidem. 116:243,1982.

55-Gardner, J., Lyon, J.:Cancer in Utha Mormons women by church activity level. Am. J. Epidem. 116:258,1982.

56-Pavone-Macaluso, M., Ingargiola, G.B., Lamartina, M.:Renal Tumors. Proceedings of the first International Symposium on kidney tumors. Alan R. Liss, Inc. New York, 1982.

57-Outzen, H.C., Maguire Jr., H.C.:The etiology of renal-cell carcinoma. Seminar in Oncology 10:378,1983.

58-Leary, T.:Crystalline ester cholesterol and adult cortical renal tumors. Arch. Path. 50:151,1950.

59-Reese, A.J.M., Winstantley, D.P.:The smalll tumour-like lesions of the kidney. Brit. J. Cancer 12:507,1958.

60-Cristol, D.S., McDonald, J.R., Emmett, J.L.:Renal adenomas in hypernephromatous kidneys: a study of their incidence, nature and relationship. J. Urol. 55:18,1946.

61-Budin, R.E., McDonnell, P.J.:Renal cell neoplasms. Arch. Pathol. Lab. Med. 108:138,1984.

62-Dunnil, M.S.P., Millard, P.R., Oliver, D.:Acquired cystic disease of the kidneys: a hazard of long-term intermitence maintenance haemodialysis. J. Clin. Path. 30:868,1977.

63-Moorthy, A.V.:Acquired cystic disease of kidney. Lancet 25:663,1978.

64-Fayemi, A.O., Ali, M.:Acquired renal cysts and tumors superimposed on chronic primary kidney disease. Path. Rea. Pract. 168:73,1980.

65-Boileau, M., Foley, R., Flechner, S., Weinman, E.:Renal adenocarcinoma and end stage kidney disease. J. Urol. 138:603,1987.

66-Richards, R.D., Melust, W.K., Schrinke, R.N.:A prospective study of von Hippel-Lindau Disease. J. Urol. 110:27,1973.

67-Cohen, A.J., Frederick, P.L., Berg, S., Marchetto, D.J., Tsai, S., Jacobs, S.C., Brown, S.:Hereditary renal-cell-carcinoma associeted with a chromossomal translocation. New Engl. Med. 13:592,1979.

68-Pathak, S., Strong, L.C., Ferrel, R.E., e col.:Familial renal cell carcinoma with 3;11 chromosome translocation limited to tumors cells. Science 217:939,1982.

69-Weekes, U.Y.:Metabolism of dimethylnitrosamine to mutagenic intermediates by kidney microsomal enzymes and correlations with report host susceptibility to kidney tumors. J.Natl. Can. Inst. 55:1199,1975.

70-Eker, P., Mossige, J., Johannessen, J.V., et al.:Hereditary renal adenomas and adenocarcinomas in rats. Diagnostic. Histopathology 4:99,1981.

71-Schãrfe,T., Bollen, M., Thuroff, J., Alken, P., Hohenfellner, R.:Karyotype analysis and Marker chromosomes of renal cell carcinoma. Eur. Urol. 14:402,1988.

72-Rosen, V.J.,Castanera, T.J., Kimeldorf, D.J.,Jones, D.C.:Renal neoplasms in the irradieted and nonirradieted spraguedawley rat. Am. J. Path. 38:359,1961.

73-Bloom, H.J.G., Dukes, C.E., Mitchley, B.C.V.:Hormone dependent tumours of the kidney. Brit.J. Cancer 17:611,1963.

74-Bloom, H.J.G., Wallace, D.M.:Hormones and the kidney:possible therapeutic role of testosterone in a patient with regression of metastases from renal adenocarcinoma. Brit. Med. J. 2:476,1964.

75-Bloom, H.J.:The basis for hormonal therapy. JAMA 204:143,1968.

76-Holland, J.M.:Cancer of the kidney - natural history and staging. Cancer 32:1030,1973.

77-Rosof, B.M., Rubin, R.:Metastasis from hypernephroma twenty years after nephrectomy. JAMA 173:116,1960.

78-Kradjian, R.M., Bennington, J.L.:Renal carcinoma recurrent 31 years after nephrectomy. Arch. Surg. 90:192,1965.

79-Timbal, Y.,Thmas, J.P., Hannoun, L.:A propos d'une observation de cancer du rein latent depuis plus de 20 ans. Ann. Urol. 10:177,1976.

80-Nakano, E., Fugioka, H., Matsuda, M., Osafune, M., Takaha, M., Sonoda, T.:Late recurrence of renal cell carcinoma after nephrectomy. Eur. Urol. 10:347,1984.

81-Bracci, U., Disilverio, F., Concolino, G. Hormonal Therapy of renal cell carcinoma. In:Renal Tumors - Proceedings of the first symposium on kidney tumors. Ed. Rene Kuss, Gerald P. Murphy Saad Khoury, James P. Karr. Alan R. Liss Inc. New York. 1982.

82-Bennington, J.L.:Cancer of the kidney - etiology, epidemiology, and pathology. Cancer 32:1017,1973.

83-Kirman, H.:Estrogen-induced tumors of the kidney. III. Growth characteristics in the Syrian hamster. J. Natl. Cancer Inst. Monograph. 1:1,1959.

84-Kirkman, H.:Autonomous derivatives of estrogen-induced renal carcinomas and spontaneous renal tumors in the Syrian hamster. Cancer Rea. 34:2728,1974.

85-Morales, A., Kiriluta, G., Lott, S.:Hormones in the treatment of metastatic renal cancer. J. Urol. 114:692,1975.

86-Bloom, H.J.G.:Medroxyprogesterone acetate (Provera) in the treatment of metastatic renal cancer. Brit. J. Cancer 25:250,1971.

87-Bono, A.V., Benvenuti, C., Gianneo, E., Comeri, G.C., Roggia, A.:Progestogens in renal cell carcinoma. A retrospective study. Eur. Urol. 5:94,1979.

88-Pizzocaro, G., Piva, L., Di Fronzo, G., Giongo, ., Cozzoli, A., Dormia, E., Minervini, S. e col.:Adjuvant medroxyprogesterone acetate to radical nephrectomy in renal cancer: 5-year results of a prospective randomized study. J. Urol. 138:1379,1987.

89-Maclure, M., MacMahon, B.:Phenacetin and cancers of the urinary tract. N. England J. Med. 313:1479,1985.

90-MacLaughlin, J.K., Mandel, J.S., Blot, W.J., Schuman, L.M., Mehl, E.S., Fraumeni, J. F.:A populatin-based case-control study of renal cell carcinoma. J. Natl. Cancer Int. 72:275,1984.

