

SÓBRE A OCORRÊNCIA DE UM HEPATOMA ENZOÓTICO ENTRE COELHOS

(Nota prévia)

J. ANDRADE DOS SANTOS *

I. INTRODUÇÃO

A baixa incidência de neoplasias espontâneas entre coelhos está bem realçada por Feldman¹⁴ e Tamaschke²⁷ frisando êstes autores que esta espécie juntamente com a cabra é aquela em que os neoplasmas menos aparecem, exceção feita da cobaia, animal em que as estatísticas indicam uma ocorrência ainda mais baixa de blastomas que entre os próprios coelhos (Dumas)¹¹.

É de autoria de Fardeau¹³ uma das melhores revisões bibliográficas do assunto. Neste trabalho, realizado em 1931, conseguiu o autor computar até então, 71 casos de tumores no coelho. Afirma êste autor que os animais portadores tinham em geral uma idade compreendida entre 5 e 8 anos, sendo mais raramente atingidos os jovens; eram os blastomas mais comuns nas fêmeas que nos machos. O útero parecia constituir o órgão em que as neoplasias mais surgiam na espécie e o autor nos 71 casos perlustrados registra 30 comprometendo o útero dos quais 29 com malignidade. Dentre êstes últimos tumores, 12 provinham de animais de uma mesma criação; as neoplasias se localizavam em um dos cornos uterinos e daí se propagavam ao outro corno e depois a outros órgãos.

Uma segunda revisão do assunto, publicada em 1958, está no tratado sôbre patologia dos animais de laboratório de autoria de Cohrs, Jaffé e Meessen⁸. Nesta oportunidade já 98 casos de tumores de coelhos eram consignados, sendo 17 sarcomas, 4 leiomiomas, 1 miosarcoma, 1 papiloma, 16 adenomas, 44 carcinomas, 13 tumores mistos e 2 teratomas.

Na literatura brasileira há duas excelentes contribuições ao assunto a 1.^a um trabalho de Tokarnia e Döbereiner²⁹ no qual descrevem êstes investigadores um osteosarcoma primitivo da região submaxilar esquerda com metástases múltiplas, em fêmea adulta da raça Azul de Viena. Referem-se êstes autores a um hipernefroma cortical benigno e a um sarcoma subcutâneo em coelhos adultos, casos que integram uma coleção de neoplasias dos animais existentes na Seção de Anatomia Patológica do Instituto de Biologia Animal, estando contudo o 1.^o tumor citado, na tese de Dacorso⁹ sôbre neoplasias de animais ocorrendo no País.

O 2.^o trabalho é de Dacorso, Langenegger e Faria¹⁰. Nêle os autores apresentam um caso de melanoma maligno generalizado em coelha da raça Chinchila adulta; constituía esta neoplasia a única observada entre 156 coelhos necropsiados por êstes autores.

No caso mais particular dos tumores primitivos do fígado, assunto que constitui objeto do presente trabalho, há possivelmente apenas 3 menções aos mesmos

* Da Seção de Anatomia Patológica do Instituto de Biologia Animal, Prof. Catedrático da Faculdade de Veterinária da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

na bibliografia especializada; elas estão citadas no tratado de Dumas sobre animais de laboratório (bib. cit.). São elas: a) um adenocarcinoma gigante, com nódulos múltiplos do volume de um ovo de pomba que destruiu a cápsula do órgão e provocara metástases nos gânglios, na serosa intestinal e na cápsula supra-renal, descrito por van Niessen, b) dois tumores primitivos do fígado correlacionados com a presença de "prorospermias" (sic) (Schweizer) e c) finalmente um sarcoma de células redondas (Katase).

Em uma revisão bibliográfica, mesmo sucinta acêrca de neoplasmas em coelhos, 3 singulares blastomas ocorrendo nesta espécie animal não devem deixar de ser mencionados. Referimo-nos ao fibroma de Shope e ao papiloma de Shope, tumores produzidos por vírus filtráveis e ao tumor de Brown Pearce neoplasma transplantável deste animal.

O fibroma de Shope foi descrito em 1932 por este autor²² no coelho "cotton tail"; êle é transmissível por suspensões celulares e filtrados. É um tumor nodular do tecido subcutâneo, onde é móvel nos planos regionais; histologicamente é um fibroma bastante celular. O tumor se transmite ao coelho doméstico, porém ao cabo de pouco tempo o processo involui neste animal. O vírus responsável é encontrado apenas no tumor e êle confere imunidade contra o vírus do mixoma infeccioso do coelho.

O papiloma de Shope foi descrito no ano seguinte por este mesmo autor²³ em coelhos "cotton tail" da região ocidental dos Estados Unidos. São tumores numerosos no mesmo animal (1 a 10 e às vezes até uma centena). Êle é reproduzido por material filtrado e não filtrado. Carcinomas espinocelulares nos pontos de inoculação deste tumor se desenvolvem quando se usa coelhos domésticos na experimentação (Rous e Beard)²¹.

O carcinoma de Brown Pearce foi descrito por êsses autores em 1920-1921, durante seus estudos sobre a sífilis do coelho. O tumor se desenvolveu no local de um cancro curado; em tal local 4 anos atrás tinha sido inoculado o *Trepone* (amostra Zinsser-Hopkins). O portador do tumor, um albino macho, veio a morrer. O tumor, segundo os autores é epitelioma da raiz do bulbo do pêlo. Durante dois anos os autores propagaram o tumor através 20 passagens, com sucesso, usando a via testicular (Andrade dos Santos)². Foulds¹⁵, verificou depois que metástases dos transplantes deste tumor ocorriam nas supra-renais, rins, olhos e menos freqüentemente no fígado e nos pulmões, havendo uma distribuição similar da disseminação, após inoculação venosa. Entretanto, nos animais tratados vitalmente pelo azul de tripan, o baço, o fígado e os pulmões eram a séde mais freqüente das metástases.

Quanto à ocorrência de hepatomas com caráter enzoótico, registra a literatura o fenômeno entre camundongos e patos.

Na primeira espécie, conforme Burns e Schenken⁶ ocorrem hepatomas benignos nos animais da linhagem C₃H. Nestas observações êstes autores descrevem corpúsculos de inclusão intracitoplásmicos nas células tumorais bem como em hepatócitos não tumorais deste animal. Tais inclusões foram comparadas às da cinomose e da ectromelia.

Posteriormente, Andervont e Dunn¹ conseguiram em 81 hepatomas induzidos ou espontâneos, aparecendo nos camundongos consangüíneos, transplantá-los subcutaneamente em 1 a 4 membros de suas linhagens de origem. De 36 hepatomas que cresceram na 1.^a geração, 31 se propagavam 2 a 15 vezes e depois descontinuaram enquanto que 5 falharam em 6 transplantes. Em virtude de falhas nos transplantes os autores acham que fatores não genéticos são importantes na transplantabilidade destes tumores. Os autores usaram na indução dos tumores, entre outras substâncias o aminoazotolueno.

