

BUSP: UM FIBROSARCOMA EXPERIMENTAL DE CRESCIMENTO LENTO¹. NOTA PRÉVIA

LUIZ G. SPOLADORE *, **R. F. A. ALTMAN **** e **PAULO M. T. COTIAS ****

Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Guanabara
(com 8 figuras)

SUMÁRIO: Após ter-se verificado que a buclizina era capaz de acelerar o crescimento de tumor maligno em até 33%, animais de laboratório foram tratados com essa substância em doses subletais agudas e muito acima das doses terapêuticas, por vias subcutâneas e intraperitoneal, ocorrendo, ocasionalmente, o aparecimento de fibrosarcomas nos ratos Wistar e sarcoma indiferenciado e adenoma papilífero em camundongos Swiss. O primeiro tumor surgiu em 1970, ao qual foi dada a sigla "BUSP" (BUclizina-SPoladore). O tumor vem sendo mantido com facilidade, apresentando como características: crescimento lento, permitindo uma sobrevivência do animal em torno de três meses; peso em torno de cento e vinte e cinco gramas na fase final; intensa hiperemia peritumoral; tumor maciço, quase sem necrose na parte central; persistindo bastante livre entre a pele e os tecidos subjacentes, durante toda a evolução.

SÃO inúmeras as pesquisas experimentais com substâncias glicemiantes no campo da cancerologia. **SALTER** e cols. (13) demonstraram que a insulina e o glucagon inibem o crescimento de tumores malignos numa taxa de 10 e 40% respectivamente e que, associados, dão inibição de 70%. A experiência foi repetida por nós (17), em 1968, utilizando Sarcoma de Yoshida e os resultados foram semelhantes. Outros autores citados por **SALTER**, como **PICCALUGA E CIOFFARI**, von **WITZLEBEN**, **SILBERSTEIN** e cols., **DAVIDSON** e cols. e **GOMES DA COSTA**, também demonstra-

ram que a insulina pode causar inibição no crescimento dos tumores malignos.

ALTMAN e cols. (1, 2, 3) demonstraram que fosfolipídios injetados por via subcutânea é capaz de retardar o aparecimento do tumor induzido por hidrocarbonetos cancerígenos e que o colesterol acelera a formação do tumor.

Em consequência dessas experiências houve a possibilidade de se associarem substâncias hipo/hiperglicemiantes e fosfolipídios para verificar seus efeitos sobre a pega dos tumores transplantados e o seu crescimento.

Recebido para publicação em 3 de setembro de 1973.

1 Trabalho do Laboratório de Quimioterapia do Departamento de Química e Terapêutica Experimental do Instituto Oswaldo Cruz.

* Bolsista do Instituto Oswaldo Cruz.

** Bolsistas do Conselho Nacional de Pesquisas.

ALTMAN e SPOLADORE (4) verificaram, então, que agentes glicemiantes como a antazolina, a insulina e a aloxana associadas com fosfolipídios são capazes de impedir a pega dos transplantes entre 35 e 91% e de inibir o crescimento dos transplantes que pegaram, entre 27 e 53%. Nessas experiências foi incluída a buclizina e verificado que essa substância não modificou a incidência da pega dos transplantes e acelerou o crescimento dos tumores em até 33%. Diante desse fato, se fez experiência para verificar qual seria o efeito da buclizina sobre ratos e camundongos normais, em doses subletais agudas e muito acima das doses terapêuticas, resultando o aparecimento de sarcomas e adenoma após um tempo variável de 8 a 12 meses, tendo-se utilizado doses variáveis para cada grupo.

MATERIAL E MÉTODOS

GRUPO I — Um grupo de seis ratos Wistar de três meses de idade recebeu buclizina por via subcutânea nas doses de 25, 50, 75, 100, 125 e 150 mg em dias alternados e por animal, num total de oito aplicações, ocorrendo a morte dos três que receberam as doses maiores, logo nas primeiras semanas. Somente os três que receberam as doses menores sobreviveram e ficaram em observação durante um ano. Nos primeiros meses os animais se apresentaram com bom aspecto, pelos abundantes e sedosos e tecido adiposo mais abundante que o habitual, em comparação com outros animais que não receberam buclizina. Em abril de 1970 foi notada massa tumoral palpável na região axilar direita no animal que recebeu a dose de 75 mg. Foram sacrificados, e a massa tumoral dividida em fragmentos para exame histopatológico e transplantes.

GRUPO II — Um grupo de trinta e dois camundongos Swiss recebeu buclizina por via intraperitoneal na dose de 4 mg por semana e por animal, dissolvida em 0,2 ml

de solução fisiológica, durante dez semanas seguidas. Após oito meses restavam dezoito animais sendo que em um deles havia massa tumoral sólida no dorso, junto à cauda. O grupo foi sacrificado e o tumor, parte transplantada em cinco outros animais e parte remetida à Anatomia Patológica. O grupo testemunha inicial se constituiu de trinta animais, restando vinte e cinco no dia em que os experimentais foram sacrificados e estando todos normais ao exame macroscópico.

GRUPO III — Um grupo de trinta e oito camundongos Swiss recebeu buclizina por via subcutânea na dose de 4 mg por semana e por animal, dissolvida em 0,2 ml de solução fisiológica, durante dez semanas seguidas. Ao final de oito meses o grupo se reduziu a três animais. Foram sacrificados, e ao exame macroscópico, encontrou-se em um, massa tumoral arredondada na região peri-hilar do pulmão esquerdo, da qual foi transplantada a metade e a outra enviada à Anatomia Patológica; o outro apresentava atrofia dos globos oculares, opacificação da córnea e rins edemaciados, moles e de cor róseo-clara; o terceiro examinado estava normal. O grupo testemunha, constituído de vinte e cinco animais, que foram sacrificados, mostrando-se normais ao exame macroscópico.