91-Johanson, S., Angervall, L., Bengtsson, U. et al.:Uroepithelial tumors of the renal pelvis associeted with abuse of phenacetin-containing analgesics. Cancer 33:743,1974.

92-Breslow, N.E., Enstrom, J.E.:Geographic correlations between cancer mortality rates and alcool-tobaco consumption in the United States. J. Natl. Cancer Inst. 53:631,1977.

93-Bennington, J.L., Laubsher, F.A.:Association of renal adenocarcinoma with smoking. Cancer 21:1069,1968.

94-Laqueur, G.L.:Carcinogenic effect of cycad meal and cycasin, methylazoxymethanol glycoside, in rats and effects of cycasin in germfree rats. Federation Proc. 23:1386,1964.

95-Muguera, G.M.:Induction of kidney tumours in the rats by feeding encephalartos hildebrandtii for short periods. Brit. J. Cancer 23:755,1969.

96-Sunter, J.P., Senior, P.V.:Induction of renal tumours in rats by the adminitration of 1,2 dimethilhydrazine. J. Pathol. 140:69,1983.

97-Erturk, E., Cohen, S.M., Bryan, G.T.:Induction, histogenesis, and isotransplantability of renal tumors induced by formic acid 2-[4-(5-nitro-2-furyl)-2-thiazolyl]-hydrazide in rats. Cancer Rea. 30:2098,1970.

98-Morris, E., Price, J.M., Lalich, J.J., Stein, R.J.:THe carcinogenic activity of some 5-nitrofuran derivatives in the rat. Cancer Rea. 29:2145,1969.

99-Merkow, L.P., Epstein, S.M., Slifkin, M., Pardo, M.:The ultrastructure of renal neoplasms induced by aflatoxin B1. Cancer Rea. 33:1608,1973.

100-Magee, P.N., Barnes, J.M.:Induction of kidney tumours in the rat with dimethylnitrosamine (N-nitrosodimethylamine). J. Path. Bact. 84:19,1962.

101-Hard, G.C., Butler, W.H.:Ultrastructural aspects of renal adenocarcinoma induced in the rat by dimethylnitrosamine. Cancer Rea. 31:366,1971.

102-Herrold, K.M., Dunham, L.J.:Induction of tumors in the Syriam Hamster with diethylnitrosamine (N-nitrosodiethylamine). Cancer Rea. 23:773,1963.

103-Lombard, L.S., Rice, J.M., Vesselinovitch, S.D.:Renal tumors in mice: microscopic observations of epithelial tumors induced by ethylnitrosourea. J. Natl. Cancer Inst. 53:1677,1974.

104-Tsuda, H., Hacker, H.J., Katayama, H., Masui, T., Ito, N., Bannasch, P.:Correlative histochemical studies on preneoplastic lesions in the kidney of rats treated with nitrosamines. Virchows Arch. [Cell Path.] 51:385,1986.

105-Dees, J.H., Heatfield, B.M., Reuber, .D., Trump, B.F.:Adenocarcinoma of the kidney. III. Histogenesis of renal adenocarcinomas induced in rats by N-(4'-Fluoro-4-biphenylyl)acetamide. J. Natl. Cancer Inst. 64:1537,1980.

106-Shinohara, Y., Frith, C.H.:Morphologic caracteristics of benign and malignant renal cell tumors in control and 2-Acethylaminofluorene-treated Balb/c female mice. Am. J. Pathol. 100:455,1980.

107-Hard, H.C.:Identification of high-frequency model for renal carcinoma by the induction of renal tumors in the mouse with a single dose of streptozocin. Cancer Rea. 45:703,1985.

108-Van Esch, G.J., Kroes, R.:The indutcion of renal tumours by feeding basic lead acetate to mice and hamsters. Brit. J. Cancer 23:765,1970.

109-Toth, B., Tomatis, L., Shubik, P.:Multipotential carcinogenesis with urethan in the Syriam Golden Hamsters. Cancer Rea. 21:1537,1961.

110-Fisher, E.D., Horvat, B.:Comparative ultrastructural study of so-called renal adenoma and carcinoma. J. Urol. 108:382,1972.

111-Bell, E.T.:A classification of renal tumors with observations on the frequency of the various types. J. Urol. 39:238,1938.

112-Hellsten, S., Berge, T., Wehlin, L.:Unrecognized renal cell carcinoma. Scand. J. Urol. 15:273,1981.

113-Talamo, S.T., Shonnard, J.W.:Small renal adenocarcinoma with metastases. J. Urol. 124:132,1980.

114-Ellner, H.J., Bergman, H., Alfonso, G.:Two cases of giant tubular adenoma of the kidney simulating carcinoma of the renal parenchyma. J. Urol. 84:706,1960.

115-Woods, F.M., Melvin, P.D., Coplan, M.M., Raim, J.A.:Renal adenoma:two cases requiring surgical intervention. J. Urol. 85:17,1961.

116-Tobenkin, M.I., Frazier, T.H.:Giant renal papillary adenoma:case report in a 7-year-old boy. J. Urol. 91:141,1964.

117-Alimi, J.C., Francois, G., Pons, G., Rampal, M.:Quelle tactique choisir devant un adenome geant du rein ?. J. Urol. et Nephrol. 84:610,1978.

118-Heatfield, B.M., Hinton, D.E., Trump, B.F.:Adenocarcinoma of the kidney.II. Histochemestry of renal adenocarcinomas induced in rats by N-(4'-Fluoro-4-biphenylyl)acetamide. J. Natl. Cancer Inst. 57:795,1976.

119-Sacchettoni-Logrescino, G., Sentinelli, S., Salgarello, G., Rosati, F.:Gli Adenomi renali. Aspetti morfologici e prognostici. Pathologica 75:847,1983.

120-Reis, M., Faria, V., Lindoro, J., Adolfo, A.:The small cystic and noncystic noninflamatory renal nodules:a post mortem study. J. Urol. 140:721,1988.

121-Ries, L.G., Pollack, E.S., Young Jr., J.L.:Cancer patient survival:surveillance epidemiology and end results program, 1973-1979. J. Natl. Cancer Inst. 70:693,1983.

122-Jenkins, G.D.:Final report. Regression of pulmonary metastases following nephrectomy for hypernephroma - 13 years follow-up. J. Urol. 94:99,1965.

123-Hellsten, S., Berge, T., Wellin, L.:Unrecognize renal cell carcinoma. Scand. J. Urol. 15:269,1981.