Os tumores determinados pelo aminoazotolueno reproduziam com muita semelhança o tecido do fígado mas em algumas oportunidades os tumores obtidos eram hemangioendoteliomas.

Na 2.^a espécie animal, as observações sobre hepatoma enzoótico são de autoria de Campbell⁷. Verificou este autor 22 casos de carcinomas espontâneos do fígado de patos em 4 criações.

Os transplantes por enxertos para outros foram bem sucedidos porém as tentativas para demonstrar um agente livre de células, em filtrados ou em culturas em embrião de galinha, foram sem sucesso.

II. MATERIAL E MÉTODOS

Todos os casos estudados provêm de uma criação de coelhos em que animais de pedigree são criados para fins de reprodução; ela está sita no Município de Itaguaí — Estado do Rio de Janeiro.

A maior parte do material trabalhado era retirado de animais portadores da neoplasia e que eram recebidos no laboratório para necropsia e evidencição da respectiva "causa mortis".

Em raras oportunidades, eram recebidos já formolizados os órgãos dos animais que mortos pela neoplasia tinham sido anteriormente necropsiados por veterinários.

Os tecidos lesados eram fixados em solução a 20% de formol em salina, incluídos em parafina e corados pela Hematoxilina-Eosina e pelo PAS; o método de Feulgen¹⁹ era também utilizado quando ao exame microscópico dos tecidos pela H.E. eram observadas estruturas comparáveis a corpúsculos de inclusão.

Tentativas de reprodução do tumor por meio de emulsões celulares e de filtrados acelulares eram feitas, devendo o resultado destas observações constituir objeto de trabalho futuro.

III. RESULTADOS

Durante o trabalho de necropsias de 120 coelhos adultos no período compreendido entre abril de 1958 e setembro de 1961, o hepatoma ocorreu 35 vezes e foi responsabilizado pela morte do animal portador (29% da causa da morte de todos os animais adultos necropsiados).

Pelas diferentes raças de coelhos o tumor teve a seguinte distribuição:

Branco Nova Zelândia	16 casos
Azul de Viena	12 "
Chinchila	3 "
Vermelho Nova Zelândia	1 caso
Raças não especificadas	3 casos

O tumor não foi observado entre animais da raça Castor-Rex (6 necropsiados) e da raça Negro-Fogo (2 necropsiados).

A neoplasia incidiu mais sobre os espécimes da raça Branco Nova Zelândia, constituindo a mesma, a causa da morte de 72% dos animais adultos desta raça; seguem-se o Azul de Viena (63%), o Vermelho Nova Zelândia (16%) e o Chinchila (10%).

Em 25 vezes o tumor foi observado em fêmeas, 4 vezes em machos e 6 vezes o sexo não estava especificado.

Em 25 vezes o tumor mostrava manifestações metastáticas e em 10 estava limitado ao fígado.

As metástases tinham a seguinte distribuição: :

pulmões	25 vêzes
rins	6 "
ovário	3 "
baço	3 "
epíploon	1 vez
coração	1 "
gânglios lombo aórticos	1 "

Em seguida faremos uma descrição sucinta dos achados de necropsia e respectivo subtrato histopatológico dos casos observados.

Coelho n.º 1 — Animal fêmea da raça Azul de Viena.

A necropsia, tumor arredondado de côr amarelada do tamanho de uma tangerina no lobo esquerdo do fígado; numerosíssimos nódulos de aspecto idêntico disseminados por ambos os pulmões. Nódulo idêntico no ovário direito. (Fotografias 1 e 2).

Histologicamente o tumor é constituído de cordões celulares que lembram as traves hepáticas, sendo porém mais espessos que estas; entre êstes esboços de traves, capilares; os limites celulares são em geral indistintos e as células formam freqüentemente aglomerados que poderiam ser comparados a sincícios, os núcleos redondos ou arredondados; citoplasma amplo e fortemente eosinófilo. Células bizarras, de talhe gigante com 3-4 núcleos não são raras nos diferentes campos microscópicos. Massas amorfas que dão PAS positivo são observadas entre grupos de células.

Dentro dos núcleos, formações acidófilas, comparáveis a inclusões; elas são numerosas, redondas, ovóides ou em forma de salsicha; muitas são de tal diâmetro que ocupam tôda a superfície nuclear.

Tais inclusões quando coradas pelo Feulgen mostram-se Feulgen negativas com partículas Feulgen positivas na sua periferia (Microfotografias 1, 2 e 3).

Na metástase ovariana (Microfotografia 4) o tumor reproduz as imagens descritas no fígado ocorrendo também o material amorfo PAS positivo, bem como as inclusões intranucleares.

Diagnóstico: Hepatoma hepatocelular maligno com metástases pulmonares e ovarianas.

Coelho n.º 2 — Azul de Viena. Animal necropsiado tendo sido firmado um diagnóstico de Hepatoma com metástases pulmonares como "causa mortis".

Histopatologia: No fígado, os nódulos tumorais são arredondados e separados do resto do parênquima hepático por traves hepáticas comprimidas, onde se percebem células com imagens vacuolares de gordura; os elementos celulares tumorais lembram os hepatócitos sendo porém mais volumosos e faltando no conjunto a organização trabecular do fígado; núcleos volumosos, não sendo raras as células dispostas em ilhotas e centralizadas por vaso capilar.

Campos em que as células tumorais assumem a forma de cordões, são freqüentes bem como outros em que áreas lacunares são centralizadas por material amorfo e eosinofílico, que se mostra PAS positivo em algumas preparações.

Na metástase pulmonar as células tumorais se mostram sôltas em uma ganga conjuntiva. Há inclusões nos núcleos daquelas células (Microfotografia 19).

Diagnóstico: Hepatoma hepatocelular maligno com metástases pulmonares.

Coelho n.º 3 — Azul de Viena. Animal necropsiado com um diagnóstico de Hepatoma com metástases pulmonares e esplênicas.

Histopatologia: O tumor mostra ao lado de áreas de muito pouca anaplasia em que apenas uma ou outra célula gigante constitui a única forma imatura, campos com sinais muito evidentes de anaplasia. Há áreas de necrobiose no seio do tumor; séptos conjuntivos com vasos com angiectasia são observados. Na metástase esplênica o tumor assume aspecto acinoso e com forte trama conjuntiva de permeio a estes ácinos. As metástases pulmonares não foram estudadas histologicamente.

Diagnóstico: Hepatoma hepatocelular com metástases pulmonares e esplênicas.

Coelho n.º 4 — Animal Branco Nova Zelândia. Foi firmado no “post-mortem” um diagnóstico de Hepatoma maligno com metástases pulmonares de aspecto miliar.

