

## **DISCUSSÃO**

## IV. DISCUSSÃO

A neoplasia epitelial cortical renal (NECR) maligna mais comum é o carcinoma de células renais (CCR), representando 2-3% de todos os cânceres viscerais e 58-90% de todas as neoplasias renais.<sup>(1,6,7,9,10,13)</sup>

As NECRs acometem, preferencialmente, o sexo masculino nos casos de oncocitomas e não mostram predileção quanto ao mesmo nos CCRs cromófobos,<sup>(10,13)</sup> porém em nosso material constatou-se o predomínio do sexo feminino em ambos os tipos de neoplasias.

Com relação aos CCRs, poucos destes tumores ocorrem em indivíduos com menos de 40 anos, mas a incidência aumenta após essa idade, alcançando um pico nas sexta e sétima décadas de vida,<sup>(1,5,6,9)</sup> como o foi constatado no presente estudo.

A progressão deste tipo de neoplasia pode ocorrer por invasão direta, via hematogênica, linfática ou mista, podendo metastatizar para qualquer órgão, sendo os alvos mais habituais os pulmões (68-82 %), órgãos linfáticos (66-68 %), ossos (48 %), supra-renal (29 %), fígado (23 %) e cérebro, podendo apresentar-se sob a forma de metástases múltiplas (97 %) ou única (3%).<sup>(10,14-16)</sup>

No presente estudo os órgão alvos metastatizados foram: linfonodos (33,33%), ossos (22,22%) e rim contralateral (5,55%). É importante notar que as metástases foram observadas em 56,52% dos casos de CCRs convencionais, em 10,0% dos CCRs papilíferos e em nenhum dos CCRs cromófobos.

Nas NECRs aqui estudadas, 100% dos pacientes permaneceram vivos 1 ano após o diagnóstico nos casos de oncocitomas e de CCRs cromófobos, 90% nos casos de CCRs

papilíferos, e apenas 50% dos pacientes com CCRs convencionais ou com CCRs sarcomatóides.

Os tumores renais, muito heterogêneos, são classificados em diferentes tipos segundo seus padrões genéticos e morfológicos.<sup>(22)</sup>

Em muitos dos casos de neoplasias renais, a natureza epitelial tumoral pode ser identificada na coloração de rotina (H.E.). Entretanto, técnicas especiais de coloração são algumas vezes necessárias, para o diagnóstico ou para a diferenciação entre os seus subtipos histológicos. Entre elas, têm sido utilizados como métodos diagnósticos auxiliares rotineiros as colorações como a do ácido periódico de Schiff (PAS), para identificação de glicogênio intra-citoplasmático presente em abundância nos CCRs convencionais, bem como a do ferro coloidal de Hale para o estudo de mucopolissacárides ácidos, presentes no citoplasma dos CCRs cromóforos e ausentes ou em quantidades não significativas nos demais subtipos de neoplasias epiteliais corticais renais (NECRs). Algumas vezes, para a identificação mais precisa de cada um dos sub-tipos tumorais, ou para a confirmação da natureza epitelial da lesão nos casos com diferenciação sarcomatóide, ou para auxiliar na indicação do rim como sítio primário nos casos em que a metástase é a primeira manifestação da doença, faz-se necessário o estudo do tumor pela técnica da imunoperoxidase. A diferenciação dos tipos celulares neoplásicos renais pode, ainda, ser complementada por meio do uso da microscopia eletrônica de transmissão, para a pesquisa de mitocôndrias e de vesículas intra-citoplasmáticas, presentes em alguns dos subtipos das NECRs, como nos oncocitomas e nos CCRs cromóforos.<sup>(1,10,13)</sup>

Observações de que uma massa tumoral não possa crescer além de uns poucos milímetros sem que tenha que dar origem a novos vasos, e que a formação de metástases sangüíneas não possa ser iniciada sem que as células neoplásicas tenham acesso a vasos

sangüíneos, têm levado numerosos grupos de pesquisadores a estudar a angiogênese nos tumores renais.<sup>(32,33)</sup>