124-Garfield, D.H., Kennedy, B.J.:Regression of metastatic renal cell carcinoma following nephrectomy. Cancer 30:190,1972.

125-Ridings, G.R.:Renal adenocarcinoma: regression of pulmonary metastases following irradiation of primary tumor. Cancer 27:936,1971.

126-Kavoussi, L.R., Levine, S.., Kadmon, D., Fair, W.R.:Regression of metastatic renal cell carcinoma: a case report and literature review. J. Urol. 135:1005,1986.

127-Maldazys, J.D., deKernion, J.B.:Prognostic factors in metastatic renal carcinoma. J. Urol. 136:376,1986.

128-Warren, M.M., Kelalis, P.P., Utz, D.C.:The changing concept of hypernephroma. J. Urol. 104:376,1970.

129-Chisholm, .D., Roy, R.R.:The systemic effects of malignant renal tumours. Brit. J. Urol. 43:687,1971.

130-Sufrin, G., Murphy, G.P.:Humoral syndromes of renal adenocarcinoma in man. Review of Surgery May:149,1977.

131-Marshal, F.F., Walsh, P.C.:Extrarenal manifestations of renal cell carcinoma. J. Urol. 117:439,1977.

132-Sufrin, G., Mirand, E.A., Moore, R.H., Chu, T.M., Murphy, G. P.:Hormones in renal cancer. J. Urol. 117:433,1977.

133-Konnack, J.., Grossman, H.B.:Renal cell carcinoma as an incidental finding. J. Urol. 134:1094,1985.

134-Ueda, T., Mihara, Y.:Incidental detection of renal carcinoma during radiological imaging. Brit. J. Urol. 59:513,1987.

135-Ybert, G., Chautard, D., Gandet, O., Lanson, Y.:Tumeurs pleines du parenchyme renal de l'adulte. L'absence de symptomes modifie-t-elle le prognostic ? J. d'Urologie 93:513,1987.

136-Malewski, A.,Kozminska, E., Szymanowski, J., Nadolski:Incidental detection of renal carcinoma. Abstract of Eur. Ass. of Urology n.336:164,1988.

137-Artibani, W., Bassi, P., Dal Bianco, M., Pescatori, E., Guazzieri, S., Pagano, F.:Renal cell carcinoma as incidental finding. Abstract of Eur. Ass. of Urology n.337:164,1988.

138-Lange, Winfield,:Biological markers in urologic cancer. Cancer 60:464,1987.

139-Evans, J.A., Halpern, M., Finby, N.:Diagnosis of kidney cancer. J.A.M.A. 175:123,1961.

140-Gatenby, R.A.:Diagnostic evaluation of a renal mass. Seminars in Oncology 10:401,1983.

141-Frohmuller, H.G.W., Grups, .W., Heller, V.:Comparative value of ultrasonography, computerized tomogra[hy, angiography and excretory urography in the staging of renal cell carcinoma. J. Urol. 138:482,1987.

142-Bõttiger, L.E., Hallberg, D., Schereeb, V.T.:Renal carcinoma as incidental finding. Acta Chir. Scand 127:158,1964.

143-Hadju, S.I., Thomas, A.G.:Renal cell carcinoma at autopsy. J. Urol. 97:978,1967.

144-Rafla, M.B.:Renal cell carcinoma. Cancer 25:26,1970.

145-Lieber, M.M., Tomera, F.M., Taylor, W.F., Farrow, G.M..:Renal adenocarcinoma in young adults: suurvival and variables affecting prognosis. J. Urol. 125:164,1981.

146-McNichols, D.M., Segura, J.W., DeWeerd,J.H.:Renal cell carcinoma: long-term survival and late recurrence. J.Urol. 126:17,1981.

147-Claes, G.:Concerning the relationship between the morphology and symptomology of hypernephroma. Urol. Inter. 15:265,1963.

148-Bõttiger, L.E.:Prognosis in renal carcinoma. Cancer 26:780,1970.

149-Arner, O., Blanck, C., Schereeb, v. T.:Renal adenocarcinoma. Morphology-grading of malignancy-prognosis: a study of 197 cases. Acta Chir. Scand. Suppl:7,1965.

150-Petkovic, S.:The staging of renal cell carcinoma. Brit. J. Urol. 47:13,1975.

151-Medeiros, L.J., Gelb A.B., Weiss, L.M.:Low-grade cell carcinoma. Am. J. Surg. Pathol. 11:633,1987.

152-Medeiros, L.J., Geelb, A.B., Weiss, L.M.:Renal cell carcinoma. Cancer 61:1639,1988.

153-Floks, R.H., Kadesky, M.C.:malignant neoplasms of the kidney: an analysis of 353 patients followed five years or more. J. Urol. 79:196,1958.

154-Petkovic, S.:The value of tumor tissue penetration into the renal veins and lymph nodes as anatomical classification and kidney tumor prognostic parameters. Eur. Urol. 6:289,1980.

155-Hermanek, P., Sigel, A., Chlepas, S.:Renal cell carcinoma - invasion of veins. Eur. Urol. 2:142,1976.

156-Myers, G.H., Fehrenbaker, L.G., kelalis, P.P.:Prognostic significance of renal vein invasion by hypernephroma. J. Urol. 100:420,1968.

157-Siminovitch, J.M.P., Montie, J.E., Straffon, R.A.:Prognostic indicators in renal adenocarcinoma. J. Urol. 130:20,1983.

158-Bassil, B., Dosoretz, D.E., Prout Jr., G.R.:Validation of the tumor, nodes and metastasis classification of renal cell carcinoma. J. Urol. 134:450,1985.

159-Joshi, P., Sidhu, G.:Electron microscopy as a prognostic indicator in renal cell carcinoma. Read at annual meeting of A.U.A., Atlanta, Georgia, 1985.

160-Tosi, P., Luzi, P., Baak, J.P.A., Miracco, C., Santopietro, R. et al.:Nuclear morphometry as an important prognostic factor in stage I renal cell carcinoma. Cancer 58:2512,1986.

161-Klõppel, G., Knõfel, T., Baisch, H., Otto, U.:Prognosis of renal cell carcinoma related to nuclear grade, DNA content and Robson Stage. Eur. Urol. 12:426,1986.

162-Weaver, D.J., Michalski, K., Miles, J.:Cytogenetic analysis in renal cell carcinoma: correlation with tumor aggressiveness. Cancer Rea. 48:2887,1988.

163-Robson, C.J.:Radical nephrectomy for renal cell carcinoma. J. Urol. 89:37,1963.

