

Original

Tumor renal del hámster dorado sirio tras intoxicación con dietilestilbestrol: confirmación ultraestructural de continuidad tumor-epitelio tubular y tumor-hiperplasia intersticial*

A. Peydró-Olaya, C. Carda y A. Llombart-Bosch

Departamento de Patología, Facultad de Medicina y Odontología, Universidad de Valencia.

SUMMARY

Introduction: The estrogen-induced kidney tumor of the Syrian golden hamster has been extensively used as a model for hormonal carcinogenic studies. In spite of all the different approaches, its characterization and histogenesis remain unresolved. The hamster tumor has been considered to be carcinoma, sarcoma, or nephroblastoma. Two different hypotheses exist, that of an epithelial-tubular origin, and that of a mesenchymalblastemal-interstitial origin. Objectives: To obtain the ultrastructural evidence of continuity between hamster kidney tumor and related kidney structures with no intervening basement membrane. Material and methods: Combined light-electron microscopy examination of serial sections of two typical cases of diethylstilbestrol (DES)-induced kidney tumor, including tumor and both renal tissue without apparent changes, and with preneoplastic changes (tubular dysplasia and interstitial hyperplasia). Results: Ultrastructural continuity of renal tumor and the epithelium of distal tubule through intercellular contacts between tumor cells and epithelial tubular cells was found in the two cases: in one case ultrastructural continuity of renal tumor and interstitial hyperplasia through intercellular contacts between tumor cells and interstitial fibroblastic-like cells was also demonstrated. Conclusions: The cells of the DES-dependent kidney tumors of the Syrian hamster possess the ability to establish direct contacts with the kidney epithelial tubular cells and the kidney fibroblastic-like interstitial cells. Nevertheless, this confirmed continuity between these structures is not sufficient criteria to support a given histogenesis. Rev Esp Patol 1998; 31(4): 417-425.

Key words: Diethylstilbestrol-kidney tumor - Syrian golden hamster

RESUMEN

Introducción: La producción de tumores renales malignos en el hámster dorado sirio por intoxicación crónica con dietilestilbestrol (DES) es un modelo de gran importancia en carcinogénesis hormonal experimental. Sin embargo, la caracterización e histogénesis de estos tumores aún mantiene aspectos sin resolver. Así se les considera carcinomas, sarcomas o nefroblastomas, y en su origen se invocan las células tanto del epitelio tubular como del intersticio renal. Objetivo: Evidenciar inequívocamente, con microscopía electrónica, las posibles relaciones de continuidad entre el tumor y las estructuras renales relacionadas para fundamentar morfológicamente la histogénesis tumoral. Material y métodos: Estudio mediante secciones seriadas de dos casos típicos del modelo experi-

*Trabajo efectuado con una ayuda del Programa Nacional de Salud de Madrid (SAF 97/0205).

mental, en los que los tumores renales dependientes del DES se asocian a tejido renal sin aparentes lesiones y también con lesiones pretumorales de displasia tubular e hiperplasia intersticial. Resultados: Demostración ultraestructural de continuidad, por contacto celular directo sin interposición de basales ni matriz intercelular, entre el tumor y el epitelio tubular nefrónico, en los dos casos, y continuidad tumor-células intersticiales hiperplásicas en uno de ellos. Conclusiones: Las células tumorales de los tumores dependientes del DES del hámster dorado sirio poseen la capacidad de establecer contactos directos con las células renales tubulares y fibroblásticas intersticiales. Ello, sin embargo, no permite establecer una histogénesis definible en el sentido de una naturaleza carcinomato-sa o sarcomatosa. *Rev Esp Patol* 1998; 31(4): 417-425.

Palabras clave: Tumor renal - Hámster dorado sirio dependiente del dietilestilbestrol

INTRODUCCIÓN

En carcinogénesis experimental está repetidamente demostrado que el hámster dorado sirio posee la capacidad única de desarrollar tumores renales por la acción prolongada del dietilestilbestrol (DES) o de los estrógenos naturales (1, 2). Los caracteres morfológicos de los tumores provocados por el DES en el hámster dorado sirio han sido comunicados por diversos autores (3-7) y nosotros mismos (8-10). Histológicamente los tumores presentan una morfología heterogénea, conjuntando diversos patrones de organización. Existe una marcada tendencia epitelial o epitelioidea, pero son también frecuentes las organizaciones indiferenciadas blastemales y sarcomatosas (10).