GRUPO IV — Um grupo de sete ratos Wistar de nove dias de idade recebeu 10 mg de buclizina por via subcutânea, em dias alternados, durante dez dias e 20 mg durante outros dez dias. Ao mesmo tempo recebeu cyproheptadine na dose de 1,5 mg em dias alternados por igual período. Após oito meses, dos quatro animais restantes, um apresentava massa tumoral no dorso. Foram sacrificados, sendo parte do tumor transplantada para outros ratos e parte remetida à Anatomia Patológica. O grupo testemunha constituído de seis animais da mesma ninhada, que ao final da experiência estava reduzido para três, mostrou-se normal ao exame macroscópico.

Em dois grupos de camundongos Swiss, um com 12 e outro com 25 animais, recebendo buclizina por via subcutânea e solução de buclizina sobre a pele respectivamente, ao final de um ano não apereceu tumor.

RESULTADOS

GRUPO I — Buclizina subcutânea
— A massa tumoral retirada do rato Wistar desse grupo, media dois por um e meio centímetros em suas maiores dimensões, com aspecto discretamente lobulado, com intensa vascularização em torno, bastante móvel sob a pele, que ao corte se apresentou de cor róseo-clara e de consistência firme. O tumor transplantado apresentou alguma dificuldade de pega nos primeiros transplantes, encontrando-se agora bastante estável em sua viabilidade. A fotografia anexa é de um rato Wistar com tumor de transplante e está identificado como “FIBROSARCOMA BUSP”. O laudo histopatológico tem o seguinte conteúdo: “Neoplasia constituída por células bipolares, dispostas em feixes ou em turbilhões, com as mais diversas orientações em relação ao plano de seção histológica. Os núcleos destas células são ovóides ou bastoniformes, com a cromatina constituída por finos grânulos. Figuras de mitoses atípicas muito freqüentes. As células neoplásicas infiltram o tecido muscular adjacente. Presente diferenciação colágena intersticial, mais abundante nas porções periféricas do tumor, bem como grandes áreas necróticas. Diagnóstico histopatológico: fibrosarcoma.” Esse tumor está sendo mantido no Laboratório. Nas fotografias estão o rato Wistar com tumor de manutenção e o corte histológico do fibrosarcoma BUSP, também de manutenção.

GRUPO II — Buclizina intraperitoneal
— A massa tumoral retirada do camundongo Swiss desse grupo, estava bem aderente à pele e aos planos

musculares próximos, localizada no dorso do animal, junto à cauda. Media dois e meio, por dois centímetros em suas maiores dimensões. Os transplantes feitos para os cinco camundongos aumentaram de volume, permanecendo estável durante quatro semanas, regredindo progressivamente daí por diante até o desaparecimento completo. Três meses após o desaparecimento dos tumores transplantados, os animais foram sacrificados e examinados, não se encontrando alteração macroscópica. O animal com tumor primitivo não foi fotografado. O laudo histopatológico tem o seguinte conteúdo: “Tumor maligno de caráter sarcomatoso exibindo anaplasia acentuada. O polimorfismo nuclear é constante e observa-se numerosas figuras de mitose. O citoplasma celular é predominantemente eosinofílico. Notam-se extensas áreas de necrose com periferia circundada por halo de leucócitos polimorfonucleares. Diagnóstico histológico: sarcoma indiferenciado.” O sarcoma está identificado como o “SARCOMA I. O. C.” (Instituto Oswaldo Cruz), porém não se logrou a sua manutenção a partir desse grupo. Estão fotografados o camundongo com o tumor transplantado e o corte histológico do sarcoma IOC primitivo.

GRUPO III — Buclizina subcutânea
— O camundongo desse grupo apresentou massa tumoral arredondada, de meio centímetro de diâmetro, junto ao hilo pulmonar, um pouco aderente ao pulmão. Não fazia nenhuma compressão sobre órgãos. Apresentava-se de cor róseo-clara. O transplante de parte do tumor em dois ca-

mundongos não se desenvolveu. O laudo histopatológico tem o seguinte teor: "Fragmento de pulmão exibindo discreto infiltrado leucocitário mononuclear. Junto, fragmento de tecido tumoral. O caráter celular é mais do tipo epitelial com as células sustentadas por traves conjuntivas. A disposição exhibe aspecto papilífero. Os elementos nucleares se apresentam bastante regulares e nos cortes estudados não se observa invasão tecidual. Diagnóstico histopatológico: pelo aspecto do tumor consideramo-lo como adenoma papilífero." O tumor primitivo não foi fotografado em sua região anatômica. Estão fotografados cortes histopatológicos em grande e pequeno aumentos.

GRUGO IV — Buclizina e cyproheptadine subcutâneas — A massa tumoral do rato Wistar desse grupo, tinha aspecto discretamente lobulado, media três, por dois e meio e por dois centímetros em suas maiores dimensões, bastante móvel sob a pele, com moderada congestão vascular em torno. O tumor foi transplantado para outros cinco ratos, tendo os transplantes aumentado de volume, lenta e progressivamente durante um mês e meio, regredindo posteriormente, não se logrando a sua manutenção. O laudo histopatológico tem o seguinte teor: "Neoplasia maligna do tecido conjuntivo, constituída por inúmeros feixes de fibras que se entrecruzam desordenadamente em vários planos. Os núcleos celulares se mostram alterados em todos os campos examinados, notando-se figuras de mitose, mas não em grande número. O tumor apresenta invasão em relação ao tecido muscular. Há infiltrado leucoci-

tário mononuclear (linfócitos) principalmente na periferia do tumor. Diagnóstico histopatológico: fibrosarcoma." O animal com o tumor primitivo e o corte histológico estão fotografados.