164-UICC: TNM Classification of malignant tumours:Ed. Hermanek, P., and Sobin, L.H. Springer-Verlag. New York, 1987.

165-Golimbu, M., Al-Askari, S., Tessler, A., Morales, P.:Agressive treatment of metastatic renal cell carcinoma. J. Urol. 136:805,1986.

166-Skinner, D. G., Colvin, R. M., Vermillon, C.D., Pfister, R.C., Leadbetter, W.F.:Diagnosis and management of renal cell carcinoma. Cancer 28:1165,1971.

167-Griffiths In: Factores in prognosis of renal adenocarcinoma as indicated by published reports. Tumours of the kidney and ureter. Sir Eric Riches E. S. Livingston. London, 1964.

168-Foot, N.C., Humphreys G.A., Whitmore, W.F.: Renal tumors: pathology and prognosis in 295 cases. J. Urol. 66:119,1951.

169-Robson, C.J.:Radical nephrectomy for renal cell carcinoma. J. Urol. 89:37,1963.

171-Mostofi, F.K.:Pathology and spread of renal cell carcinoma. In: Renal neoplasia. Ed. Stanton King, 1963

172-Murphy, G.P., Fishbein, R.H.:Clinical manifestations and cytology of hipernephromas. J. Urol. 85:483,1961.

173-Tomera, K.M., Farrow, G.M., Lieber, M.M.:Well differentieted (grade 1) clear cell renal carcinoma. J. Urol. 129:933,1983.

174-Fuhrman, S.A., Lasky, L.C., Limas, C.:Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. Am. J. Surg. Pathol. 6:655,1982.

175-Boxer, R.J., Waisman, J., Lieber, M.M., Mampaso, F.M., Skinner, D.G.: Renal cell carcinoma: a computer analysis of 96 patients treated by nephrectomy. J. Urol. 122:598, 1979.

176-Fryfogle, J.D., Dockerty, M.B., Clagett, O.T.,Emmet, J.L.: Dark-cell adenocarcinoma of the kidney. J. Urol., 60:221, 1948.

177-Berkson, J., Gage, R.P.:Calculations of survival rate for cancer. Proc. of the staff meeting of Mayo Clin. 25:270,1950.

178-Peto, R., Pike, M.C., Armitage, P., Breslow, N.E., Cox, D.R.:Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient. Bri. J. Cancer 35:1,1977.

179-Mostofi, F.K.:Tipos Histologicos de Tumores de Rinon. Classificacion Histologica Internacional de Tumores. Ginebra, 1981.

180-Reis, M., Faria, V.:Renal carcinoma. Reevaluation of prognostic factors. Cancer 61:1192,1988.

181-Hermanek, P., Sigel, A., Chlepas, S.:Histological grading of renal cell carcinoma. Eur. Urol. 2:189, 197.

182-SPSS - Statitiscal Package for the Social Sciences: SPSS - X User's guide, 2 Ed. SPSS Inc. 444 N. Michigan Ave. Illinois 60611 312/329 - 2400.

183-Mukamel, E., Konichezky, M., Engelstein, D., Servadio, C.:Incidental small renal tumors accompanying clinically overt renal cell carcinoma. J. Urol. 140:22,1988.

184-Kirkman, H., Bacon, R.L.:Renal adenomas and carcinomas in diethylstilbestrol treated male golden hamsters. The Anat. Record 103:475,1949.

185-Horning, E.S., Whittick, J.W.:The histogenesis of stilboestrol-induced renal tumours in the male golden hamster. Brit. J. Cancer 8:451,1954.

186-Horning, E.S.:Obsevations on hormone-dependent renal tumours in the golden hamster. Brit. J. Cancer 10:678,1956.

187-Ward, D.N., Putch, .D., McGregor, R.F., Chang, J.P.:Estrogen-induced kidney tumors in the golden hamster. II. Diethylstilbestrol absorption and distribution in tissues. Cancer Rea. 24:319,1964.

188-Homburger, F.:Chemical carcinogenesis in the syrian golden hamster. Cancer 23:313,1969.

189-Grabstald, H.:Renal-cell cancer. N. Y. State of Med. 64:2658,1964.

190-Ochsner, M.G.:Renal cell carcinoma: five year followup study of 70 cases. J. Urol. 93:361,1965.

191-Arner, O., Schreeb, T.:Renal adenocarcinoma. Acta Chir. Scand. 132:348,1966.

192-Algaba, F., Mallo, N.:Carcinoma de celulas renais: correlacion clinico-patologica. An. Fund. Puigvert 6:219,1976.

193-Haertig, A., Kuss, R.:Clinical signes in renal neoplasia. A comparison of two series of three hundred cases. In: Renal Tumors Proceedings of the First International Symposium on Kidney Tumors. Alan R. Liss, Inc., New York, 1982.

194-Reis, M.: Dados ainda nao publicados, 1989.

195-Rosenthal, C.L., Kraft, R>, Zingg, E.J.:Organ--preserving surgery in renal cell carcinoma: tumor enucleation vesus partial kidney resection. Eur. Urol. 10:222,1984.

196-Topley, M., Novick, A.C., Montie, J.E.:Long-term results following partial nephrectomy for localized renal adenocarcinoma. J. Urol. 131:1050,1984.

197-Marshal , F.F., Taxy, J.B., Fishman, E.K., Chang, R.:The feasibility of surgical enucleation for renal cell carcinoma. J. Urol. 135:231,1986.

198-Novick, A.C., Zincke, H., Neves, R.J., Topley, H.M.:Surgical enucleation for renal cell carcinoma. J. Urol. 135:235,1986.

199-Bazeed, M.A., Schãrfe, T., Becht, E., Alken, P., Thuroff, J.W.: Conservative surgery of renal cell carcinoma. Eur. Urol. 12:238,1986.

200-Novick, A.C., Straffon, R.A.:Management of locally recurrent renal cell carcinoma after partial nephrectomy. J. Urol. 138:607, 1987.

201-Blackley, S.K., Ladaga, L., Woolfitt, R.A., Schellhammer, P.F.:Ex situ study of the effectiveness of enucleation in patients with renal cell carcinoma. J. Urol. 140:6,1988.

202-Montie, J.E.:Partial nephrectomy for renal cell carcinoma. J. Urol. 140:129,1988.

203-Xipell, J.M.: The incidence of benign renal nodules (A clinicopathologic study). J. Urol. 106:503,1971.

204-Hamperl, H.: Benign and malignant oncocytoma. Cancer 15:1019,1962.