Se ha especulado sobre el posible origen de estas neoplasias. Inicialmente, los tumores se describieron como originados a partir del túbulo contorneado proximal, e idénticos al carcinoma renal primario de células claras (5). Este origen epitelial tubular ha sido invocado repetidamente (2, 3, 11). Sin embargo, la diversidad de los patrones histopatológicos de estos tumores condiciona que existan pareceres contrapuestos sobre su real histogénesis. En consecuencia, además del origen tubular, se han propuesto otras diversas hipótesis: así, se ha postulado un origen mixto combinado a partir de células tubulares corticales y estrómicas (5), o de células intersticiales dirigidas hacia una diferenciación epitelial (7), o de células intersticiales indiferenciadas con capacidad pluripotencial epitelial, mesenquimal y neuroectodérmica (9). Basándose en la positividad para la renina de las células, se ha invocado la posibilidad de un origen a partir del aparato yuxtaglomerular (12), y por el estudio de filamentos intermedios se ha sugerido su derivación de un tipo especial de célula muscular vascular (13).

Una de las principales pruebas en las que se fundamentó la hipótesis de considerar que los tumores depen-

dientes del DES del hámster son de naturaleza epitelial y están producidos a partir de la transformación del tubo nefrónico, fue la demostración de continuidad entre el tumor y el túbulo renal en dos casos, publicada por Kirkman y Robbins en 1959 (5). Este dato histológico, considerado entonces de gran valor, ha sido poco investigado con posterioridad y nunca confirmado a nivel ultraestructural. Nosotros hemos estudiado repetidamente con microscopía electrónica los tumores dependientes del DES del hámster (8-10), y uno de los datos que hemos perseguido es la posible relación de continuidad entre los tumores y las estructuras renales asociadas, considerando que su evidencia fundamenta morfológicamente la histogénesis tumoral. Siguiendo esta área de investigación, hemos conseguido captar ocasionales relaciones de continuidad entre el túbulo y el tumor y las células intersticiales y el tumor, mediante contactos directos entre las células tubulares y las células intersticiales con las células tumorales.

MATERIAL Y MÉTODOS

El material lo constituyen dos casos, seleccionados entre 15. de tumor renal, pertenecientes a hámsters sirios, machos y gonectomizados a los que se administró una suspensión 11,2 mM de 0,6 mg de DES vehiculizado en 0,2 ml de solución de carboximetilcelulosa al 1%, tres veces por semana durante nueve meses (8). Este material se redujo a pequeños fragmentos de 1 mm³, diez bloques en cada caso, que se fijaron con glutaraldehído y tetraóxido de osmio. La deshidratación se realizó en gradientes progresivos de soluciones de etanol-acetona y óxido de propileno. Para la imbibición-inclusión se empleó *Durcupan ACM*[®] de la firma Fluka AG.

La selección de los casos y el presente estudio lo realizamos con la observación de secciones semifinas seria-

das, realizadas en tandas de aproximadamente diez cortes. Cuando detectamos posibles situaciones de continuidad entre las células tumorales y las estructuras renales vecinas, confeccionamos los cortes ultrafinos, estudiándolos con el microscopio electrónico. Si este estudio resultaba negativo, renovábamos la tanda de secciones semifinas, repitiendo el proceso sucesivamente hasta agotar las piezas.

Para realizar las secciones (ultrafinas y semifinas) hemos utilizado un ultramicrotomo Reicher-Jung (Ultra-cut E). Las semifinas se han teñido con azul de toluidina y a las ultrafinas se les ha modificado el contraste con acetato de uranilo y citrato de plomo. En las observaciones ultraestructurales hemos empleado los microscopios electrónicos Jeol JEM100B y Zeiss 10A.

RESULTADOS

En los dos casos se trata de animales que con carácter unilateral presentaban tumoraciones renales multinodulares voluminosas, de más de 1 cm de diámetro. El diagnóstico realizado por el material destinado a estudio histológico convencional fue de nefroblastomas de carácter blastemal predominante, con áreas adenoideas e hipernefroides.