DISCUSSÃO

Depois que MORREN e cols. (10), em 1951, sintetizaram e patentearam novas substâncias anti-histamínicas e assinalaram a atividade biológica excepcional de uma série de 1-4 bis (aralcoil) piperazina na qual se inclui a buclizina, P'AN e cols. (11), em 1954 estudaram a ação farmacológica da buclizina e da meclizina. Esses autores verificaram que em camundongos Swiss, machos, a dose que determina a toxidez aguda de buclizina por via oral é de 2.100 mg/kg e por via intraperitoneal é de 430 mg/kg. A toxidez crônica foi pesquisada em cachorros e ratos, não tendo eles verificado alteração ou sintoma nos animais durante um período de seis meses. Foram feitos estudos hematológicos detalhados, bioquímicos do sangue, prova de função hepática (bromosulfaleína), prova de função renal (fenoltaleína) e exame de urina com intervalos mensais, todos mostrando valores dentro da normalidade. Em um grupo de doze camundongos Swiss que recebeu buclizina na dieta, houve aumento de peso significativo em relação ao grupo controle. Das experiências realizadas e das observações durante seis meses, concluíram não ser tóxica essa substância, a buclizina.

CASTELAR e cols. (7) verificaram que a buclizina produz hipoglicemia e hiperlactidemia, contrariando assim, os resultados de P'AN e cols. (11) e ad.

mitem que a baixa da glicemia ocorra por efeito Pasteur, isto é, na carência de oxigênio a glicólise na sua fase anaeróbica aumenta, havendo captação periférica da glicose e conseqüente hipoglicemia, aumentando, também, a produção de ácido láctico e a concentração de fosfato inorgânico com redução do número de ligações fosfóricas energéticas.

Em trabalhos bioquímicos de CASTELAR e cols. (8) ficou demonstrado que a buclizina (1-p-butil (t) benzil 4-p-clorobenzidril dietilenodiamina) causa um dano no sistema enzimático das mitocôndrias em suas enzimas succínico-desidrogenase e citocromo-oxidase, provocando bloqueio da cadeia respiratória e, conseqüentemente, redução da utilização do oxigênio. O desvio metabólico se faz, então, no sentido da formação do ácido láctico com hiperlactidemia cuja proporção com o ácido pirúvico excede o valor normal de 10:1. Esses autores admitem que a anoxia tissular produzida pela buclizina ative o shunt da hexose monofosfato produzindo um aumento da formação de TPNH e conseqüente aumento da síntese de ácidos graxos. Foi demonstrado por WENNER e cols. (21, 22) que homogenatos de tecidos quando adicionados de DPN (difosfo-piridina dinucleotídio) têm a oxidação da glicose estimulada pela via de Embden-Meyerhoff e quando adicionados de TPN (trifosfo-piridina dinucleotídio (têm ativada a via do shunt da hexose monofosfato (via de Warburg-Lipmann-Dickens)). SIPERSTEIN e FAGAN (16) confirmaram esses fatos e verificaram que o estímulo da glicólise pela via de Embden-Meyerhoff causa um aumento na síntese de ácidos graxos duas ou três vezes

mais que o normal e insignificante aumento de esteróis, nos quais está incluído o colesterol e que o estímulo do shunt da hexose monofosfato causa aumento de trinta a cem vezes mais de ácidos graxos e de quarenta a cem vezes de esteróis, incluindo o colesterol. Na transformação da glicose 6-fosfato para ácido glicônico 6-fosfato, o TPN é reduzido para TPNH e sua disponibilidade aumenta e, segundo esses autores, essa disponibilidade é fator de regulação na síntese de ácidos graxos e colesterol. TEPPERMAN e TEPPERMAN (18) demonstraram que a redução de TPN para TPNH pelas enzimas glicose 6-fosfo-desidrogenase e 6-fosfogliconato-desidrogenase em pH 7,6 ativa a lipogênese hepática.

Muitos autores nacionais fizeram experiências clínicas com a buclizina e verificaram a conseqüência das modificações metabólicas citadas. PERES (14), BLASI e cols. (5), SILVA e cols. (15), CAMILLO-MOURA e cols. (6) e PANUZZIO FILHO (12) verificaram aumento do peso corporal e do apetite dos pacientes tratados com buclizina associada ou não a vitaminas. Fato em evidência é que o estímulo do apetite e o ganho ponderal às custas do aumento do tecido adiposo, é permanente ou pelo menos duradouro para os pacientes, conforme verificaram BLASI e cols. (5).

PANUZZIO FILHO (12) não verificou alterações nos valores da pressão arterial e do pulso dos pacientes que fizeram uso de Postavit (buclizina e vitaminas) que, de certo modo, põe em evidência a possibilidade de não haver diminuição do fluxo sanguíneo para os tecidos e, conseqüentemente, não haver anoxia tissular no sentido usado por CASTELAR e cols. (7). As-

sim, parece que a buclizina não leva à carência de oxigênio nos tecidos ou nas células e sim, à sua não-utilização por bloqueio enzimático nas mitocôndrias.

WARBURG e KUBOWITZ ⁽¹⁹⁾ estudaram o metabolismo dos tumores malignos e dos tecidos normais e verificaram que os tecidos cancerosos produzem ácido láctico mesmo em presença de oxigênio, enquanto que os tecidos normais só o fazem em atmosfera de nitrogênio. Porém foi verificado, também, que uma pequena quantidade de oxigênio pode ser utilizada pelos tecidos cancerosos quando colocados em meio aeróbico, mostrando que o seu sistema oxidativo não está de todo lesado ou bloqueado.