Os tumores epiteliais renais ou neoplasias epiteliais corticais renais da classificação de Minnesota de 1997<sup>(23-31)</sup> são caracterizados por apresentarem uma exuberante neoformação vascular. Entretanto, os resultados com relação ao valor prognóstico da angiogênese neste grupo de neoplasias é ainda assunto de controvérsia, com alguns dos estudos publicados mostrando uma melhor sobrevida mesmo em CCRs altamente angiogênicos.<sup>(50)</sup>

A angiogênese é determinada pelo equilíbrio entre os indutores e os inibidores da mesma.<sup>(32)</sup> Já se sabe que o VEGF e o b-FGF (FGF-2) são os mais importantes fatores de crescimento envolvidos na angiogênese dos tecidos renais normal e tumoral.<sup>(34,35)</sup>

Enquanto que o VEGF é amplamente aceito como sendo um fator de crescimento angiogênico envolvido no comportamento biológico dos carcinomas de células renais de padrão convencional, a importância do b-FGF como fator prognóstico tumoral ainda não está bem definida.<sup>(35,37,56)</sup>

O nosso estudo mostrou positividade intracitoplasmática neoplásica ao b-FGF em 19,5% dos CCRs, e neste grupo tumoral não foi observada relação entre a expressão do b-FGF com tamanho tumoral, grau histológico, estadió patológico ou tempo de sobrevida a curto prazo. Estes resultados foram semelhantes aos de outros trabalhos que não mostraram associação entre a expressão dos fatores angiogênicos e a sobrevida dos pacientes nos casos de CCRs.<sup>(37,50)</sup>

A falta de associação entre a expressão do b-FGF e um comportamento biológico agressivo foi também demonstrada em outros tipos de neoplasias. No câncer de mama, a expressão do b-FGF está associada com melhor sobrevida. Estudos experimentais têm indicado que o b-FGF tem um importante papel na manutenção do “status” de diferenciação

das células ductais, mais do que em promover a sua proliferação.<sup>(38)</sup> Em pacientes com mesotelioma, altos níveis de b-FGF estão associados com uma pior evolução, ainda que alguns desses pacientes apresentem longa sobrevida.<sup>(39)</sup> Nesses casos, Kumar-Singh *et al*<sup>(58)</sup> demonstraram que as células tumorais expressam syndecan-1. Essa molécula é um receptor da família da proteoglicana heparan-sulfato, que conecta o FGF aos componentes da matriz extracelular. O syndecan-1 inibe a proliferação induzida pelo FGF e é estimulado pelo gene WT1, ambos envolvidos no crescimento e desenvolvimento dos tecidos renais embrionários.<sup>(59)</sup>

Entretanto, parece que o comportamento neoplásico deve depender mais da resposta moduladora ao FGF do que da expressão deste fator de crescimento.

Recentemente, Kloth *et al*<sup>(44)</sup> demonstraram que o b-FGF tem um importante papel como modulador morfogenético no desenvolvimento vascular. Durante a organogênese renal, o desenvolvimento dos vasos deve estar sincronizado com a maturação dos néfrons e com o sistema de ductos coletores. O VEGF e o b-FGF estão envolvidos neste processo de regulação.

O b-FGF por si só é incapaz de induzir o desenvolvimento vascular e o VEGF é então requisitado a estimular a proliferação endotelial. Na realidade, embora o VEGF tenha uma função mitogênica, o b-FGF mostra uma função morfogênica durante o desenvolvimento dos vasos renais. O conhecimento destas funções pode nos ajudar a entender a presença da acentuada positividade intracitoplasmática ao b-FGF em nossos casos de oncocitomas. Na realidade, todos os cinco casos de oncocitomas estudados em nosso material mostraram forte positividade ao b-FGF.