Los cortes semifinos de control evidencian en ambos casos tejido tumoral infiltrante, relacionado con estructuras corticorreales incluyendo glomérulos. El tumor presenta un carácter blastémico, pero en ambos casos se aprecian también zonas epiteliales adenoideas e hipernefroides. Además, los túbulos y el intersticio relacionados presentan una variada gama de lesiones hiperplásico-displásicas asociadas a ocasionales microtumores (*tumorlets*).

Estudio ultraestructural

Caso 1

El componente tumoral aparece formando amplias masas sólidas de células epitelioideas que infiltran el intersticio y distorsionan la arquitectura renal separando túbulos y glomérulos. En general se trata de formaciones compactas de células tumorales de pequeño tamaño y contornos irregulares. Las células establecen contactos mutuos, con diferenciaciones de unión rudimentarias. El



Figura 1. Caso 1. Zona tumoral epitelial adenoidea. Células tumorales cuboideas polimorfas, indiferenciadas, pobres en orgánulos. Las células se relacionan entre sí por diferenciaciones de unión rudimentarias (→) y delimitan microluces intracelulares (intra-l) y luces intercelulares (inter-l) ocupadas por abundantes microvellosidades y cilios.

núcleo es ovoide, irregular, polimorfo, de predominio eucromatínico, y el citoplasma es pobre en orgánulos.

Las zonas adenoideas (Fig. 1) las forman cordones irregulares de células cuboideas con citología semejante a las blastemales, que en su mutua relación establecen espacios de variado tamaño y morfología, constituyendo luces intercelulares comunicadas con microluces intracelulares. En estas cavidades y protruyendo desde la superficie celular hacia el interior luminal aparece un gran número de microvellosidades y cilios, estos últimos con la típica organización microtubular 9+2 propia de elementos móviles. En las zonas hipernefroides (Fig. 2) las células tumorales se organizan con escasas luces intercelulares. Los núcleos son como en las anteriores, irregularmente redondeados, pero los citoplasmas presentan un carácter más diferenciado, destacando la abundancia mitocondrial y de cisternas de retículo endoplásmico rugoso, así como de vacuolas lipídicas en

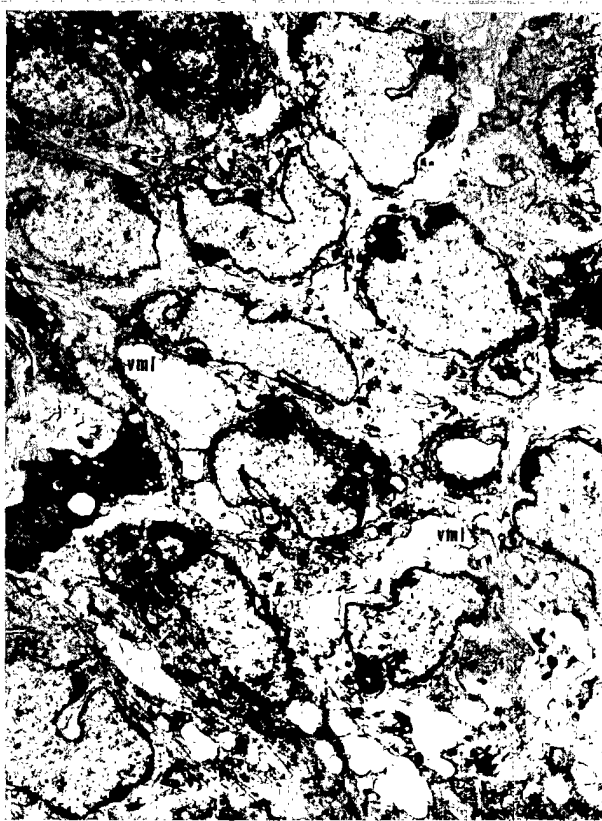


Figura 2. Caso 1. Zona tumoral epitelial sólida hipernefroide. Células tumorales de citoplasma diferenciado, rico en orgánulos, incluyendo vacuolas lipídicas multiloculares (vml).

organización multilocular. Al margen de su arquitectura, periféricamente la tumoración presenta una lámina basal continua de relación con el estroma renal que la separa de las estructuras vecinas.