205-Klein, M.J., Valensi, Q.J.: Proximal tubular adenomas of kidney with so-called oncocyte feature. Cancer 38:906,1976.

206-Lieber, M.M., Tomera, K.M., Farrow, G.M.: Renal oncocytoma. J. Urol. 125:481,1981.

207-Mitchell, K.M., Hilkin, K.B.: Renal oncocytoma. Pathology 14:75,1982.

208-Nicolson, G.L.:Tumor cell instability, diversification, and progression to the metastatic phenotypic: from oncogene to oncofetal expression. Cancer Rea. 47:1473,1987.

209-Hiasa, Y., Ohshima, M., Kitahori, Y., Konishi, N., Fujita, T.:B-Cyclodextrin: promoting effect on the development of renal tubular cell tumors in rats treated with N-ethyl-N-hidroxyethylnitrosamine. J. Natl. Cancer Inst. 69:963,1982.

210-Hiasa, Y., Ohshima, M., Kitahori, Y., Fujita, T.,Yusa, T., Miyashiro, A.:Basic lead acetate: promoting effect on the development of renal tubular cell tumors in rats treated with N-ethyl-N-hydroxyethylnitrosamine. J. Natl. Cancer Inst. 70:761,1983.

211-Rosenberg, M.R., Novick, D.L., Jirtle, R.L., Novotny, A., Michalopoulos:Promoting effect of niconinamide on the development of renal tubular cell tumors in rats initiated with diethylnitrosamine. Cancer Rea. 45:809,1985.

212-Murphy, G.P., Mostofi, F.K.: Histologic assessment and clinical prognosis of renal adenoma. J. Urol. 103:31,1970.

9. A N E X O S

Quadro A.1 - Doentes com Carcinoma Renal

Obs.	Idade	Sexo	Dim.	Estadio	Padrão	Grau Histológico
1	69	F	C	3	MACIÇO	3
2	66	M	C	4	SARCOMATOIDE	3
3	38	F	C	1	MACIÇO	2
4	50	F	C	3	MACIÇO/TUBULAR	2
5	28	M	B	1	PAPILAR	2
6	61	M	C	1	SARCOMATOIDE	3
7	49	M	B	3	MACIÇO	2
8	57	F	B	1	MISTO	2
9	63	M	B	3	TUBULIFORME	2
10	36	M	B	1	MACIÇO	1
11	66	F	C	2	MACIÇO	1
12	49	F	C	2	MACIÇO/TUBULAR	2
13	72	M	B	?	MACIÇO	1
14	55	M	C	4	MACIÇO	2
15	38	F	C	1	PAPILAR/TUBULAR	2
16	49	M	C	1	TUBULAR	2
17	53	F	C	2	PAPILAR/TUBULAR	2
18	52	M	B	3	MACIÇO	1
19	73	F	C	1	MACIÇO	3
20	50	F	B	?	MACIÇO	3
21	51	M	B	1	MISTO	2
22	58	F	C	4	SARCOMATOIDE	3
23	73	F	B	?	MACIÇO	2
24	55	M	B	1	MACIÇO	3
25	25	F	?	?	?	?
26	62	M	B	4	PAPILAR/TUBULAR	2
27	63	M	B	1	MACIÇO/TUBULAR	2
28	43	M	?	?	?	?
29	70	M	B	?	SARCOMATOIDE	3
30	48	F	C	?	MACIÇO	2
31	62	M	A	1	MACIÇO/TUBULAR	1
32	58	M	B	?	ESTRATIFICADO	2
33	51	M	B	1	MISTO	3
34	46	M	C	2	SARCOMATOIDE	3
35	57	M	C	2	MACIÇO/TUBULAR	2
36	65	M	C	?	SARCOMATOIDE	3
37	56	F	C	?	MISTO	2
38	60	M	C	?	SARCOMATOIDE	3
39	52	F	B	3	ESTRATIFICADO	2
40	53	F	C	2	MISTO	2

41	64	M	B	?	MACIÇO	1
42	43	F	C	?	MACIÇO/TUBULAR	2
43	27	M	C	3	MACIÇO	3
44	44	M	C	3	SARCOMATOIDE	3
45	49	M	B	?	MISTO	2
46	76	F	A	2	ESTRATIFICADO	2
47	53	F	?	?	?	?
48	73	M	C	4	?	?
49	52	F	?	?	?	?
50	48	M	A	1	MACIÇO	1
51	69	M	?	?	?	?
52	37	F	C	?	MACIÇO/TUBULAR	2
53	76	F	C	?	MACIÇO/TUBULAR	2
54	53	F	B	1	MACIÇO	1
55	49	M	C	4	SARCOMATOIDE	3
56	52	M	C	4	SARCOMATOIDE	3
57	80	F	A	?	SARCOMATOIDE	3
58	61	F	B	?	MACIÇO	3
59	62	F	B	?	MACIÇO	2
60	62	M	B	?	TUBULO/PAPILAR	2
61	57	F	C	3	MACIÇO/TUBULAR	2
62	61	M	B	3	ESTRATIFICADO	2
63	55	M	C	4	SARCOMATOIDE	3
64	44	F	A	1	MACIÇO	2
65	48	F	?	?	MACIÇO	1
66	62	M	A	?	MACIÇO	1
67	79	F	C	3	ESTRATIFICADO	2
68	42	M	C	1	MACIÇO/TUBULAR	2
69	52	M	C	4	MACIÇO/TUBULAR	3
70	64	M	C	4	SARCOMATOIDE	3
71	44	F	C	2	MACIÇO	2
72	34	M	B	1	MACIÇO	1
73	73	F	C	4	MACIÇO	3
74	72	M	B	3	SARCOMATOIDE	3
75	38	M	C	3	SARCOMATOIDE	3
76	75	F	B	3	SARCOMATOIDE	3
77	51	F	C	1	MACIÇO	2
78	59	M	C	3	ESTRATIFICADO	2
79	79	M	C	1	PAPILAR	2
80	19	M	A	3	PAPILAR	2
81	50	F	B	?	MACIÇO	1
82	60	F	C	4	MACIÇO	2
83	48	F	A	1	TUBULAR	3
84	57	M	C	?	MACIÇO	2
85	56	M	B	2	PAPILAR/TUBULAR	2
86	47	F	C	?	PAPILAR/TUBULAR	2
87	42	F	A	?	MACIÇO	1
90	50	F	A	4	PAPILAR/MACIÇO	2
91	71	M	C	2	TUBULAR/MACIÇO	2
92	41	F	?	4	MACIÇO	2