Os oncocitomas renais são neoplasias da cortex renal que têm sido aceitos como sendo uma entidade clínica nitidamente distinta dos carcinomas renais devido ao seu comportamento

biológico indolente.<sup>(10)</sup> A utilização de critérios rígidos para diagnosticar os oncocitomas nos tem auxiliado a diferenciar este tumor das neoplasias malignas, a exemplo da variante eosinofílica do CCR cromóforo. Todos os casos estudados em nossa série apresentaram os aspectos diagnósticos de um oncocitoma típico, associados a uma evolução benigna.

Os oncocitomas têm também um padrão de vascularização peculiar, evidenciado pelo CD31, como uma delicada rede vascular envolvendo aglomerados de células tumorais, simulando um padrão vascular do tipo endócrino, à semelhança do observado nos sinusóides hepáticos e nas glândulas adrenais normais. A acentuada positividade intracitoplasmática para o b-FGF observada nos nossos casos de oncocitomas sugere um papel importante deste fator de crescimento no desenvolvimento do padrão vascular nestes tumores. Na realidade, a despeito de apresentar um alto índice angiogênico, os oncocitomas não metastatizam. Porém, está claro que a metástase é um mecanismo complexo que depende da invasão local pelas células tumorais, penetração da membrana basal, destacamento, circulação e re-arranjo das células tumorais em uma nova área.<sup>(60)</sup> É evidente que a angiogênese por si só não é suficiente para explicar o potencial metastático de um tumor. Entretanto, os micro-vasos de paredes delicadas e em arranjos bem organizados observados nos oncocitomas são diferentes dos vasos encontrados na maioria dos CCRs. Nós podemos especular que a expressão do b-FGF por estes tumores possa ser importante para modular a angiogênese e induzir à formação de vasos bem diferenciados, em contraste com o papel do VEGF que é mais mitogênico para as células endoteliais e mais relacionado com o aumento da angiogênese nos tumores renais.<sup>(34)</sup>

É também possível que as células do oncocitoma respondam de maneira diferente ao b-FGF, uma vez que Ramp *et al*<sup>(61)</sup> demonstraram que as células dos CCRs papilíferos não

são estimuladas pelo alfa-TGF e FGF, em contraste com o que ocorre com os CCRs convencionais.

Publicações de autores nacionais sobre os tumores renais do adulto,<sup>(1,62-73)</sup> e em especial sobre as neoplasias epiteliais corticais renais são escassas,<sup>(62,66-73)</sup> o mesmo acontecendo com os relatos internacionais sobre a angiogênese tumoral renal.<sup>(34,35,37,48,50-54,56)</sup>

Este é o primeiro trabalho nacional já publicado sobre o assunto.<sup>(69)</sup>

Demonstramos que o b-FGF é expresso de maneira muito mais intensa nos oncocitomas do que nos CCRs, e em especial do que nos CCRs convencionais e CCRs sarcomatóides. A neovascularização observada através da coloração pelo CD31 tem um padrão estruturado nos oncocitomas e nos CCRs cromófobos, simulando um arranjo sinusoidal. Nos CCRs convencionais e sarcomatóides, os padrões de vascularização são mais anárquicos, e os CCRs papilíferos parecem ter uma distribuição vascular em arranjo intermediário entre os dois primeiros tipos tumorais e os dois últimos. Isso pode demonstrar que nem sempre uma maior vascularização em termos de índice angiogênico significaria um maior potencial metastático de um tumor. Portanto, devemos também levar em conta o padrão da vascularização da neoplasia. E o fato de que o b-FGF parece ser um fator angiogênico mais importante em provocar uma neovascularização estruturada.

## **CONCLUSÕES**



## V. CONCLUSÕES

Este trabalho demonstrou que a expressão do b-FGF é mais acentuada nos oncocitomas do que nos CCRs, porém, a densidade microvascular (DMV) é semelhante em ambos os grupos de tumores. Portanto, a alta expressão do b-FGF observada nos oncocitomas pode refletir o aspecto peculiar de vascularização deste tipo de neoplasia, revelando a importância desse fator de crescimento na modulação e estruturação da neovascularização no tumores renais do adulto.