El componente tubular nefrónico lo constituyen tubos proximales y distales en su mayoría con signos displásicos (Fig. 3). Estos cambios se evidencian en las células tubulares por modificaciones nucleares y citoplásmicas con una amplia gradación de intensidad. El polimorfismo nuclear se manifiesta por grados de irregularidad en la forma, el tamaño y la distribución de la cromatina. El citoplasma recuerda el propio de las correspondientes células tubulares normales, sobre todo por el carácter arquitectónico y la mutua relación. Así, en los túbulos proximales, las células tienden a la morfología prismática, mientras que en los tubos distales son cúbicas. Las luces tubulares centrales aparecen redondeadas y con grados diversos de amplitud en el caso del componente distal y enteramente ocupadas por microvellosidades en el caso de los túbulos proximales. En la distorsión citoplásmica de las células

tubulares destacan las modificaciones mitocondriales, irregularmente vacuolizadas, y la presencia de numerosos cuerpos densos intracitoplásmicos de carácter lisosomal y apariencia autofagosómica. En los tubos displásicos destaca su marcado refuerzo del citoesqueleto ectoplásmico basal, con la evidencia de haces de filamentos intermedios asociados a densificaciones del plasmalema. Periféricamente a los tubos se aprecia una lámina basal continua con frecuentes protrusiones citoplásmicas hacia el estroma.

El tejido intersticial, asociado a los túbulos displásicos y al tumor infiltrante, presenta signos de hiperplasia celular (Figs. 3 y 4). Esta hiperplasia se evidencia por el incremento de células de tipo fibroblástico; son células estrelladas, de núcleos irregularmente ovales y citoplasmas densos con abundantes vacuolas de contenido grueso proteináceo. En conjunto estas células adoptan una morfología reticular entre cuyas mallas se disponen el resto de los elementos estrómicos intersticiales, incluidos los vasculares.

Los *tumorlets* (Fig. 3) o tumoraciones microscópicas aparecen como formaciones esferoidales bien delimitadas, con la apariencia de ser nidos aislados de carácter sólido, constituidos por la agrupación de células tumorales indiferenciadas. Carecen de caracteres orgánicos renales, por lo que se distinguen fácilmente de los túbulos displásicos. Estos tumorcitos poseen una evidente lámina basal continua periférica en relación con el estroma.

Como ya hemos señalado, la mayor parte de la muestra corresponde a un tumor infiltrante cuyo crecimiento intersticial separa las estructuras tubulares de las glomerulares. Pero en esta relación los límites del tejido tumoral son netos y las células tumorales periféricas presentan una lámina basal continua de relación con el estroma, al igual que también la presentan los túbulos vecinos. Esta situación de perfecta separación se ve modificada puntualmente en dos zonas: una, donde el tumor se relaciona con una estructura tubular remanente de carácter distal, sin signos displásicos (Figs. 5 y 6), y otra, donde el tumor se relaciona con las células de una hiperplasia intersticial (Figs. 7 y 8). En ambas se producen relaciones intercelulares de contacto directo. En la continuidad túbulo-tumor se trata de una área tumoral adenociliar y las células tumorales contactan con las células tubulares en el punto de fusión de estructuras, produciéndose también una continuidad entre la luz tubular y una cavitación intratumoral. Bordeando la zona de contacto, la lámina basal tumoral se continúa con la lámina basal tubular, quedando entre ambas tejido intersticial (Figs. 5 y 6). En la continuidad tumor-