93	56	F	C	4	MACIÇO	2
94	67	F	C	?	MACIÇO	3
95	49	M	C	3	SARCOMATOIDE	3
96	62	M	C	4	MACIÇO	3
99	46	M	B	1	MACIÇO	1
100	33	M	C	4	MACIÇO/TUBULAR	3
101	61	M	C	4	ESTRATIFICADO	2
102	75	F	C	4	MACIÇO	3
103	71	M	B	1	SARCOMATOIDE	3
104	57	F	C	?	PAPILAR/TUBULAR	2
105	77	M	C	3	SARCOMATOIDE	3
106	72	F	C	4	SARCOMATOIDE	3
107	62	M	B	?	MACIÇO/TUBULAR	2
108	58	M	B	2	MACIÇO	3
109	75	M	C	1	MACIÇO	1
110	58	F	C	1	MACIÇO/TUBULAR	3
111	56	F	B	4	MACIÇO	2
112	59	M	B	3	MACIÇO	3
113	53	M	A	1	MACIÇO	1
114	56	M	B	4	ESTRATIFICADO	2
115	66	M	B	4	SARCOMATOIDE	3
116	75	M	A	?	ESTRATIFICADO	2
117	49	M	C	4	MACIÇO	2
118	50	F	B	?	MACIÇO	1
119	48	F	C	2	MACIÇO/TUBULAR	2
121	54	F	B	?	MACIÇO	2
122	64	M	?	?	?	?
123	60	M	?	?	?	?
124	57	M	C	?	ESTRATIFICADO	2
125	67	M	B	2	ESTRATIFICADO	2
126	66	F	B	?	SARCOMATOIDE	3
127	67	M	B	?	MACIÇO	1
128	52	F	?	?	MACIÇO/TUBULAR	2
129	66	M	A	4	ESTRATIFICADO	2
130	37	M	C	1	MACIÇO/TUBULAR	1
131	63	M	C	?	SARCOMATOIDE	3
132	57	M	B	?	ESTRATIFICADO	2
133	66	F	B	1	MISTO	3
134	62	F	C	?	MACIÇO	1
135	49	M	B	?	MACIÇO	2
136	59	M	C	?	MACIÇO	3
137	68	M	?	?	MACIÇO	3
138	59	M	C	?	MACIÇO	3
139	55	M	B	?	MACIÇO/TUBULAR	3
140	67	M	B	?	MACIÇO/TUBULAR	2
141	57	M	C	?	MACIÇO	2
142	55	M	C	2	MACIÇO	2
143	52	M	A	?	MACIÇO	2
144	61	F	C	2	MACIÇO	3
145	50	M	C	3	MACIÇO	2

146	51	M	B	4	MACIÇO/PAPILAR	3
147	69	M	B	?	MISTO	2
148	62	M	B	?	MACIÇO/TUBULAR	2
149	65	M	C	2	MACIÇO	2
150	46	M	C	2	MACIÇO	1
151	29	M	A	4	PAPILAR	2
152	50	M	C	3	MACIÇO	3
153	49	M	C	2	MACIÇO	3
154	72	M	C	4	MACIÇO	3
155	79	M	B	4	MACIÇO	3
156	62	F	B	3	SARCOMATOIDE	3
158	75	F	C	4	SARCOMATOIDE	3
159	52	F	A	1	MISTO	2
160	75	M	A	1	MISTO	2
161	27	M	B	1	MACIÇO	2
162	60	F	C	2	MACIÇO	2
163	59	M	C	2	?	2
164	72	F	A	?	ESTRATIFICADO	2
165	47	F	B	?	MACIÇO	?
166	22	M	B	?	MACIÇO	?
167	72	F	B	?	MACIÇO/TUBULAR	?
168	70	M	B	?	MACIÇO	?
169	55	M	B	?	MACIÇO/PAPILAR	?
170	74	M	B	?	MACIÇO	?
171	58	M	B	?	MACIÇO	?
172	51	M	B	?	MACIÇO	?
173	54	M	A	1	MACIÇO/TUBULAR	?
174	78	F	B	?	MISTO	?
175	53	F	B	1	TUBULAR	1
176	61	M	C	4	SARCOMATOIDE	3
177	57	M	B	3	MACIÇO	3
178	49	M	B	4	MISTO	?
179	56	M	B	?	MISTO	3
183	71	F	B	1	ESTRATIFICADO	2
185	54	F	B	1	TUBULAR	3
186	33	M	C	?	MISTO	?
187	76	F	C	?	MACIÇO	?
189	?	F	?	?	?	?
190	61	F	A	?	MISTO	?
191	71	M	C	2	MISTO	2
192	62	M	C	?	PAPILAR	?
195	49	F	B	?	PAPILAR	?
197	71	F	C	4	MACIÇO	2
199	64	F	C	1	TUBULAR	?
201	61	M	?	?	MACIÇO	2
202	67	F	C	?	MACIÇO	3
203	15	F	C	?	PAPILAR	2
204	44	F	A	?	ESTRATIFICADO	2
205	44	M	B	?	PAPILAR/TUBULAR	2
206	59	F	A	?	TUBULAR	3

207	33	F	C	?	MISTO	2
208	26	F	B	?	ANAPLASTICO	3
209	51	M	B	?	MACIÇO	2
210	61	F	B	?	MACIÇO	2
211	53	F	C	?	PAPILAR/MACIÇO	2
212	63	M	B	?	TUBULAR/MACIÇO	2
213	63	M	B	?	MISTO	2
214	62	M	B	?	TUBULAR/ACINOSO	3
215	70	M	B	?	MACIÇO	3
216	57	F	C	?	MACIÇO	3
217	55	M	B	?	MACIÇO/TUBULAR	2
218	67	F	B	?	ESTRATIFICADO	2
219	46	F	C	?	PAPILAR/TUBULAR	2
220	36	F	B	?	TUBULAR	2
221	68	M	C	?	TUBULAR	2
222	50	M	B	?	MISTO	2
223	70	F	B	3	MACIÇO	2
224	24	F	A	?	PAPILAR/TUBULAR	2
225	51	M	B	?	MISTO	2
226	43	M	C	?	MISTO	2
227	59	M	B	?	MACIÇO/TUBULAR	2
229	57	M	C	?	MISTO	2
230	57	F	C	?	MACIÇO	3
232	64	F	B	?	SARCOMATOIDE	3
233	19	F	C	?	MISTO	2
234	62	M	B	?	MACIÇO	3
235	77	M	C	?	MACIÇO	3
236	53	F	C	?	MACIÇO	3
237	80	F	C	?	MACIÇO/TUBULAR	2
238	51	M	A	?	MACIÇO	2
239	37	M	?	?	SARCOMATOIDE	3
240	47	M	C	?	TUBULO/PAPILAR	2
242	38	M	B	?	MACIÇO	3
243	45	M	C	?	MISTO	2
244	42	M	B	?	TUBULAR/CISTICO	2
245	68	M	C	?	MACIÇO	3
246	63	M	A	?	MACIÇO	2
247	37	M	A	?	MACIÇO/TUBULAR	2
248	47	M	A	?	MISTO	2
249	58	F	C	?	MACIÇO	3
250	48	F	B	?	MACIÇO/TUBULAR	3
252	62	F	A	1	MACIÇO	1
253	31	M	C	4	MACIÇO	3
255	66	M	A	1	MACIÇO	3
257	57	F	C	?	SARCOMATOIDE	?
258	68	M	C	4	MISTO	4
260	56	M	A	1	TUBULAR	2
261	70	M	C	3	SARCOMATOIDE	3
263	62	M	B	3	MACIÇO	3
264	58	M	B	3	ANAPLASTICO	3