Quando se analisaram somente os casos de CCRs, constatou-se que nos pacientes portadores de tumores que evoluíram rapidamente para óbito no período de um ano após o diagnóstico da doença, o valor médio da DMV era significativamente maior ( $124,12 \pm 75,21$ ) que nos pacientes que ainda permaneciam vivos após este período ( $80,34 \pm 37,81$ ).

A DMV mais alta nos CCRs que evoluíram rapidamente a óbito parece ser um indicador de que a angiogênese desorganizada possa estar relacionada com um pior prognóstico nestes tumores.

Novos estudos são necessários para se aumentar a compreensão do papel do b-FGF na angiogênese dos tumores renais e possibilitar indicações de terapia anti-angiogênica em alguns casos.

## **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

## VI . REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Billis A. Aparelho gênito-urinário. In: Faria JL, editor. Patologia especial: com aplicações clínicas. 2ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1999. p. 160-224.
2. Delahunt B, Nacey JN. Renal cell carcinoma II. Histological indicators of prognosis. *Pathology* 1987;19:258-63.
3. Oberling CH, Rivière M, Haguenu FR. Ultrastructure of the clear cells in renal carcinomas and its importance for the demonstration of their renal origin. *Nature* 1960;186:402-3.
4. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1982;6:655-63.
5. Kantor AF. Current concepts in the epidemiology and etiology of primary renal cell carcinoma. *J Urol* 1977;117:415-7.
6. Petersen RO. *Urologic Pathology*. Philadelphia: J. B. Lippincott Company; 1986.p.57-136.
7. Reis M, Guimarães M. Carcinoma de células renais. Noções básicas. *Acta Med Port* 1999;12:81-5.
8. Yasunaga Y, Shin M, Miki T, Okuyama A, Aozasa K. Prognostic factors of renal cell carcinoma: a multivariate analysis. *J Surg Oncol* 1998;68:11-8.

9. Wynder EL, Mabuchi K, Whitmore WF Jr. Epidemiology of adenocarcinoma of the kidney. *J Natl Cancer Inst* 1974;53:1619-34.
10. Eble JN. Neoplasms of the kidney. In: Bostwick DG, Eble JN, editores. *Urologic surgical pathology*. St. Louis: Mosby-Year Book Inc; 1997. p.83-147.
11. Oliech JS. Clinical presentation and management of renal cell carcinoma. *East African Med J* 1998;75:594-7.
12. Tomera KM, Farrow GM, Lieber MM. Sarcomatoid renal carcinoma. *J Urol* 1983;130:657-9.
13. Nádasdy T, Bane BL, Silva FG. Adult renal diseases. In: Sternberg SS, editor. *Diagnostic surgical pathology*. 2<sup>a</sup> ed. New York: Raven Press; 1994. p. 1645-739.
14. Renshaw AA, Richie JP. Subtypes of renal cell carcinoma. Different onset and sites of metastatic disease. *Am J Clin Pathol* 1999;111:539-43.
15. Hand JR, Broders AC. Carcinoma of the kidney: the degree of malignancy in relation to factors bearing on prognosis. *J Urol* 1932;28:199-216.
16. Cheville JC, Blute ML, Zincke H, Lohse CM, Weaver AL. Stage pT1 conventional (clear cell) renal cell carcinoma: pathological features associated with cancer specific survival. *J Urol* 2001;166:453-6.
17. Robson CJ, Churchill BM, Anderson W. The results of radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *J Urol* 1969;101:297-301.