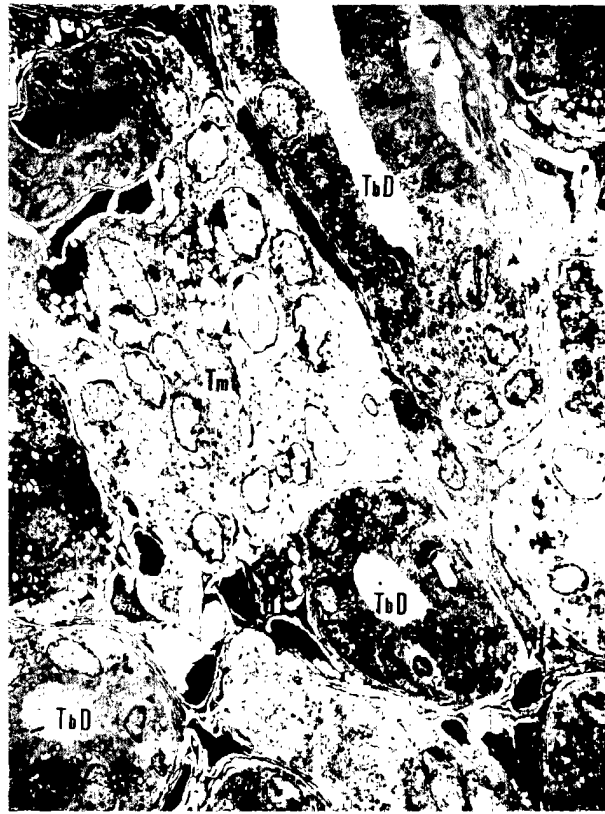


Figura 3. Caso 1. Nódulo tumoral microscópico (*tumorlet* = Tmt) en la zona renal cortical con intensa displasia tubular (TbD) y moderada hiperplasia intersticial (Hi). El foco tumoral está formado por células de elevada relación N/C, núcleos euromatinicos y citoplasmas indiferenciados ricos en microvacuolas lipídicas. Las células de los túbulos displásicos presentan cambios poiucilóticos, destacando en el núcleo la irregularidad del patrón cromatinico y en el citoplasma la frecuencia de vacuolas y cuerpos densos.

hiperplasia intersticial el contacto se establece entre las células tumorales, ricas en lípidos, de una área hipernefroide sólida, y las células fibroblastoides reticulares, con vacuolas grumosas, de una porción de intensa hiperplasia intersticial (Figs. 7 y 8).

Caso 2

Los caracteres generales del componente tumoral y de las estructuras renales relacionadas son semejantes al caso 1, por lo que obviamos detallar sus caracteres ultraestructurales.

También como en el caso anterior, el tumor infiltra las estructuras renales remanentes, conservando sus límites excepto en una zona donde se produce el contacto entre el túbulo y el tumor. En esta área el tumor posee la

típica arquitectura epitelial sólida, y las células tumorales presentan una morfología general muy próxima a las células tubulares. Se diferencian de ellas por la irregularidad nuclear, la riqueza citoplásmica en microvacuolas lipídicas y la presencia de luces intercelulares e intracelulares con cilios protruyendo hacia su interior. La relación entre el tumor y los túbulos es muy estrecha, pero entre ellos existe una separación conectiva. Esta situación, sin embargo, está modificada en una pequeña zona donde las células tubulares establecen contacto directo con las células tumorales, sin interposición de basales o elementos matriciales (Figs. 9 y 10).

DISCUSIÓN

Los dos tumores renales estudiados son estadios avanzados del modelo de carcinogénesis hormonal experi-



Figura 4. Caso 1. Hiperplasia intersticial limitada por túbulos displásicos (TbD). Red de células fibroblastoides, irregularmente estrelladas, con abundantes vacuolas citoplásmicas (*) de contenido grumoso, probablemente proteoglicanos, relacionada con la matriz conectiva estrómicica vascularizada con capilares (cap).