265	61	M	B	2	MACIÇO	2
266	51	M	A	1	MACIÇO	1
269	44	F	B	4	SARCOMATOIDE	3
270	48	F	B	2	MACIÇO	3
274	60	M	B	4	MACIÇO	3
275	73	F	A	1	MACIÇO	2
276	?	M	?	?	MACIÇO	?
281	69	F	C	4	MACIÇO/TUBULAR	3
285	53	F	B	4	SARCOMATOIDE	3
286	59	M	B	4	MACIÇO	2
288	82	F	B	1	MACIÇO/TUBULAR	1
289	?	F	A	4	ESTRATIFICADO	2
290	73	F	B	1	TUBULAR	1
292	74	M	B	1	MACIÇO	1
293	52	M	B	?	?	?
294	70	M	A	?	MISTO	?
295	69	?	?	?	MACIÇO	?
296	?	?	?	?	MISTO	?
297	56	M	B	?	MISTO	?
298	44	F	?	?	ANAPLASTICO	?
299	64	M	B	?	SARCOMATOIDE	?
300	71	M	?	1	MACIÇO	?
301	72	F	A	1	MACIÇO	1
302	46	M	B	4	SARCOMATOIDE	3
303	76	M	C	2	MACIÇO/TUBULAR	2
304	59	F	B	1	TUBULO/PAPILAR	2
305	61	F	C	4	MACIÇO	3
306	60	M	B	4	MISTO	?
307	66	M	B	1	MACIÇO	2
310	57	F	C	4	MACIÇO	2
311	70	M	A	1	MACIÇO	2
313	51	F	B	4	ANAPLASTICO	3
314	68	M	?	?	MACIÇO	?
315	?	?	?	4	SARCOMATOIDE	?
318	16	M	B	1	MACIÇO	?
319	52	M	A	1	MACIÇO	2
321	?	?	?	?	MACIÇO	?
323	?	?	?	?	MISTO	?
324	66	M	?	?	MACIÇO	?
325	26	F	C	2	MISTO	?
327	82	F	?	?	MACIÇO	?
330	60	F	B	1	TUBULO/PAPILAR	1
331	?	M	?	?	MACIÇO	?
332	63	M	?	?	TUBULO/PAPILAR	?
333	60	F	A	3	MACIÇO	2
341	79	M	B	1	MACIÇO	1
342	80	M	?	?	MACIÇO	?
343	43	M	B	2	MACIÇO/TUBULAR	?
344	32	F	B	2	MACIÇO	2
348	41	M	A	1	MACIÇO	1

Quadro A.2 - Quadro Clínico e Dimensão do Tumor

Quadro Clinico	Dimensão					
	Grupo A (18 casos)	%	Grupo B (36 casos)	%	Grupo C (49 casos)	%
Hematúria	8	44,4	21	58,3	28	57,1
Dor	5	27,8	7	19,4	24	49,0
Tumefacção palp.	0	0,0	10	27,8	38	77,6
Emagrecimento	1	5,6	8	22,2	24	49,0
"Outros sintomas"	1	5,6	9	25,0	18	36,7
Assintomáticos	9	50,0	3	8,3	1	2,0

$p<0,001$

Quadro A.3 - Quadro Clínico e Padrão Histológico

Sintomas e Sinais	Padrões											
	Maciço C. C.		Gran/S Campo		Gran/C Campo		Oncocitóide		Sarcomatóide		Estratif.		Túb. Pap.	
	(14)	%	(30)	%	(17)	%	(8)	%	(14)	%	(10)	%	(10)	%
Hematúria	9	64,3	22	73,3	10	58,8	1	12,5	7	50,0	7	70	1	10
Dor	6	42,9	11	36,7	8	40,1	3	37,5	6	42,9	2	20	1	10
Tumefac.	4	28,6	14	46,7	6	35,3	7	87,5	11	78,6	1	10	3	30
Emagr.	4	28,6	10	33,3	4	23,5	3	37,5	9	64,8	-	-	-	-
"Outros"	2	14,3	8	26,7	5	29,4	5	62,5	10	71,4	1	10	1	10
Assint.	3	21,4	3	10,0	2	11,8	2	25,0	-	-	-	-	3	30

p>0,05

Quadro A.4 - Quadro Clínico e Estadio

Sintomas	Estadio 1		Estadio 2		Estadio 3		Estadio 4	
	(41)	%	(17)	%	20	%	25	%
Hematúria	27	65,9	10	58,8	11	55,0	11	44,0
Dor	12	29,3	7	41,2	6	30,0	10	40,0
Tumefacção	15	36,8	13	76,5	9	45,0	13	52,0
Perda de peso	10	24,4	8	47,1	7	35,0	15	60,0
"Outros"	6	14,6	12	70,6	7	35,0	20	80,0
Assintomáticos	10	24,4	0	0,0	3	15,0	0	0,0

p<0,01

Quadro A.5 - Distribuição dos Tumores por Padrão e Estadio

Estadio	Padrões						
	Maciço C. C.	Gran/S Campo	Gran/C Campo	Oncocitóide	Sarcomatóide	Estratif.	Túb. Pap.
	(14) %	(30) %	(17) %	(8) %	(14) %	(10) %	(10) %
Estad.1	11 78,6	14 46,7	5 29,4	2 25	2 14,3	1 10	6 60
Estad.2	2 14,3	7 23,3	1 3,7	2 25	1 7,1	2 20	2 20
Estad.3	1 7,1	5 16,7	4 23,5	- -	4 28,6	5 50	1 10
Estad.4	- -	4 13,3	7 41,2	4 50	7 50	2 20	1 10

p<0,05

Quadro A.6 - Adenomas Renais em Autópsias Médico Legais (Série C.1)