Não foram retiradas amostras de tecidos para exames histopatológicos pela má conservação do cadáver.

Coelho n.º 5 — Animal Azul de Viena. No “post-mortem” foi verificado um Hepatoma com metástases pulmonares (Fotografia 3).

Histopatologia: Nódulos tumorais arredondados anaplásicos que se insinuavam em áreas fibróticas, tomando às vezes o tumor um aspecto esquirroso. Lesões de congestão e de angiomatose nos vasos circunvizinhos.

Algumas hemorragias no seio do tumor. Fígado com aparência normal nas áreas não invadidas pelo tumor.

Em áreas de menor anaplasia inclusões intranucleares, basófilas, que ocupam boa parte da superfície nuclear; têm estas inclusões às vezes uma estrutura morular.

Nas metástases pulmonares os nódulos são arredondados. Há um certo grau de anaplasia; há inclusões intranucleares em um grande número de células assumindo aquelas, formas morulares.

Diagnóstico: Hepatoma hepatocelular maligno com metástases pulmonares.

Coelho n.º 6 — Animal Branco Nova Zelândia. Animal com um diagnóstico de Hepatoma com metástases pulmonares.

Histopatologia: Nódulos tumorais múltiplos e esquirrosos; células tumorais volumosas e com citoplasma vacuolar.

Nos pulmões os nódulos metastáticos são raros e o tumor assume um aspecto alveolar.

Diagnóstico: Hepatoma hepatocelular maligno com metástases pulmonares.

Coelho n.º 7 — Animal Azul de Viena. Animal morto com um diagnóstico de Hepatoma solitário do fígado sem disseminação metastática, ao exame “post-mortem”.

Não foram retiradas amostras de tecidos para exames histopatológicos em virtude da má conservação do cadáver.

Coelho n.º 8 — Animal Azul de Viena. Animal morto com um diagnóstico de Hepatoma solitário do fígado sem disseminação metastática, ao exame “post-mortem”.

Histopatologia: Tumor de aspecto nodular revestido por falsa cápsula constituída de traves hepáticas comprimidas em torno da qual se percebem vasos

sangüíneos em ectasia; as células tumorais se dispõem formando estruturas centralizadas por material necrótico. Nos túbulos são freqüentes as figuras de anaplasia.

Nas áreas do fígado não invadidas pelo tumor há lesões de hepatite intersticial.

Diagnóstico: Hepatoma colangiocelular anaplásico.

Coelho n.º 9 — Animal Branco Nova Zelândia. Animal morto com um diagnóstico de Hepatoma com numerosas metástases pulmonares, ao exame "post-mortem".

Não foram retiradas amostras de tecidos em virtude da má conservação do cadáver.

Coelho n.º 10 — Animal Branco de Nova Zelândia. O fígado mostrava grandes nódulos amarelados que se disseminavam por todo o parênquima. Nódulos do mesmo aspecto, porém menores eram distribuídos uniformemente por ambos os pulmões (Fotografia 4).

Massas com aspecto idêntico ao dos nódulos tumorais do fígado eram observadas envolvendo em camada mais ou menos uniforme, ambos os rins.

Histopatologia: O tumor é envolvido por pseudo-cápsula formada por traves hepáticas comprimidas. Ao redor do tumor, vasos fortemente dilatados.

Dois aspectos são bem evidenciados neste blastoma: a) porções em que êle é nitidamente hepatocelular (Microfotografia 5), b) porções em que o mesmo é colangiocelular e bastante anaplásico. De permeio, nas duas áreas, células bizarras com citoplasma e núcleos monstruosos (Microfotografia 6 e 7).

No pulmão lesado a formação de êmbolos tumorais é bem evidente em alguns campos (microfotografia 8). Nas metástases neste órgão, elementos multinucleares de aspecto sincial são freqüentes (Microfotografias 9, 10 e 11).

A metástase renal é de tipo hepatocelular.

Diagnóstico: Hepatoma misto com malignidade, com disseminação metastática para os pulmões e rins.

Coelho n.º 11 — Animal fêmea, de raça Branco Nova Zelândia.

À necrópsia uma grande massa tumoral sediada no lobo central do fígado, sendo ausentes os focos metastáticos.

Histopatologia: O tumor tem um caráter nitidamente nodular e mostra-se delimitado do parênquima hepático normal por uma falsa cápsula formada por traves hepáticas comprimidas; em alguns pontos êle tem os caracteres de um hepatoma hepatocelular com anaplasia e em outros êle se apresenta como um hepatoma colangiocelular também com anaplasia; em ambos os campos, células bizarras aparecem de permeio.

Diagnóstico: Hepatoma misto anaplásico.

Coelho n.º 12 — Animal Chinchila, com um diagnóstico de Hepatoma maligno com metástases pulmonares.

Histopatologia: Nódulos tumorais arredondados, múltiplos, pequenos envoltos por traves hepáticas comprimidas em uns pontos e por tecido conjuntivo em outros; o tumor tem características de um Hepatoma hepatocelular com pouca anaplasia; nas porções do fígado não cancerizadas percebem-se focos de necrose com hemorragias localizadas nas partes média e periférica do lóbulo, bem como figuras de regeneração de canais biliares.

As metástases pulmonares são relativamente amplas e reproduzem com fidelidade e neoplasia hepática. Há inclusões intranucleares basófilas.

Diagnóstico: Hepatoma hepatocelular maligno com metástases pulmonares.

Coelho n.º 13 — Animal fêmea da raça Azul de Viena.

Animal necropsiado, tendo-se firmado como “causa mortis” Hepatoma solitário do fígado.

Histopatologia: Delimitado por falsa cápsula constituída de traves hepáticas comprimidas, Hepatoma hepatocelular com elevado grau de anaplasia, ao lado de porções em que a anaplasia é mínima reproduzindo estas áreas com muita fidelidade o tecido hepático normal, as células aí são contudo inchadas e de citoplasma vacuolar não sendo raras nestas porções, células bizarras com 2 núcleos.

Diagnóstico: Hepatoma hepatocelular anaplásico.

Coelho n.º 14 — Animal macho, da raça Azul de Viena.

No exame “post mortem” foi comprovado um Hepatoma maligno com metástases pulmonares, renais, cardíacas e esplênicas.

Histopatologia: No fígado há numerosos e pequenos nódulos tumorais cujas células se dispõem frequentemente em sincícios, há focos de necrobiose no tecido hepático circunvizinho.

Na metástase esplênica (Microfotografia 12) são comuns as células gigantes com figuras bizarras de núcleos. Focos de necrobiose e hemorragias são observados no tecido esplênico circunvizinho.

Êmbolos tumorais nos vasos sanguíneos e linfáticos, são freqüentes no pulmão. Na metástase dêste órgão as células bizarras observadas no baço, aí aparecem com freqüência.

Há inclusões intranucleares basófilas.