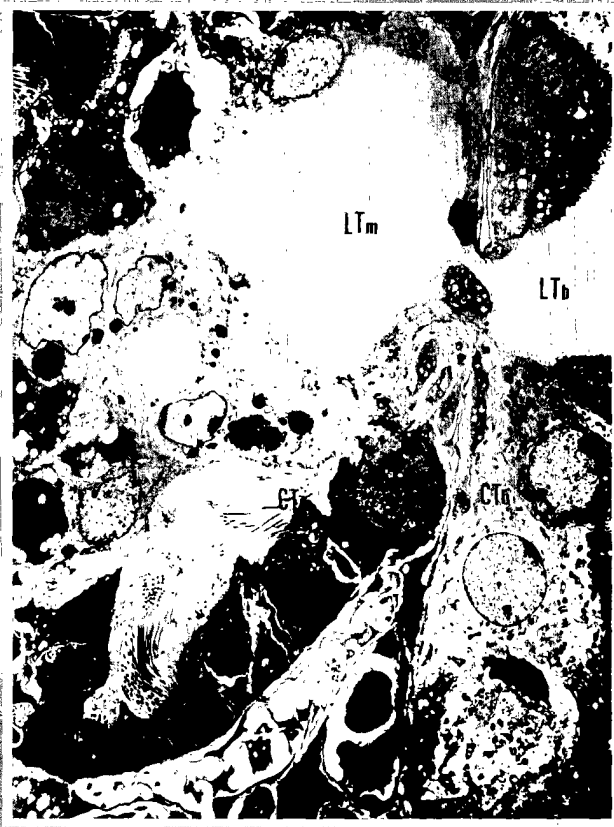


Figura 5. Caso 1. Visión panorámica de la relación de continuidad entre el epitelio tubular renal y el tumor. La luz tubular (LTb) se continúa por la falsa luz tumoral (LTm), estableciéndose una continuidad entre las células tubulares (CTb) y las células tumorales (CTm).



Figura 6. Caso 1. Detalle de la relación de continuidad entre el epitelio tubular renal y el tumor. Las células tubulares (CTb) establecen continuidad con las células tumorales (CTm). También se observa la lámina basal tubular (bTb), la lámina basal tumoral (bTm) y la célula intersticial (IC).

mental del hámster dorado sirio producido por intoxicación crónica con DES. La administración prolongada de DES produce en el riñón del hámster sucesivos cambios de carácter multifocal. Inicialmente, y antes de que se detecte la existencia de tumores, se evidencian modificaciones que afectan al componente tubular nefrónico y a las células del tejido intersticial de la corteza renal. Son las lesiones genéricamente denominadas displasia tubular e hiperplasia intersticial (5, 7-11). Los primeros tumores aparecen como pequeños nidos de células neoplásicas (*tumorlets*) en el espacio intertubular, sólo observables microscópicamente (9-11). Un segundo estadio tumoral viene dado por la presencia de pequeños nódulos tumorales, macroscópicamente detectables, que no modifican la forma del riñón ni aumentan su tamaño (9). El estadio final lo constituyen los tumores infiltrantes establecidos, que distorsionan la morfología del riñón y alcanzan en ocasiones grandes dimensiones, lle-

gando a invadir el peritoneo y los órganos vecinos (9). Nuestros tumores se corresponden con este último estadio y están formados por diversos patrones de organización, asociándose a lesiones renales displásico-proliferativas. Son, por tanto, la típica expresión florida de carcinogénesis renal progresiva en el hámster inducida por estrógenos.

La relación de continuidad entre el tumor renal y el epitelio tubular fue señalada y documentada por Kirkman y Robbins en 1959 (5). Se trata de dos tumores renales producidos en hámsters macho, uno de ellos con la implantación de *pellets* de estilbestrol y testosterona durante 368 días y el otro con *pellet* de estradiol implantado en el bazo durante 302 días. También son estadios avanzados del modelo hormonal de carcinogénesis renal del hámster. Las fotografías publicadas evidencian en ambos casos tumores de organización epitelial, que focalmente establecen relaciones de continuidad con es-



Figura 7. Caso 1. Visión panorámica de la relación de continuidad entre la hiperplasia intersticial reticular fibroblastoide y el tumor hipernefroide, por contacto entre las células hiperplásicas intersticiales (CHI) con vacuolas citoplásmicas de contenido grumoso (*) y células tumorales (CTm) con vacuolas lipídicas multiloculares (vml).



Figura 8. Caso 1. Detalle de la relación de continuidad entre la hiperplasia intersticial reticular fibroblastoide y el tumor hipernefroide, por contacto entre las células hiperplásicas intersticiales (CHI) con vacuolas citoplásmicas de contenido grumoso (*) y células tumorales (CTm) con vacuolas lipídicas multiloculares (vml) y dotadas de una lámina basal (bTm) periférica.

estructuras tubulares del segmento distal, sin que se observen cambios displásicos en los túbulos relacionados. Existe, por tanto, un estrecho paralelismo entre nuestros casos y los de Kirkman y Robbins: en todos ellos la relación se produce entre túbulos de morfología distal, sin signos displásicos, y la tumoración infiltrante posee un carácter epitelioide. En el caso 1 el contacto se establece con una porción adenoidea del tumor y en el caso 2 con una zona de carácter sólido epitelial hipernefroide, tratándose de la primera aportación ultraestructural documentada donde se evidencia la relación directa entre el tumor renal y el túbulo.