Obs.	Id.	Se.	Di.	No.	Padrão e Tipo Citológico	Tipo de Esclerose
1	58	M	B	M	Papilar cél. basóf.	LOC
25	74	M	A	U	" " "	0
41	60	M	B	U	" " "	LOC
47	49	M	A	U	" " "	DIF
58	58	M	A	U	" " "	0
169	61	M	A	U	" " "	0
201	59	M	B	M	" " "	LOC
227	50	M	A	U	" " "	0
230	49	M	A	U	" " "	0
305	74	M	A	U	" " "	LOC
319	79	M	B	M	Tub-papilar cél. basof.	LOC
333	23	M	A	U	" " "	DIF
343	61	M	A	M	" " "	DIF
393	53	M	B	M	" " "	0
395	96	F	B	U	" " oncocit.	0
420	32	M	A	U	" " basófil.	0
428	67	M	B	U	" " "	0
435	50	M	A	U	" " "	LOC
438	74	M	A	M	" " "	0
470	47	M	A	M	" " "	DIF

Quadro A.7 - Adenomas Renais em Autópsias Hospitalares (Série C.2)

Obs.	Id.	S.	D.	No.	Padrão e Tipo Histológico	Tipo de Esclerose
614	66	M	B	U	Tub. papilar cél. basóf.	LOC
1263	24	M	A	U	-	-
1463	49	M	A	M	Tub. Papilar cél. claras	0
1690	79	M	A	U	" " " basóf.	LOC
2300	73	F	A	U	Papilar cél. oncocitóides	0
2392	49	M	A	U	" " basófilas	DIF
2596	52	M	B	U	Maciço cél. claras	DIF
15/78	33	M	A	M	Tubular cél. basóf.	DIF
30/78	1	F	A	U	Tubular " "	-
97/78	57	M	A	M	Tub. papilar cel. basóf.	DIF
30/79	68	M	A	M	Papilar cél. oncocit.	DIF
146/79	45	M	B	U	Tub. papilar cél. basóf.	DIF+LOC
40/80	62	M	B	U	" " " claras	DIF+LOC
157/80	66	M	A	U	" " " basóf.	DIF+LOC
77/81	71	F	B	U	Papilar cel. basóf.	LOC
102/81	59	M	B	U	" " "	0
158/81	81	M	A	U	" " "	DIF2
179/81	63	M	B	M	" " eosinóf.	LOC
191/81	63	M	B	M	" " "	LOC
21/82	65	M	A	U	" " basóf.	LOC
83/82	50	M	A	M	Tubular " "	0
142/82	50	M	A	U	" " "	DIF+LOC
22/83	78	M	A	U	Tub. papilar cél. oncocit.	DIF
87/83	47	M	A	U	" " " basóf.	DIF
65/84	33	M	A	U	" " " "	0
155/84	50	M	A	U	" " " "	DIF
184/84	84	M	A	U	- - - -	-
20/86	79	M	B	U	Papilar cél. claras	DIF
30/87	40	F	A	U	Tub. papilar cél. basóf.	DIF2

Quadro A.8 - Adenomas em 16 Rins de Nefrectomia sem Carcinoma (Série C.3)

Obs.	Id.	S.	D.	N.	Padrão e Tipo Citológico	Tipo de Esclerose	Patologia Principal
88	46	F	B	M	Túb.papilar,cél.basóf.	DIF2	Tuberculose
89	33	F	B	U	Papilar,cél.basóf.	DIF	Pielo. crón.
97	59	F	B	U	--	--	Quistos
98	50	F	A	U	--	--	Hidronefrose
120	51	M	B	U	Túb.papil.,cél.claras	DIF;LOC	Pielo. crón.
181	60	M	A	U	Túb.papil.,cél.basóf.	DIF;LOC	Pielo.calc.
182	48	M	A	U	Papilar, cél. basóf.	--	Pielo.crón.
188	16	M	B	U	Maciço, cél. claras	LOC	" "
196	44	M	A	M	Tubular, cel. basóf.	DIF2	" "
272	61	M	A	U	Tubular, cel. basóf.	DIF	Hematúria
279	39	M	A	M	Túb.papil.,cél.basóf.	DIF2	Pielo.crón.
90	50	F	B	U	Maciço, cél. claras	LOC	Nódulo
113	53	M	B	U	Maciço, cél. claras	DIF	"
228	35	F	B	U	Túb.papil.,cél.claras	DIF;LOC	"
266	51	M	B	U	Maciço, cél. claras	DIF;LOC	"
287	61	F	A	M	Papilar, cél. basóf.	DIF	Calculose

Quadro A.9. Quadro Clínico Referido por Vários Autores

Autores	Sintomas e Sinais (%)						
	Hematúria	Dor	Tumefacção	Tríade	Emagrecimento	Febre	Casual
Murphy 1961 (172)	48	-	37			33	-
Grabstald 1964 (189)	59	40-50	40-80	-	33		8
Ochner 1965 (190)	42,7	44,2	47,1	14,3	42,7	22,8	5,7
Arner 1966 (191)	60	40	-	-	34	-	4
Hadju 1967 (143)	60	-	38	15	40	25	-
Warren 1970 (128)	32	24	34	5	22	11	-
Skinner 1971 (166)	59	41	45	9	28	-	-
Ochner 1973 (30)	40	48,2	39	-	37	22,8	5
Algaba 1976 (192)	51,7	67,9	53,6	25	-	19	-
Patel 1978 (33)	35	34	30	5	-	-	-
Resseguie 1978 (35)	22	30	30	-	33	4	-
Boxer 1979 (175)	35,4	32,2	35,4	6,3	30,2	-	-
Hellsten 1981 (123)	31	-	4	-	16,3	1,7	-
Haertig 1982 (193)	46	24	30	-	27	-	8
Fuselier 1983 (170)	35,5	-	-	5,7	20	-	22
Zarolli 1984 (38)	42,7	68,4	29,9	2,6	18,8	-	-
deKernion 1985 (34)	38	41	24	10	36	18	-
Best 1987 (40)	50	30	33	7	30	11	2,8
Ybert 1987 (35)	31	8,6	3	-	16	-	26

Composto e Impresso na EDITORIAL da
ASS. EST. FAC. MED. do Porto *** PISO 01 * H.S. JOÃO