18. World Health Organization. International histological classification of tumors. Histological typing of kidney tumours. Geneva:WHO; 1981.
19. World Health Organization. International histological classification of tumors. Histological typing of kidney tumours. 2<sup>a</sup> ed. Berlin:Springer; 1998.
20. Thoenes W, Störkel S, Rumpelt HJ. Histopathology and classification of renal cell tumors (adenomas, oncocytomas and carcinomas). The basic cytological and histopathological elements and their use for diagnostics. *Pathol Res Pract* 1986;181:125-43.
21. Thoenes W, Störkel S, Rumpel HJ, Moll R. Cytomorphological typing of renal cell carcinoma - a new approach. *Eur Urol* 1990;18 Supl 2:6-9.
22. Kovacs G, Akhtar M, Beckwith BJ, Bugert P, Cooper CS, Delahunt B, et al. The Heidelberg classification of renal cell tumours. *J Pathol* 1997;183:131-3.
23. Bostwick DG, Eble JN, Murphy GP. Diagnosis and prognosis of renal cell carcinoma: 1997 Workshop, Rochester, Minnesota, March 21-22, 1997. *Cancer* 1997;80:975-6.
24. Bostwick DG, Murphy GP. Diagnosis and prognosis of renal cell carcinoma: highlights from an international consensus workshop. *Semin Urol Oncol* 1998;16:46-52.
25. Bostwick DG, Eble JN. Diagnosis and classification of renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am* 1999;26:627-35.
26. Delahunt B, Eble JN. Renal tumours: the new order. *New Zealand Med J* 1998;111:307-9.

27. Störkel S, Eble JN, Adlakha K, Amin M, Blute ML, Bostwick DG, et al. Classification of renal cell carcinoma. Workgroup n°1. *Cancer* 1997;80:987-9.
28. Fleming ID, Cooper JS, Henson DE, Hutter RVP, Kennedy BJ, Murphy GP, et al. Manual for staging of cancer. American Joint Committee on Cancer. Philadelphia:Lippincott-Raven; 1997.
29. Medeiros LJ, Jones EC, Aizawa S, Aldape HC, Cheville JC, Goldstein NS, et al. Grading of renal cell carcinoma. Workgroup n° 2. *Cancer* 1997;80: 990-1.
30. Guinan P, Sobin LH, Algaba F, Badellino F, Kameyama S, MacLennan G, et al. TNM staging of renal cell carcinoma. Workgroup n°3. *Cancer* 1997;80:992-3.
31. Srigley JR, Hutter RVP, Gelb AB, Henson DE, Kenney G, King BF, et al. Current prognostic factors - renal cell carcinoma. Workgroup n° 4. *Cancer* 1997;80:994-6.
32. Folkman J. Tumor angiogenesis. In: Mendelshon J, Howley P, Israel A, Liotta L, editores. *The Molecular Basis of Cancer*. Philadelphia :WB Saunders Co.; 1995. p.206-24.
33. Vermeulen PB, Gasparini G, Fox SB, Toi M, Martin L, McCulloch P, et al. Quantification of angiogenesis in solid human tumors. An international consensus on the methodology and criteria of evaluation. *Eur J Cancer* 1996;32A: 2474-84.
34. Paradis V, Lagha NB, Zeimoura L, Blanchet P, Eschwege P, Ba N, et al. Expression of vascular endothelial growth factor in renal cell carcinomas. *Virchows Arch* 2000;436:351-6.