Kirkman y Robbins consideran que la continuidad túbulo-tumor ("continuity of recognizable tubular elements with unmistakable clusters of tumor cells, with no intervening basement membrane") es uno de los criterios razonablemente conclusivos de que los tumores renales de-

pendientes de la hormona son carcinomas renales. Sin embargo, estos autores autocritican esta opinión señalando la posibilidad de que la continuidad entre el túbulo y el tumor pueda deberse a una fusión secundaria (5). Nuestra interpretación difiere de la expresada por ellos, ya que consideramos que la continuidad túbulo-tumor en nuestros casos es de carácter secundario, es decir, el tumor no se ha producido por transformación maligna de la porción tubular específica de contacto, y nos sorprende que existiendo asociado al tumor un amplio abanico de lesiones displásicas tubulares, la continuidad tumor-túbulo se produzca precisamente con túbulos sin cambios displásicos.

Respecto a los caracteres ultraestructurales de la hiperplasia intersticial y de la relación de continuidad tumor-hiperplasia, no conocemos que existan antecedentes en la literatura. La hiperplasia intersticial ha sido definida en la carcinogénesis por estrógenos como lesión pre-



Figura 9. Caso 2. Visión panorámica de la relación de continuidad entre el tumor y el epitelio tubular renal. Zona de continuidad (*) entre células tumorales (CTm) y células tubulares (CTb).

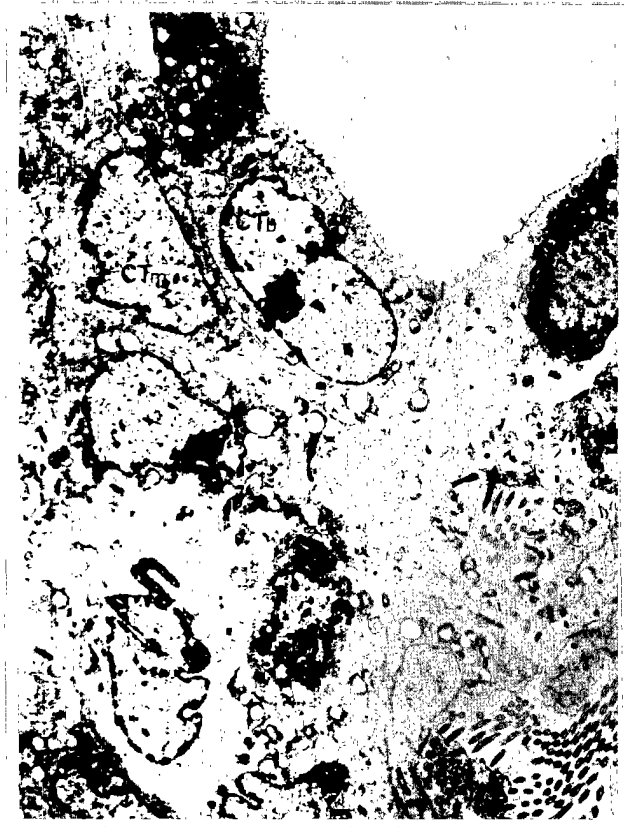


Figura 10. Caso 2. Detalle de la relación de continuidad entre las células tumorales (CTm) y las células tubulares (CTb).

tumoral (5, 7-10, 13). Sin embargo, las descripciones habitualmente la abordan con un carácter general y como fase carcinogénica relacionada con la aparición de focos tumorales tempranos (7), o en relación con tumores de morfología mesenquimal o sarcomatosa (5). La relación de continuidad tumor-hiperplasia intersticial por contacto intercelular directo, como en el caso de la relación tumor-túbulo, también la interpretamos como de carácter secundario. Esta opinión se basa en que tal contacto se produce de forma brusca, sin que existan cambios transicionales entre las células de apariencia fibroblástica, organizadas en red, de la hiperplasia intersticial y las células tumorales, con organización epitelioide.

Obviamente no es posible hacer ningún tipo de valoración estadística sobre la frecuencia de las continuidades tumor-túbulo o tumor-células intersticiales descritas. Sin embargo, el hecho de haberlas podido demostrar en una serie tan corta basándonos en diminutos fragmentos equivalentes a pocas centésimas del material total, y sin seguir

una sistemática rigurosa de cortes seriados, nos induce a pensar que tales contactos no son excepcionales.