Uma experiência de GOLDBLATT e CAMERON ⁽⁹⁾ demonstrou que cultura de fibroblastos de miocárdio de ratos de cinco dias, mantida em ambiente anaeróbico alternado com aeróbico produziu a cancerização dessas células, dando tumores transplantáveis. Se a baixa da concentração de oxigênio intracelular determinada pela alternância do ambiente gasoso é equivalente a um estado de concentração normal de oxigênio numa célula parcialmente incapaz de utilizá-lo por lesão do sistema enzimático respiratório, parece, então, que o bloqueio das enzimas respiratórias mitocondriais do sistema succino-oxidase, succínico-desidrogenase e citocromo-oxidase, pela buclizina, poderia ter alguma relação com os tumores que apareceram nos grupos experimentais anteriormente citados.

WARBURG ⁽²⁰⁾ em seu trabalho "On the Origin of Cancer Cells" admite haver duas fases na cancerização. Numa primeira fase ocorreria in-

júria irreversível da respiração e numa segunda fase uma longa luta pela existência, na qual uma parte da célula perece por perda de energia e a outra parte procuraria recuperar a energia respiratória perdida, às custas da energia de fermentação que está representada pela transformação do ácido pirúvico em ácido láctico ao invés de ácido acético. Afirma que as células necessitam da energia respiratória para preservar a sua estrutura e, se a respiração é inibida, ambas, estrutura e respiração desaparecem e que os tóxicos respiratórios levam à cancerização por esse mecanismo.

SUMMARY

BUSP: A Slowly Growing Experimental Fibrosarcoma

After having verified that buclizine was capable to promote the growth of malignant tumours by up to 33 per cent, rats and mice were treated with this substance in doses which lie below the acute sublethal, but very much above the therapeutical dose. Occasionally, some tumours appeared, namely a fibrosarcoma in Wistar rats and undifferentiated sarcoma and a papillary adenoma in Swiss mice. The first tumour appeared in 1970 and was designated as "BUSP" (BUclizine-SPoladore). It could be easily maintained until this date. Its characteristics are: slow growing, permitting the bearer's survival for about three months; the weight reaches about 125 g in the final stage; intense peritumoral hyperemia; a massive tumour almost without necrosis in the central part; occurring freely between the skin and the subjacent tissues during its whole evolution.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos ao Dr. Alexandre Alencar pelo laudo histopatológico do tumor do Grupo I e ao Dr. Guido Vidal Scäffer pe-

los laudos histopatológicos dos tumores dos Grupos II, III e IV; aos fotógrafos Maria da Penha Costa e Nilton de Azevedo; ao Sr. Vivaldo Amaral pela assistência técnica.