35. Wechsel HW, Bichler KH, Feil G, Loeser W, Lahme S, Petri E. Renal cell carcinoma: relevance of angiogenetic factors. *Anticancer Res* 1999;19:1537-40.
36. Okada-Ban M, Thiery JP, Jouanneau J. Fibroblast growth factor-2. *Int J Biochem Cell Biol* 2000;32:263-7.
37. Edgren M, Lennernas B, Larsson A, Nilsson S. Serum concentrations of VEGF and b-FGF in renal cell, prostate and urinary bladder carcinomas. *Anticancer Res* 1999; 19:869-73.
38. Yiangou C, Gomm JJ, Coope RC, Law M, Luqmani YA, Shousha S, et al. Fibroblast growth factor 2 in breast cancer: occurrence and prognostic significance. *Br J Cancer* 1997; 75:28-33.
39. Kumar-Singh S, Weyler J, Martin MJ, Vermeulen PB, Van Marck E. Angiogenic cytokines in mesothelioma: a study of VEGF, FGF-1 and -2, and TGF beta expression. *J Pathol* 1999;189:72-8.
40. Takanami I, Imamura T, Hashizume T, Kikuchi K, Yamamoto Y, Yamamoto T, et al. Immunohistochemical detection of basic fibroblast growth factor as a prognostic indicator in pulmonary adenocarcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 1996;26:293-7.
41. Ueki T, Koji T, Tamiya S, Nakane PK, Tsuneyoshi M. Expression of basic fibroblast growth factor and fibroblast growth factor receptor in advanced gastric carcinoma. *J Pathol* 1995;177:353-61.
42. Silverlight JJ, Prysor-Jones RA, Jenkins JS. Basic fibroblast growth factor in human pituitary tumours. *Clin Endocrinol* 1990;32:669-76.

43. Floege J, Hudkins KL, Eitner F, Cui Y, Morrison RS, Schelling MA, et al. Localization of fibroblast growth factor-2 (basic FGF) and FGF receptor-1 in adult human tissues. *Kidney Int* 1999;56:883-97.
44. Kloth S, Gerdes J, Wanke C, Minuth WW. Basic fibroblast growth factor is a morphogenic modulator in kidney vessel development. *Kidney Int* 1998;53:970-8.
45. Folkman J. The role of angiogenesis in tumor growth. *Semin Cancer Biol* 1992;3:65-71.
46. Folkman J, Shing Y. Angiogenesis. *J Biol Chem* 1992;267:10931-4.
47. Hoffman J, Schirner M, Menrad A, Schneider MR. A highly sensitive model for quantification of *in vivo* tumor angiogenesis induced by alginate-encapsulated tumor cells. *Cancer Res* 1997;57:3847-51.
48. Köhler HH, Barth PJ, Siebel A, Gerharz EW, Bittinger A. Quantitative assessment of vascular surface density in renal cell carcinomas. *Br J Urol* 1996;77:650-4.
49. Leung DW, Cachianes G, Kuang WJ, Goeddel DV, Ferrara N. Vascular endothelial growth factor is a secreted angiogenic mitogen. *Science* 1989;246:1306-9.
50. Lohmann CM, Fields AC, Schiller A, Cotsonis G, Lawson D, Cohen C. Quantitation of angiogenesis by measuring CD31 and factor VIII visually and by image cytometry in renal cell carcinomas. *J Urol Pathol* 1999;11:101-12.
51. MacLennan GT, Bostwick DG. Microvessel density in renal cell carcinoma: lack of prognostic significance. *Urology* 1995;46:27-30.



52. Nativ O, Sabo E, Reiss A, Wald M, Madjar S, Moskovitz B. Clinical significance of tumor angiogenesis in patients with localized renal cell carcinoma. *Urology* 1998;51:693-6.
53. Tomisawa M, Tokunaga T, Oshika Y, Tsuchida T, Fukushima Y, Sato H, et al. Expression pattern of vascular endothelial growth factor isoform is closely correlated with tumour stage and vascularisation in renal cell carcinoma. *Eur J Cancer* 1999;35:133-7.
54. Yoshino S, Kato M, Okada K. Prognostic significance of microvessel count in low stage renal cell carcinoma. *Int J Urol* 1995;2:156-60.
55. Weidner N. Intratumor microvessel density as a prognostic factor in cancer. *Am J Pathol* 1995;147:9-19.
56. Dosquet C, Coudert MC, Lepage E, Cabane J, Richard F. Are angiogenic factors, cytokines, and soluble adhesion molecules prognostic factors in patients with renal cell carcinomas ? *Clin Cancer Res* 1997;3:2451-8.
57. Heimann R, Ferguson D, Gray S, Hellman S. Assessment of intratumoral vascularization (angiogenesis) in breast cancer prognosis. *Breast Cancer Res and Treat* 1998;52:147-58.
58. Kumar-Singh S, Jacobs W, Dhaene K, Weyn B, Bogers J, Weyler J, et al. Syndecan-1 expression in malignant mesothelioma: correlation with cell differentiation, WT1 expression, and clinical outcome. *J Pathol* 1998;186:300-5.
59. Cook DM, Hinkes MT, Bernfield M, Rauscher FJ. Transcriptional activation of the syndecan-1 promoter by the Wilm's tumor protein WT1. *Oncogene* 1996;13:1789-99.