Ya hemos indicado nuestro escepticismo a valorar la continuidad como argumento histogénico, ni tampoco es posible que hagamos demasiadas consideraciones sólo con la base morfológica. Sin embargo, es indudable que para que las células de los tumores DES dependientes del riñón del hámster puedan establecer contactos directos con células renales con fenotipos tan distintos como son las tubulares tipo epitelial y las intersticiales tipo fibroblastoide, precisan poseer un sistema de señalización con caracteres excepcionales. La capacidad para establecer contactos directos con diferentes tipos celulares, como los linfocitos T, no está ni mucho menos generalizado en las células tumorales, y posiblemente esta propiedad tenga un carácter inusual y sería otra más a añadir a los singulares caracteres de estos sorprendentes tumores.

En conclusión, el presente estudio demuestra inequívocamente, utilizando técnicas ultraestructurales que en

los tumores dependientes del DES del hámster dorado sirio, las células tumorales establecen relaciones de contacto directo, sin interposición de basales, con las células epiteliales de los túbulos renales y con las células fibroblásticas del estroma. Ello, sin embargo, no permite confirmar una histogénesis definible en el sentido de una naturaleza carcinomatosa o sarcomatosa.

BIBLIOGRAFÍA

1. Matthews VS, Kirkman H, Bacon RL. *Kidney damage in the golden hamster following chronic administration of diethylstilbestrol and sesame oil*. Proc Soc Exp Biol Med 1947; 66: 195-196.
2. Kirkman H, Bacon RL. *Estrogen-induced tumors of the kidney. I. Incidence of renal tumors in intact and gonadectomized male golden hamsters treated with diethylstilbestrol*. J Natl Cancer Inst 1952; 13: 745-755.
3. Horning ES, Wittick JW. *The histogenesis of stilboestrol-induced renal tumors in the male golden hamster*. Brit J Cancer 1954; 8: 451-457.
4. Mannweiler KI, Bernhard W. *Recherches ultrastructurales sur une tumeur rénale expérimentale du hamster*. J Ultrastruc:Res 1957; 1: 158-169.
5. Kirkman H, Robbins M. *Estrogen-induced tumors of the kidney in the Syrian hamster. V. Histology and histogenesis in the Syrian hamster*. Natl Cancer Inst Monogr 1959; 1: 93-139.
6. Liehr JG, Sirbasku DA. *Estrogen-induced kidney tumors*. En: Taub M (Ed.). Tissue culture of epithelial cells. Plenum Publishing Corp., 1985: 205-234.
7. González A, Oberley TD, Li JJ. *Morphological and immunohistochemical studies of the estrogen-induced Syrian hamster renal tumor: Probable cell of origin*. Cancer Res 1989; 49: 1020-1028.
8. Llombart-Bosch A, Peydró, A. *Morphological, histochemical and ultrastructural observations of diethylstilbestrol-induced kidney tumors in the Syrian golden hamster*. Eur J Cancer 1975; 11: 403-412.
9. Cortés-Vizcaino V, Peydró-Olaya A, Llombart-Bosch A. *Morphological and immunohistochemical support for the interstitial cell origin of oestrogen-induced kidney tumours in the Syrian golden hamster*. Carcinogenesis 1994; 15: 2155-2162.
10. Llombart-Bosch A, Peydró-Olaya A. *Estrogen-induced malignant tumor. Kidney. Syrian hamster*. En: Jones TC, Hard GC, Mohr U. (Eds.). Urinary System. 2ª ed. Monographs on Pathology of Laboratory Animals, ILSI. Springer-Verlag 1998; 179-198.
11. Goldfarb S, Pugh T. *Morphology and anatomic localization of renal microneoplasms and proximal tubule dysplasias induced by four different estrogens in the hamster*. Cancer Res 1990; 50: 113-119.
12. Dodge AH, Brownfield M, Reid IA, Inagami T. *Immunohistochemical rein study of DES-induced renal tumor in the Syrian hamster*. Am J Anat 1988; 182: 347-352.
13. Hacker HJ, Bannasch P, Liehr JG. *Histochemical analysis of the development of estradiol-induced kidney tumors in male Syrian hamsters*. Cancer Res 1988; 48: 971-976.