Diagnóstico: Hepatoma hepatocelular maligno com metástases pulmonares, renais, cardíacas e esplênicas.

Coelho n.º 15 — Animal fêmea da raça Branco Nova Zelândia.

Animal recebido vivo e em muito mau estado de nutrição; uma grande massa tumoral era palpada no fígado. O animal foi sacrificado por inalação prolongada de éter.

No fígado, massa tumoral amarela, do tamanho de um limão volumoso e numerosos nódulos idênticos porém menores que se disseminavam por todo o órgão, eram observados. Nódulos miliares com alguma transparência foram vistos na superfície de ambos os pulmões e nas cápsulas renais.

Histopatologia: No fígado, os nódulos tumorais são pouco distintos do parênquima hepático normal; as células tumorais são de contornos poligonais, citoplasma amplo, com núcleos às vezes bizarras; inclusões acidófilas são perceptíveis nos núcleos de tais células (Microfotografia 14).

São observadas metástases pulmonares e na cortical do rim (Microfotografia 15).

Diagnóstico: Hepatoma hepatocelular maligno com metástases pulmonares e renais.

Coelho n.º 16 — Animal Branco Nova Zelândia.

No exame “post-mortem” foi feito um diagnóstico de Hepatoma maligno com disseminação intrahepática e pulmonar.

Os nódulos tumorais são arredondados e limitados por células hepáticas volumosas e de contornos poligonais (elementos em forma de “célula vegetal”). O tumor é acentuadamente anaplásico, não sendo raras as células gigantes com núcleos bizarras.

Nas áreas do fígado distantes da neoplasia, sinais de degeneração gorda e de necrose nas porções médias do lóbulo hepático; nestas áreas do fígado são ainda perceptíveis figuras de regeneração de canais biliares.

Nas metástases pulmonares há uma reprodução do tumor hepático, havendo apenas um menor grau de anaplasia.

Diagnóstico: Hepatoma hepatocelular maligno com metástases pulmonares.

Coelho n.º 17 — Animal fêmea, Branco Nova Zelândia.

No “post-mortem” foi firmado um diagnóstico de Hepatoma maligno com metástases pulmonares, no rim direito e no baço. (Fotografia 5).

Histopatologia — Tumor sem uma anaplasia muito acentuada dispondo-se os elementos tumorais em cordões ou ilhotas; as células hepáticas que circundam o tumor são volumosas e poliédricas (elementos em “célula vegetal”).

Metástases são observadas na cortical dos rins, nos pulmões e no peritônio, reproduzindo as mesmas o tumor primitivo.

Diagnóstico: Hepatoma hepatocelular maligno com metástases pulmonares, renais e peritoneais.

Coelho n.º 18 — Animal Azul de Viena.

Nódulos tumorais múltiplos do fígado, do tamanho variável entre o de um grão-de-bico ao de uma noz. Nódulos tumorais miliares, de tamanho uniforme, disseminados pela superfície de ambos os pulmões; nódulo solitário tumoral do rim e do ovário direito. Nódulo tumoral do tamanho de uma laranja, aderente ao epíloon. (Fotografia 6).

O tumor hepático é de caráter nodular e não encapsulado, sendo constituído de ilhotas celulares que se dispõem em maciços; as figuras de anaplasia são constantes e do mesmo modo células gigantes de núcleos bizarros.

As metástases pulmonares reproduzem o tumor hepático.

Na metástase epiplóica as figuras de anaplasia são mais ecassas que no fígado, ocorrendo nas células inclusões intranucleares basófilas.

Diagnóstico: Hepatoma hepatocelular maligno com metástases pulmonares, ovariana, renal e epiplóica.

Coelho n.º 19 — Animal Branco Nova Zelândia.

No exame “post-mortem” foi observada uma tumoração com cerca de 10 cm de diâmetro e numerosas outras massas menores, disseminadas por todo o órgão.

Sinais de invasão metastática dos gânglios lombo aórticos e de ambos os pulmões.

Histopatologia: O tumor lembra muito o tecido hepático normal, sendo frequentes as células com disposição trabecular e não raras entretanto as células que se dispõem formando pequenas ilhotas; em ambas as porções, células de aspecto bizarro.

Os focos metastáticos do pulmão mostram sinais evidentes de anaplasia.

Na substância medular do rim surpreende-se uma metástase comparável à vista nos pulmões (Microfotografias 16 e 17).

Diagnóstico: Hepatoma hepatocelular maligno com metástases ganglionares, pulmonares e renais.

Coelho n.º 20 — Animal Chinchila.

No exame “post-mortem” foi comprovada como “causa mortis”, Hepatoma maligno com metástase pulmonares.

Histopatologia: O tumor é constituído de células que lembram os hepatócitos; dispõem-se em cordões ou ilhotas, não sendo raras entretanto as figuras de anaplasia e a presença de células verdadeiramente monstruosas, de núcleos bizarros. Sinais de degeneração hidrópica e de necrobiose são evidentes em algumas células tumorais. Em alguns pontos o tumor é envolto por cápsula con-

juntiva e em outros por células hepáticas atrofiadas havendo ao redor do tumor, vasos com sinais evidentes de ectasia; as células hepáticas circunvizinhas ao tumor mostram-se hipertrofiadas, de contórno poliédrico e sem grandes alterações nucleares (elementos em "célula vegetal").

As metástases pulmonares reproduzem o tumor primitivo.

Diagnóstico: Hepatoma hepatocelular maligno com metástases pulmonares.

Coelho n.º 21 — Animal Azul de Viena.

Massas tumorais múltiplas de cor amarela que atingiam até o volume de uma tangerina, difusas pelo fígado, que se mostrava hipertrofiado.

Disseminação metastática, comprometendo ambos os pulmões, atingindo os focos metastáticos o diâmetro aproximado de grão de feijão. (Fotografia 7).

Histopatologia: O tumor se apresenta sob a forma de nódulos arredondados, múltiplos, com: a) porções em que a anaplasia é escassa, sendo mesmo o tecido blastomatoso pobremente distinguível do tecido hepático normal, ocorrendo em tais áreas entretanto uma ou outra célula gigante de núcleo bizarro; b) porções de anaplasia acentuadíssima em que o polimorfismo celular é extraordinário.

As metástases pulmonares repetem a morfologia do tumor primitivo do fígado.

Diagnóstico: Hepatoma hepatocelular maligno com metástases pulmonares.

Coelho n.º 22 — Animal Vermelho Nova Zelândia.

Um nódulo tumoral isolado, redondo com cerca de 4 cm de diâmetro foi observado no lobo de SPIGEL. (Fotografia 8).

Histopatologia: O tumor tem neste caso muito reduzida anaplasia; êle é constituído de cordões celulares que convergem para vasos, tal como as traves hepáticas; em alguns pontos contudo estas células se dispõem em pequenas massas comparáveis a ilhotas; as células que constituem o tumor são relativamente volumosas, poligonais, de citoplasma acidófilo e com gotículas com as características das observadas pela deposição de gordura.