60. Liotta LA, Kleinerman J, Saidel GM. The significance of hematogenous tumor cell clumps in the metastatic process. *Cancer Res* 1976;36:889-94.
61. Ramp U, Reinecke P, Gabbert HE, Gerharz CD. Differential response to transforming growth factor (TGF)-alpha and fibroblast growth factor (FGF) in human renal cell carcinomas of the clear cell and papillary types. *Eur J Cancer* 2000;36:932-41.
62. Billis A, Carvalho RB, Magrini E, Mattos AC, Negretti F, Niero VR, et al. Chromophobe renal cell carcinoma: clinicopathological study of 7 cases. *Ultrastruct Pathol* 1998;22:19-26.
63. Figueiredo TMS, Telles JEQ, Batista DR, Rocha LCA. Neoplasias renais: estudo de 77 casos [Resumo]. *J Bras Patol* 1999;35:151.
64. Godoy P. Sistema Urinário. In: Brasileiro Filho G, editor. *Bogliolo Patologia*. 6ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000. p.421-80.
65. Suzigan S, Lipay MAS, Bueno MA, Lima WS, Verona CBM, Zerati-Filho M. Neoplasias renais: correlação clínico-patológica de 71 casos [Resumo]. *Libro de Resumenes. XX Congreso Latinoamericano de Patologia* 1995;59.
66. Suzigan S, Alves VAF, Nakadaira KS, Kanamura CT, Lima WS, Verona CBM, et al. Renal cell carcinoma: immunohistochemical profiles in relation to morphological patterns [Resumo]. *Pathol Int* 1996;46 Supl 1:732.
67. Suzigan S, Müller MEA, de Souza Lima W, Verona CBM, Filho MZ. Renal cortical epithelial neoplasms: clinical and pathological correlation in 136 cases [Resumo]. *Pathol Int* 2000;50 Supl:A109.

68. Suzigan S, Müller MEA, Lima WS, Verona CBM, Zerati Filho M. Brazilian primary renal tumors: clinical and pathological review of 137 cases with emphasis on renal cortical epithelial neoplasms. 2001; <http://conganat.uninet.edu/COMUNICACION-E/002/index.htm>.
69. Suzigan S, Athanazio D, Milanezi F, Lima WS, Verona CB, Zerati Filho M, et al. Microvessel density and b-FGF expression in oncocytomas and renal cell carcinomas. J Urol Pathol 2000;13:1-12.
70. Suzigan S. Classificação e diagnóstico diferencial das neoplasias renais [Palestra em CD-Rom]. SBP, editor. Curso denso CD3 do XXIII Congresso Brasileiro de Patologia; 2001:6-10 junho.
71. Müller MEA, Suzigan S, Furtado PS, Abe DVS, Verona CBM. Revisão clínico-patológica em 90 casos de neoplasias epiteliais corticais renais [Resumo]. Braz J Urol 2001;27:60-1.
72. Müller MEA, Suzigan S, Ambrogini A, Souza GF, Verona CBM. Carcinoma de células renais (CCR) em pacientes abaixo dos 50 anos [Resumo]. Braz J Urol 2001;27:87.
73. Müller MEA, Souza GF, Suzigan S, Calado AA, Verona CBM. Carcinoma de células renais (CCR) incidental e sintomático: aspectos clínico-patológicos [Resumo]. Braz J Urol 2001;27: 13-4.