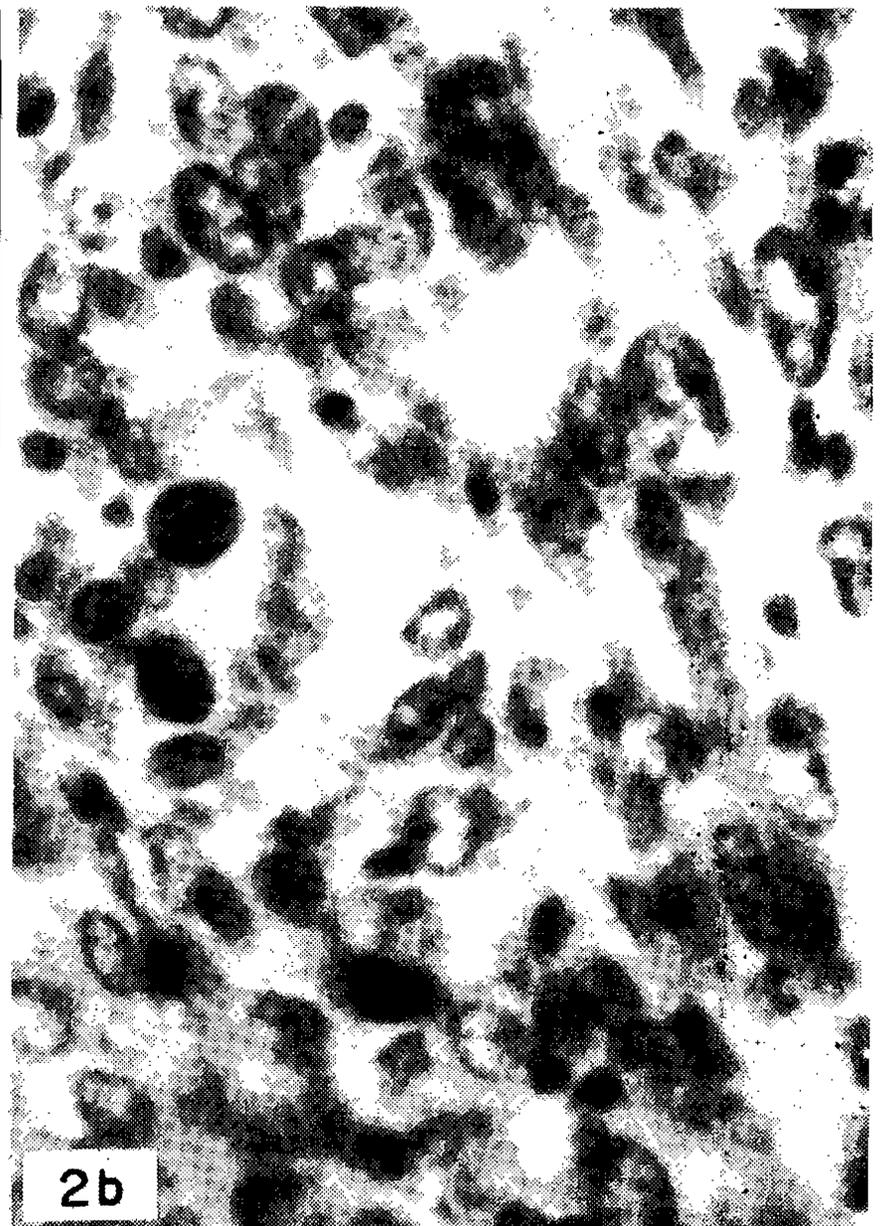
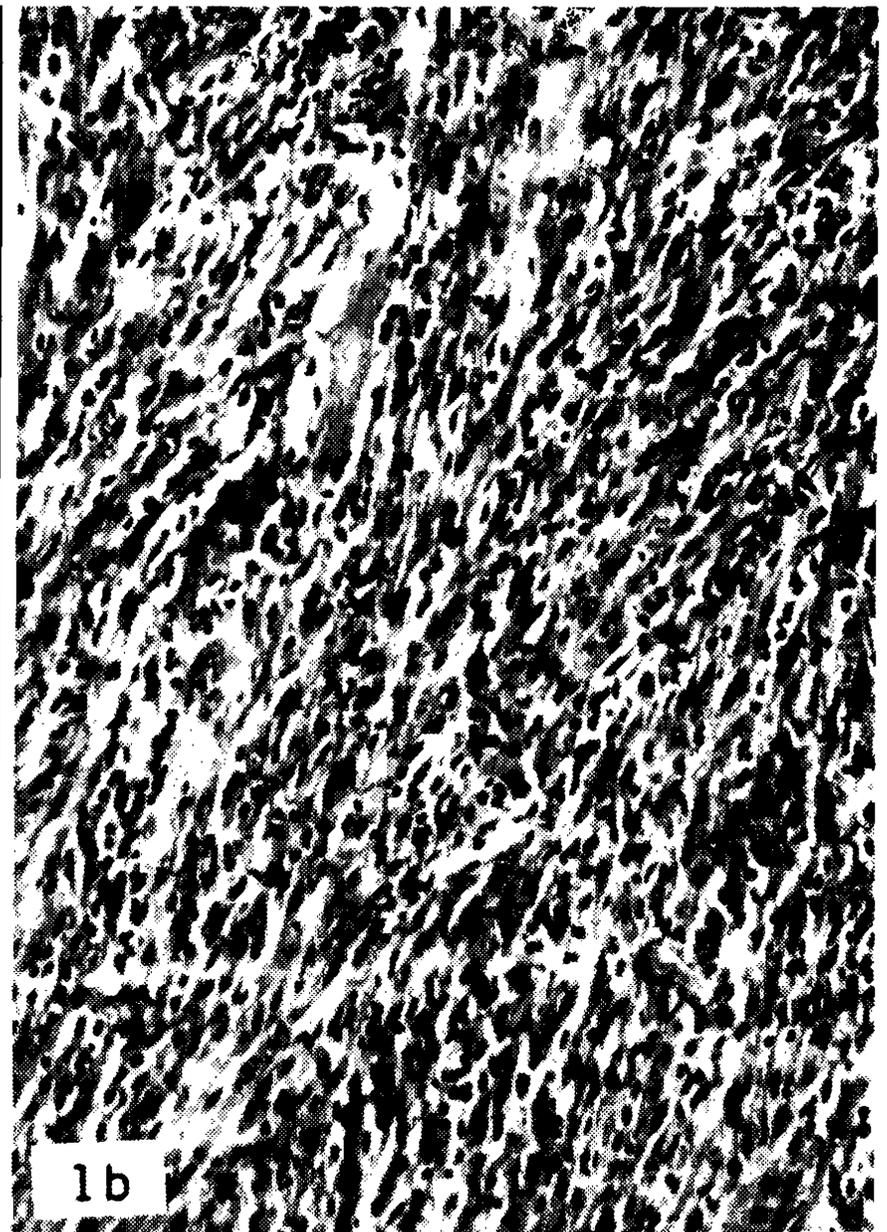
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 — ALTMAN, R. F. A., 1972 — Carcinogenicity of Cholesterol Inhibited By Phospholipids. *Arch. Geschwulstforsch.* 41 (2) 107-109.
- 2 — ALTMAN, R. F. A., PUGACHIOV, O. BALLINI-KERR, I., 1968 — Phospholipids (PL) and Cholesterol (Chol) Promotes the Formation of Tumours Induced by Carcinogenic Hydrocarbons. *Z. Naturforsch.* 23b (9) 1277-1279.
- 3 — ALTMAN, R. F. A., PUGACHIA, O., BALLINI-KERR, I. PINTO, L. L. S., 1968 — The influence of subcutaneously injected phospholipids (PL) and Cholesterol (Chol) on the formation and growth of tumours induced by 3-methylcholanthrene (MeC). *Arch. Geschwulstforsch.* 31 (2) 133-143.
- 4 — ALTMAN, R. F. A. SPOLADORE, L. G., 1970 — Glycemic agents associated with phospholipids (PL) and Cholesterol (Chol) as growth inhibitors of implanted tumours. *Arch. Geschwulstforsch.* 35 (3) 207-216.
- 5 — BLASI, R., URATANE, L., VERO-NE, O. COHEN, A., 1968 — Estudo clínico de um novo agente orexígeno. *O Hospital* (Rio de Janeiro), 74 (4) 1279-1284.
- 6 — CAMILLO-MOURA, L., SOLI, A. S. V. BEZERRA, L. M. H., 1968 — Ensaio com a buclizina em associações a aminoácidos essenciais e vitaminas do complexo B (Buclivit) no tratamento da inapetência infantil. *O Hospital* (Rio de Janeiro), 74 (3) 939-946.
- 7 — CASTELAR, E., MELO, G., SALES, R. GONÇALVES, A., 1966 — Considerações terapêuticas sobre a ação hipoglicemiante da Buclizina (Postafen). *O Hospital* (Rio de Janeiro), 70 (5) 1361-1369.
- 8 — CASTELAR, E., GONÇALVES, A., SALES, R. MELO, G., 1968 — Lactidemia e piruvicemia no estudo do efeito hipoglicemiante da Buclizina (Postafen). *O Hospital* (Rio de Janeiro), 74 (6) 2045-2050.
- 9 — GOLDBLATT, H. and CAMERON, G., 1953 — Induced Malignancy in Cells from rat myocardium subjected to intermittent anaerobiosis during long propagation in vitro. *J. Exptl. Med.* 97 (4) 525-552.
- 10 — MORREN, H., TROLIN, S., DENAYER, R., GRIVSKY, E. et MARICQ, J., 1951 — Nouvelles substances antihistaminiques à action prolongée: les 1-4 bis (aralcoyl) piparazines. *Bull. Soc. Chim. Belg.* 60, 282-295.
- 11 — P'AN, S. Y., GARDOCKI, J. F. and REILLY, J. C., 1954 — Pharmacological Properties of Two New Antihistaminics of Prolonged Action. *J. Am. Pharm. Ass.* 43 (11) 653-656.
- 12 — PANUZZIO FILHO, M., SILVEIRA, O. A., RUPPOLO, W. SILVEIRA, L. M., 1968 — A propósito de algumas observações realizadas com buclizina associada a vitaminas como anabolizante não-hormonal. *O Hospital* (Rio de Janeiro), 74 (4) 1257-1272.
- 13 — SALTER, J. M., MEYER, R., BEST, C. H., 1958 — Effect of insulin and