Diagnóstico: Hepatoma hepatocelular sem anaplasia.

Coelho n.º 23 — Animal Azul de Viena.

Animal necropsiado com um diagnóstico de Hepatoma maligno com metástases pulmonares, no exame "post-mortem".

Histopatologia — Nódulos tumorais volumosos que estão separados do parênquima hepático por delgada membrana conjuntiva; as células blastomatosas se dispõem em cordões com uma ou outra célula destacada dos mesmos; o citoplasma celular é freqüentemente acidófilo e os núcleos variam bastante de forma e diâmetro não sendo raras as células com núcleos múltiplos. Muitas células exibem inclusões intranucleares e basófilas que determinam a marginação da cromatina nuclear.

As metástases pulmonares reproduzem o tumor primitivo, não se observando no entanto as inclusões intranucleares.

Diagnóstico: Hepatoma hepatocelular maligno com metástases pulmonares.

Coelho n.º 24 — Animal Branco Nova Zelândia.

A necropsia foram observadas massas tumorais e nódulos idênticos, disseminados difusamente pelo fígado; metástases no baço, no ovário esquerdo, em ambos os pulmões e nos rins (Fotografia 9).

Histopatologia: O tumor é constituído de células que lembram muito o tecido hepático normal, faltando aqui apenas a lobulação característica deste órgão; os cordões celulares em muitos campos microscópicos envolvem lacunas que se mostram cheias de material ligeiramente acidófilo, comparável ao líquido de

edema. A transição do tumor para o parênquima hepático é discreta, havendo nos limites dos 2 tecidos uma falsa cápsula formada de traves hepáticas comprimidas.

Os nódulos metastáticos pulmonares reproduzem o tumor hepático.

As metástases esplênicas e ovarianas mostram elevado grau de anaplasia.

As metástases renais assumem a forma de êmbolos tumorais, que se mostram retidos em capilares glomerulares.

Diagnóstico: Hepatoma hepatocelular maligno com metástases pulmonares, esplênicas e ovarianas.

Coelho n.º 25 — Animal Chinchila.

O cadáver deste animal mostrava já a inspeção externa, massa abdominal proeminente do tamanho de uma tangerina, localizada na região epigástrica. À necropsia, tumor hepático de aspecto lobulado, de cor amarela, do tamanho de uma tangerina e ligeiramente proeminente à superfície do fígado (Fotografia 10).

Histopatologia: O tumor é constituído de cordões celulares que lembram as traves hepáticas, sendo contudo um pouco irregulares em seu aspecto; mostram os elementos celulares um citoplasma nitidamente acidófilo, um núcleo relativamente pequeno e pobre em cromatina; de permeio, células bizarras, com núcleos monstruosos as quais em determinados campos são particularmente numerosas. Trombos fibrinosos são observados em vasos do seio do tumor.

São observadas lesões de hepatite intersticial nas áreas do fígado não invadidas pelo tumor.

Diagnóstico: Hepatoma hepatocelular com anaplasia.

Coelho n.º 26 — Animal Branco Nova Zelândia.

Já no cadáver, palpava-se massa de consistência dura situada no abdômem, à altura da região epigástrica.

À necropsia, nódulos tumorais múltiplos, de diâmetros variáveis disseminados pelo fígado; um lobo hepático, inteiramente livre de aderências foi encontrado na cavidade peritoneal. Nódulos metastáticos múltiplos de ambos os pulmões.

Histopatologia: O tumor hepático é de caráter nodular e não encapsulado, sendo constituído de ilhotas celulares que se dispõem em maciços; as figuras de anaplasia são constantes e do mesmo modo, células gigantes de núcleos bizarros.

As metástases pulmonares reproduzem o tumor hepático.

Na metástase epiplóica as figuras de anaplasia são mais escassas que no fígado, ocorrendo nas células inclusões intranucleares basófilas.

Diagnóstico: Hepatoma hepatocelular maligno com metástases pulmonares, ovarianas, renais e epiplóicas.

Coelho n.º 27 — Animal Branco Nova Zelândia.

À necropsia nódulo tumoral amarelado, do tamanho de uma tangerina, localizado no lobo de Spigel (Fotografia 11).

Histopatologia: Tumor formado de cordões ou ilhotas celulares que convergem para vasos, tal como o centro do lóbulo hepático; as células tumorais são providas de citoplasma amplo e ligeiramente basófilo e mal delimitado das células vizinhas; os núcleos são relativamente pobres em cromatina. De permeio, células bizarras com núcleos múltiplos ou monstruosos.

Nas áreas do fígado não invadidas pelo tumor, percebem-se sinais de esclerose ao redor de canais biliares.

Diagnóstico: — Hepatoma hepatocelular com pequeno grau de anaplasia.

Coelho n.º 28 — Animal fêmea, Branco Nova Zelândia.

Sob o ponto de vista anatomopatológico, este tumor era semelhante ao observado no animal anterior (Fotografia 12).

Histopatologia: O tumor é constituído de cordões celulares espessos, formados de 2 ou 3 camadas de células; estas têm um núcleo muito pobre em cromatina e um citoplasma relativamente amplo e ligeiramente basófilo.

Em algumas áreas o tumor mostra-se invadido por um tecido conjuntivo hialino muito pobre em células que dissocia os elementos tumorais. Em alguns campos a neoplasia lembra bastante a porção central do lóbulo hepático, com cordões celulares se irradiando de vaso central.

Diagnóstico: Hepatoma hepatocelular não anaplásico.

Coelho n.º 29 — Animal Branco Nova Zelândia.

A necropsia nódulo tumoral de cor amarelo parda que ocupava aproximadamente 3-4 da superfície hepática (Fotografia 13). Ausência de metástases.

Histopatologia: O tumor é formado de cordões celulares ora finos e constituídos de uma simples camada de células ora mais espessos e formados de 2 ou mais camadas; os núcleos são pobres em cromatina e com certa variação de diâmetro e forma; o nucléolo é pequeno; o citoplasma é amplo, ligeiramente acidófilo e de limites imprecisos; são abundantes as células bizarras de núcleos monstruosos; estes elementos são variáveis na forma e atingem tamanhos consideráveis.

Diagnóstico: Hepatoma hepatocelular com anaplasia.

Coelho n.º 30 — Animal Azul de Viena.

O animal foi trazido vivo, percebendo-se à palpação do fígado hipertrofia do mesmo e a presença de numerosos nódulos em sua superfície.

A necropsia, nódulos tumorais múltiplos do fígado.

Histopatologia: O tumor reproduz bem o aspecto trabecular do fígado sendo em alguns pontos entretanto constituído de maciços celulares; os núcleos são relativamente pequenos e pobres em cromatina e com nucléolo muitas vezes ausente; em alguns núcleos há inclusões basófilas que ora se mostram arredondadas ora em forma de halteres; o citoplasma é volumoso e nitidamente acidófilo. São presentes células bizarras de porte gigante, com núcleos volumosos, ora simples ora duplos.

Não há uma delimitação precisa entre o tecido tumoral e o hepático, mostrando este últimas numerosas unidades com aspecto de "célula vegetal".

Diagnóstico: Hepatoma hepatocelular com pequeno grau de anaplasia.

Coelho n.º 31 — Animal Branco Nova Zelândia.

Animal necropsiado, tendo-se firmado como "causa mortis" Hepatoma com metástases pulmonares.

Histopatologia: Tumor constituído de células que lembram hepatócitos e que se agrupam em massas irregulares; estas células têm núcleos proporcionalmente pequenos e pobres em cromatina; o citoplasma é acidófilo; não são raras contudo as células com núcleos hipercromáticos bem como os elementos bizarros idênticos aos descritos em outros casos.

Na metástase pulmonar o tumor primitivo é reproduzido com fidelidade; aqui inclusões intranucleares idênticas às vistas em outros casos, aparecem.

Diagnóstico: Hepatoma hepatocelular maligno com metástases pulmonares.

Coelho n.º 32 — Animal Branco Nova Zelândia.

A necropsia massa tumoral do fígado do tamanho de uma tangerina, de cor amarela e de consistência firme; um segundo nódulo com cerca de meio cm de diâmetro é observado no parênquima deste órgão. Raríssimos nódulos metastáticos nos pulmões medindo cada um cerca de meio cm de diâmetro; são brancos e subpleurais.

Histopatologia: Embora este tumor tenha determinado a formação de metástases nos pulmões, ele tem poucos sinais de anaplasia sendo constituído sobretudo de cordões celulares, cujos núcleos são pobres em cromatina e pequenos; o citoplasma das células é ligeiramente acidófilo; em um ou outro ponto, as células tumorais se dispõem em ácinos.

As metástases pulmonares reproduzem fielmente o tumor primitivo.

Diagnóstico: Hepatoma hepatocelular maligno, com metástases pulmonares.

Coelho n.º 33 — Animal de raça não especificada.

Consta como "causa mortis" Hepatoma maligno com metástases pulmonares (Fotografia 14).

Histopatologia: Tumor formado de células que lembram hepatócitos e que se dispõem em cordões e mais raramente em ácinos; os núcleos são pobres em cromatina e o citoplasma é amplo e acidófilo; células bizarras idênticas às vistas em outros casos, aqui aparecem em diferentes campos microscópicos.

Nas metástases pulmonares há reprodução das imagens vistas no fígado.

Diagnóstico: Hepatoma hepatocelular maligno.

Coelho n.º 34 — Animal de raça não especificada.

Morto por Hepatoma generalizado.

Não foram feitos exames histopatológicos pela má conservação do cadáver.

Coelho n.º 35 — Animal de raça não especificada.

Morto por Hepatoma generalizado.

Não foram feitos exames histopatológicos pela má conservação do cadáver.

Da leitura destes protocolos, 3 peculiaridades são dignas de realce: do ponto de vista histopatológico a não observação de mitoses nas células blastomatosas, do ponto de vista anátomo-clínico a ausência de icterícia nos animais portadores do tumor e do ponto de vista anátomo-patológico a quase total ausência de metástases ganglionares (uma única observação).

IV. DISCUSSÃO

Em relação à espécie humana, os seguintes fatores são incriminados como causativos ("causative factors") do carcinoma hepático, seg. Willis³⁰: a) *Cirrose*. Conforme as observações de Stewart²⁶, 89% de 246 casos de carcinomas hepatocelulares estavam associados com cirrose hepática e 51% de 49 casos de carcinomas colangiocelulares se associavam com idêntica lesão prévia. Dados mais extensos sobre o desenvolvimento de cânceres em fígados cirróticos estão mencionados por Berman³ que afirma estar presente invariavelmente uma cirrose multilobular nos casos de carcinomas hepáticos observados em negros da raça Bantu. Do mesmo modo Bonne⁴ verificou que aproximadamente todos os carcinomas hepatocelulares por ele observados em javaneses ocorriam em fígados cirróticos.

A este assunto Gall¹⁶ reportou-se recentemente, tendo verificado 682 casos de cirrose hepática no período de 1921 a 1958, em 58 dos quais incidiram neoplasias no fígado (8,5%). O carcinoma hepatocelular (hepato ou colângiocelular)

foi observado ter uma predileção particular para a cirrose post hepática e post necrótica (13 a 20%), porém mostrou ser extremamente raro após as cirroses nutritivas (1%).

Nas nossas observações o fator cirrose anterior deve ser totalmente eliminado como um eventual responsável pela incidência das neoplasias hepáticas. A cirrose hepática não foi observada em nenhum dos animais necropsiados rotineiramente durante o período de nossas observações e mortos por outras causas, que não a neoplasia hepática. Uma melhor comprovação deste fato era obtida através a leitura dos cortes histológicos das áreas do fígado não invadidas pelo tumor por nós observado, faltando sempre nestes casos as alterações escleróticas do órgão. b) *Hemocromatose* — Trata-se de uma condição patológica do homem em que um pigmento com as características da hemosiderina se deposita no fígado e em outros órgãos com uma conseqüente cirrose daquele por uma ação irritativa do pigmento; nesta forma de cirrose denominada pigmentar o desenvolvimento de neoplasias no fígado não é raro; estatísticas dão números que chegam a até 10%, quanto à incidência de carcinomas em fígados com hemocromatose (Stewart) (bib. cit.).