- glucagon on tumour growth. *Brit. Med. J.* 2 (1) 5-7.
- 14 — PERES, O. R. S., 1969 — Postavit na tuberculose evolutiva. *O Hospital* (Rio de Janeiro), 76 (1) 87-92.
- 15 — SILVA, P., CHAVES, C. B., MARGALHÃES, C. D., LOUREIRO, L. A., SOARES, D. P., SOUZA, A. M., JONES, W. A. ROCHA, S. M. B., 1968 — Efeitos de uma associação de buclizina e vitaminas sobre o apetite e o peso corporal. *O Hospital* (Rio de Janeiro), 74 (4) 1275-1278.
- 16 — SIPERSTEIN, M. D. FAGAN, V. M., 1957 — Role of Glycolysis in Fatty Acid and Cholesterol Synthesis in Normal and Diabetic Rats. *Science*, 126, 1.012-1.013.
- 17 — SPOLADORE, L. G., 1968 — Efeitos da insulina e do glucagon sobre o crescimento do Sarcoma de Yoshida. *Rev. Bras. Med.* 24 (9) 711-714.
- 18 — TEPPERMAN, H. M. TEPPERMAN, J., 1958 — The Hexosemonophosphate Shunt and Adaptive Hyperlipogenesis. *Diabetes*, 7 (6) 478-485.
- 19 — WARBURG, O. und KUBOWITZ, F., 1927 — Stoffwechsel wachsender Zellen (Fibroblasten, Herz, Chorion) *Biochem. Z.* 189, 242-248.
- 20 — WARBURG, O., 1956 — On the Origin of Cancer Cells. *Science*, 123 (3191) 309-314.
- 21 — WENNER, C. E., DUNN, D. F. and WEINHOUSE, S., 1953 — A Study of Glucose Oxidation in whole tissue homogenates. *J. Biol. Chem.*, 205 (1) 409-422.
- 22 — WENNER, C. E. and WEINHOUSE, S., 1956 — An Isotope tracer study of glucose catabolism pathways in liver. *J. Biol. Chem.* 219 (2) 691-703.

ESTAMPA I

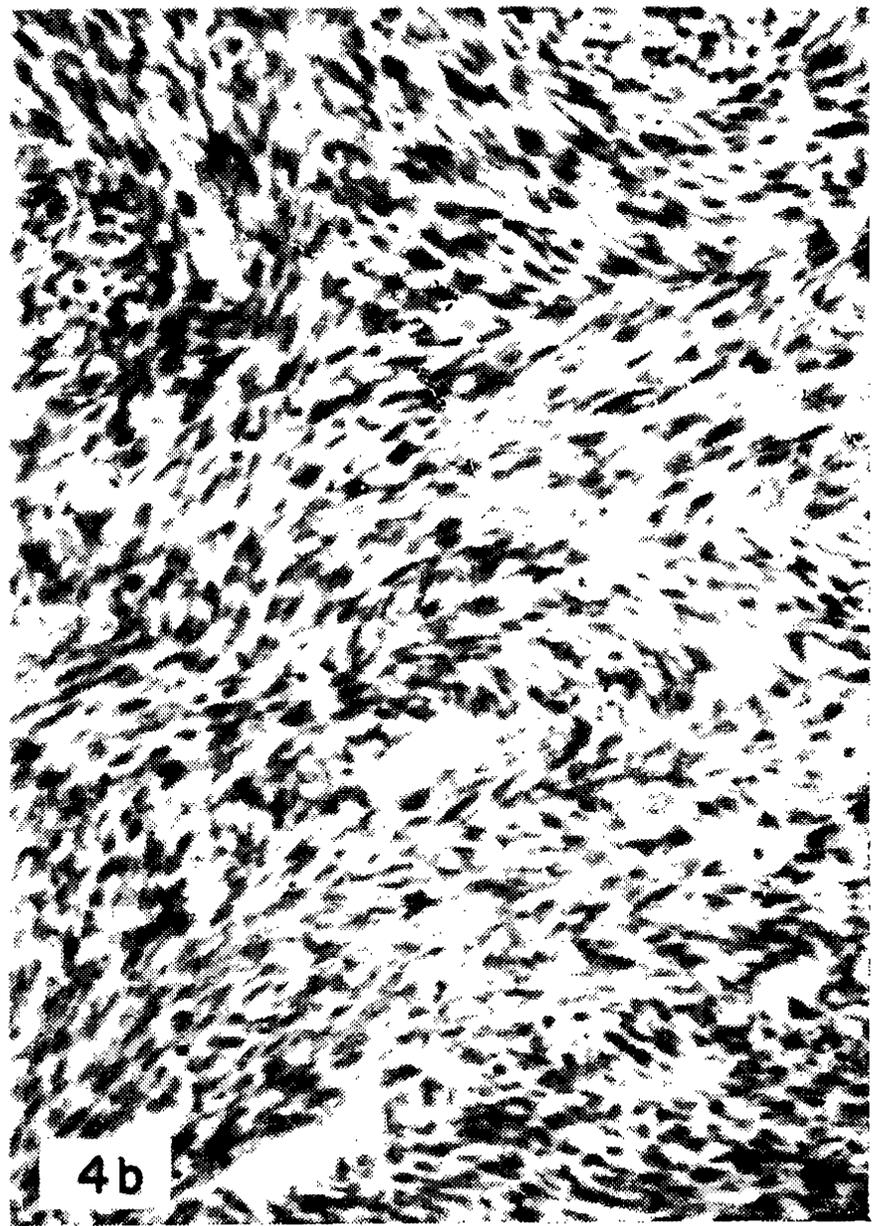
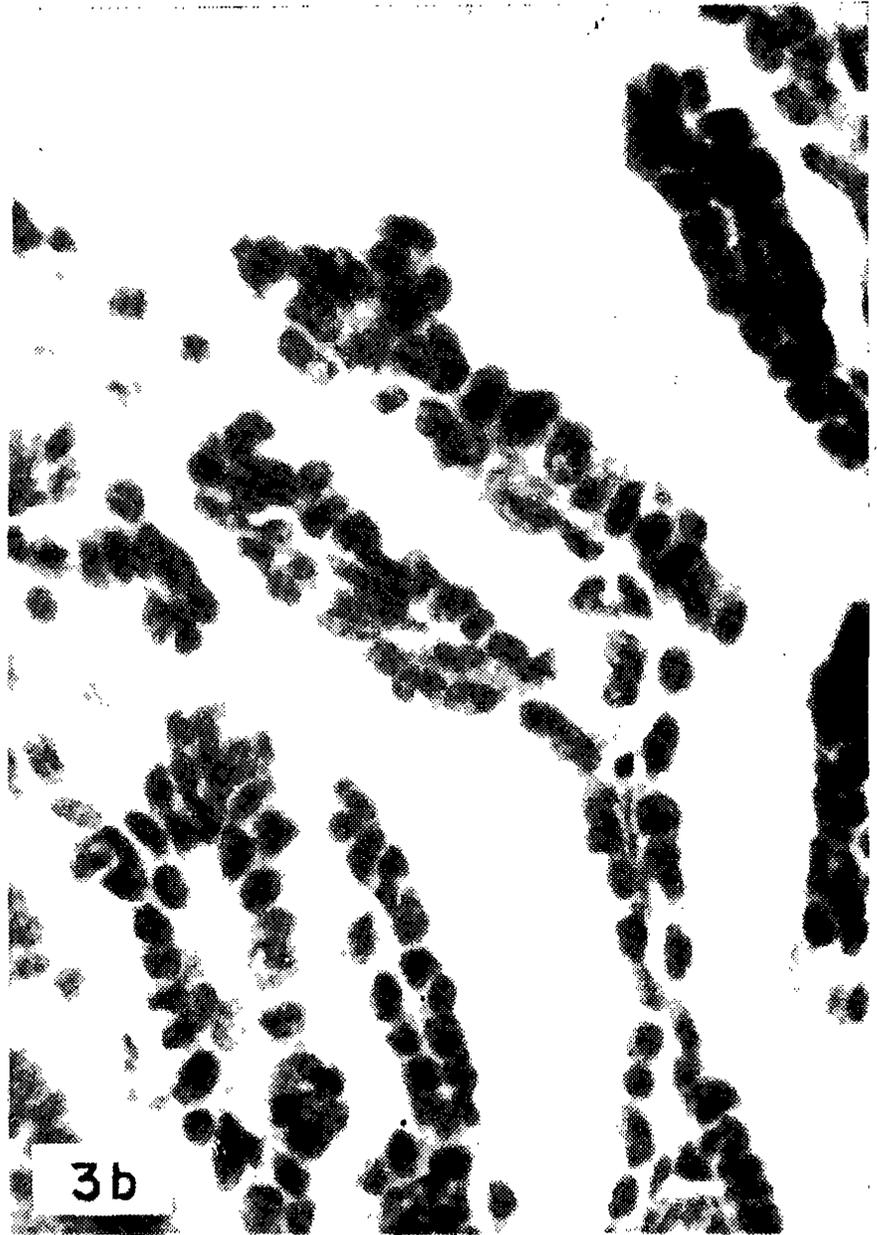
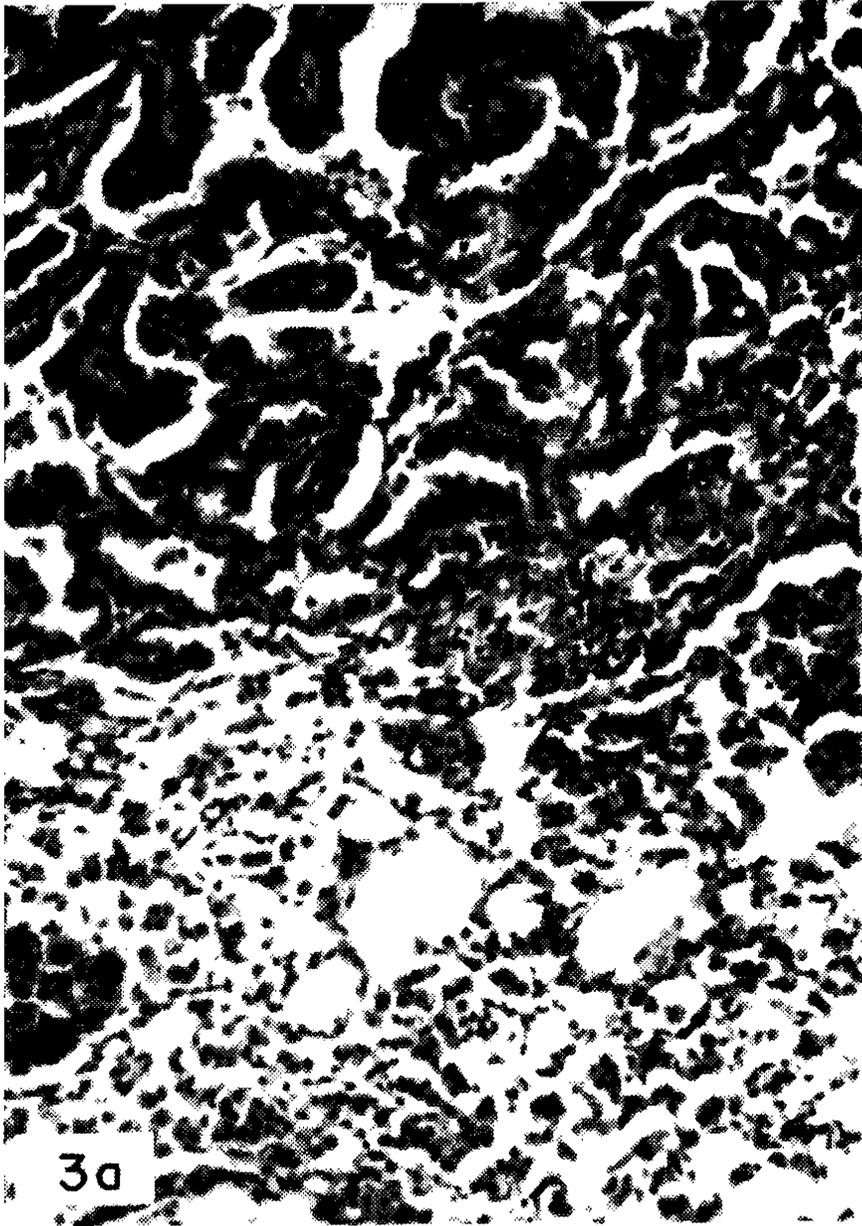
- Figura n.º 1-a — Rato Wistar mostrando o FIBROSARCOMA BUSP de manutenção, com dois meses de evolução. Tumor do GRUPO I.
- 1-b — Corte histológico do FIBROSARCOMA BUSP de manutenção. Aumento: Oc. 10 x Obj. 10. Coloração Hematoxilina-Eosina. Tumor do GRUPO I.
- Figura n.º 2-a — Camundongo Swiss mostrando o SARCOMA I.O.C. do primeiro transplante, com um mês de evolução. Não se logrou manutenção desse tumor. Tumor do GRUPO II.
- 2-b — Corte histológico do SARCOMA I.O.C. primitivo. Aumento: Oc. 10 x Obj. 40. Coloração pela Hematoxilina-eosina. Tumor do GRUPO II.



Spoladore & cols: *BUSP: Fibrosarcoma Experimental*

ESTAMPA II

- Figura n.º 3-a — Corte histológico do ADENOMA PAPILÍFERO em pequeno aumento. Oc. 10 x Obj. 10, mostrando continuidade do adenoma com o parênquima pulmonar. Coloração pela Hematoxilina-Eosina. Tumor do GRUPO III.
- 3-b — Corte histológico do ADENOMA PAPILÍFERO em grande aumento. Oc. 10 x Obj. 40, mostrando em detalhes o aspecto papilífero. Coloração pela Hematoxilina-Eosina. Tumor do GRUPO III.
- Figura n.º 4-a — Rato Wistar com FIBROSARCOMA BUSP primitivo, com dois meses de evolução. Não se logrou manutenção desse tumor. Tumor do GRUPO IV.
- 4-b — Corte histológico do FIBROSARCOMA BUSP primitivo do GRUPO IV. Aumento: Oc. 10 x Obj. 40. Coloração pela Hematoxilina-Eosina.



Spoladore & cols: *BUSP: Fibrosarcoma Experimental*