Nos animais domésticos uma condição patológica idêntica à hemocromatose do homem não existe, ocorrendo apenas extensas pigmentações por hemosiderina no fígado de cavalos com anemia infecciosa e no de bovinos com deficiência de cobre e cobalto (Smith e Jones)²⁵, pelas razões acima e por não termos observado deposições pigmentares no fígado dos animais mortos por outras afecções e pela neoplasia em estudos, este fator deve ser totalmente eliminado como eventual responsável pela incidência dos blastomas por nós observados. c) *Doenças parasitárias do fígado* — A partir dos trabalhos de Bullock e Curtis⁵, ficou bem comprovado o papel do *Cysticercus fasciolaris* na gênese de certos sarcomas hepáticos em ratos. Estes autores obtiveram em 1 400 ratos infestados com ovos de cestódeo (*Taenia crassicollis*), tumores simples ou múltiplos que se desenvolviam na cápsula que cerca o parasito. No homem o problema foi revisto por Stewart (bib. cit.) Berman (bib. cit.) e Hueper¹⁷ que colecionaram casos de carcinomas hepáticos associados com distomatose, schistomatose e hidatidose. Acha Willis (bib. cit.) contudo que a concomitância do câncer hepático com estas duas últimas parasitoses seja apenas fortuita o mesmo talvez não ocorrendo em relação à primeira, cuja correlação com neoplasia do fígado merece melhores estudos. Sabemos da freqüência com que uma forma de eimeriose parasita e lesa gravemente os canais biliares do coelho (*Eimeria stiedae*) e reconhecemos que tal parasitismo poderia ser incriminado como eventual fator predisponente ao aparecimento de blastomas hepáticos neste animal; entretanto na revisão bibliográfica que fizemos do assunto, verificamos a excepcionalidade dos cânceres hepáticos em coelhos (3 casos na literatura mundial); mas um dado que nos pareceu entretanto mais expressivo é o fato desta parasitose jamais ter sido por nós observada na criação onde realizamos nossos estudos. d) *Compostos azóicos* — Uma eletividade dos compostos azóicos para o fígado, determinando neste órgão o desencadeamento de tumores foi observada por Schmidt²⁴ e confirmada por Yohida³¹ e outros pesquisadores japoneses que demonstraram ser o aminoazotolueno, uma substância usada na indústria como corante de couros, um importante agente de adenomas e carcinomas do fígado de ratos e comundongos, quando administrada oralmente ou por injeção. Em 1937, Kinoshita¹⁸ demonstrou que uma das substâncias do grupo o Dimetilaminoazobenzeno, corante denominado vulgarmente "butter yellow", era muito mais ativo na formação de neoplasias no fígado.

Mais recentemente, os trabalhos de Farber¹² indicam que através a administração de etionina a ratos é possível a obtenção de neoplasias malignas nestes animais, as quais davam origem a metástases.

As possibilidades de substâncias químicas, particularmente do grupo azóico intervirem na gênese dos tumores por nós estudados, parecem-nos muito remotas e só em condições excepcionais, substâncias tóxicas como inseticidas eram usadas no combate a mosquitos, nesta criação.

De outro lado, quadros anátomo-patológicos compatíveis com um diagnóstico de intoxicação, foram excepcionais durante os nossos trabalhos de necropsias de animais mortos por outras afecções.

Em virtude de 1.º *a não ocorrência daqueles fatores causativos* do Câncer hepático, em nossas observações, 2.º *a elevada incidência na neoplasia* (constituindo 29% da causa da morte de todos os coelhos adultos, que eram mantidos em uma pequena área e cuidados pelos mesmos tratadores), 3.º *a ocorrência do tumor entre 4 raças diferentes de coelhos* (Branco de Nova Zelândia, Azul de Viena, Chinchila e Vermelho de Nova Zelândia), permitindo que se afaste um pouco a hipótese de um fator genético ser responsabilizado pela etiologia das neoplasias e 4.º *a presença de formações comparáveis a inclusões intranucleares nas células neoplásicas* de nosso material, somos levados a pensar que um vírus intervenha na etiologia deste hepatoma. Sabemos hoje que algumas afecções de caráter neoplásico são comprovadamente produzidas por vírus filtráveis. São elas entre os mamíferos, dois tumores do próprio coelho (Fibroma e papiloma de Shope), o carcinoma mamário da camundonga (fator leite de Bittner), a leucemia dos camundongos (Gross), certos papilomas de mamíferos e, finalmente tumores primários múltiplos obtidos em camundongos recém-nascidos, com a inoculação do vírus do Polioma SE.

Julgamos corroborar razoavelmente o nosso ponto de vista, o fato de aparecerem com frequência formações comparáveis a inclusões de viroses nos núcleos das células neoplásicas por nós estudadas. Não devemos deixar de ressaltar contudo que tais formações se mostravam negativas ao Feulgen, o que é raro nas inclusões determinadas por infecções por vírus filtráveis mas o que é frequente entretanto no corpúsculo de Negri, como asinalam Thompson e col.²⁸ e Rivers²⁰.

V. RESUMO

Durante os trabalhos de necropsias de 120 coelhos adultos procedentes de u'a mesma criação, o autor observou de abril de 1958 a setembro de 1961, 35 casos de hepatoma que foram responsáveis pela morte dos animais portadores (29%).

Em 16 vezes o tumor ocorreu em animais da raça Branco Nova Zelândia, em 12 nos da raça Azul de Viena, em 3 em animais da raça Chinchila, em 1 em representante da raça Vermelho de Nova Zelândia; em 3 a raça não estava especificada. O tumor não foi observado entre coelhos da raça Castor Rex (6 necropsiados) e Negro Fogo (2 necropsiados).

Em 25 vezes o tumor ocorreu em fêmeas, em 4, em machos e em 6 o sexo não estava especificado.

Em 25 vezes o tumor mostrava manifestações metastáticas e em 10 êle se restringia ao fígado.

As metástases se assestavam com mais frequência nos pulmões, 25 vezes.

Os casos que foram estudados histologicamente foram classificados todos como hepatomas hepatocelulares com exceção de 3, dos quais 2 rubricados como hepatomas mistos (hepato e colangiocelulares), e 1 como hepatoma colangiocelular.

Corpúsculos comparáveis às inclusões produzidas por infecção por vírus foram observados nos núcleos das células blastomatosas em 10 diferentes casos (28%); tais corpúsculos se mostravam frequentemente negativos ao Feulgen e eram ora acidófilos ora basófilos.

Em virtude da não ocorrência dos fatores causativos do câncer hepático, da elevada incidência do tumor, da ocorrência do mesmo em 4 diferentes raças e da presença nos núcleos das células blastomatosas, de formações comparáveis à inclusões por infecção por vírus, julga o autor que o presente tumor possa ser determinado por um vírus filtrável.

VI. AGRADECIMENTOS

Consignamos aqui os nossos agradecimentos aos seguintes colegas e técnicos que conosco colaboraram na realização deste trabalho: Prof. Dr. Paulo Dacorso Filho, Catedrático da Escola Nacional de Veterinária, Dr. Parnaso Magalhães Medeiros, então veterinário do S.F.P.R.I.A., Dr. Fírto Achá Barriga, veterinário do I.Z. e o engenheiro agrônomo Dr. George Frederick Laun do I.Z. que gentilmente nos forneceram alguns espécimes estudados; Drs. José Freire de Faria, Carlos Hubinger Tokarnia, Genio Novloski, Jürgen Döbereiner, todos assistentes da Seção da Anatomia Patológica do Instituto de Biologia Animal, que realizaram numerosas necropsias, tendo o último executado tôdas as fotografias coloridas e microfotografias que ilustram o presente trabalho. Dra. Marita Cunha Rodrigues, atual Chefe da Biblioteca do Instituto de Biologia Animal, que nos forneceu dados bibliográficos a respeito e concatenou as fotografias das peças anatómicas.

Finalmente, são merecedoras de nossa gratidão o Prof. Catedrático da Escola Nacional de Veterinária, Dr. Bruno Alípio Lobo, o seu assistente Dr. Walker André Chagas pela ajuda que nos deram nas observações que fizemos utilizando técnicas de histoquímica e o Dr. Renato Augusto da Silva, Chefe da Seção de Zoonoses por Vírus, do Instituto de Biologia Animal, pelo valioso auxílio que dêle já estamos recebendo no desenvolvimento de investigações no campo da virologia, aplicadas a este problema.

ON THE OCCURRENCE OF AN ENZOOTIC HEPATOMA IN RABBITS

Abstract

During the post-mortem examinations of 120 grown rabbits, all from the same breeding stock, the author observed from abril 1958 till september 1961, 35 cases of hepatoma, which was the cause of death of these animals.

In 16 cases the tumor occurred in animals of the White New Zealand Breed, in 12 cases in the Blue Viena Breed, in 3 cases in the Chinchila Breed, in 1 case in the Red New Zealand Breed and in 3 cases in animals of not specified Breed. The tumor was not observed in the Castor Rex Breed (6 post-mortem examinations) and in the Black Fire Breed (2 post-mortem examinations).

In 25 cases the tumor was observed in females, in 4 cases in males and in 6 cases the sex was not specified.

In 25 cases the tumor had metastases, and in 10 cases the tumor was limited to the liver. The metastases occurred most frequently in the lungs (25 cases).

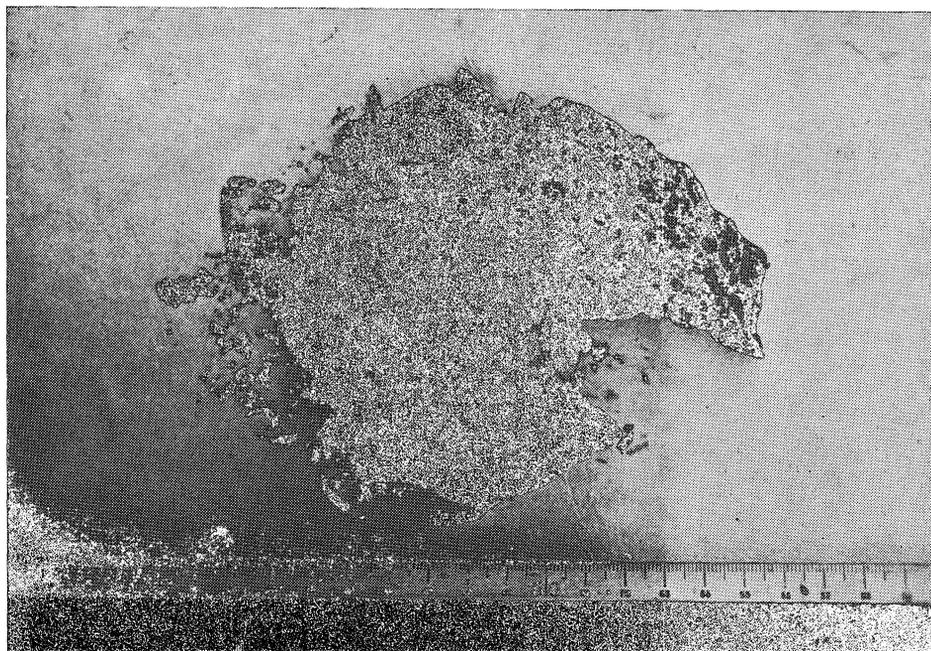
The cases which were studied histopatologically, were classified as liver-cell hepatoma, with the exception of 3 of which 2 were named mixed hepatoma liver-cell and cholangio-cell and 1 was named cholangioma.

Inclusion bodies comparable to those produced in infections by virus were observed in the nuclei of blastoma cells in 10 different cases (28%); such inclusion bodies gave negative results to the Feulgen reaction.

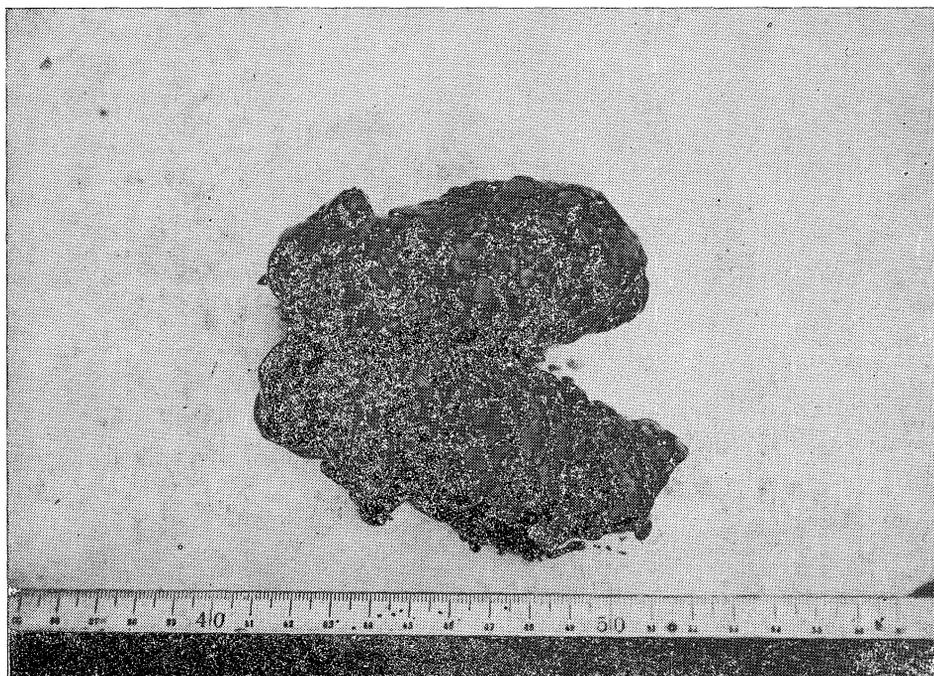
The author believes that this tumor may be caused by a filtrable virus, because of the absence of the factors which cause hepatic cancer, because of the high incidence of the tumor, because of the occurrence of this tumor in 4 different breeds, and because of the presence of formations in the nuclei of blastomic cells comparable to the inclusion bodies found in infections by virus.

REFERÊNCIAS

- 1) ANDERVONT, H.B. & DUNN, T.B. (1952).—Transplantation of Spontaneous and Induced Hepatomas in Inbred Mice. *J. Nat'l Cancer Inst.*, 13: 455.
- 2) ANDRADE DOS SANTOS, J. (1960).—Curso de Patologia Animal administrado na Faculdade de Veterinária da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (mimeografado).
- 3) BERMAN, C. (1941).—The Etiology of Primary Carcinoma of the Liver with Special Reference to the Bantu Races of South Africa. *S. African J. Med. Sci.*, 6: 145.
- 4) BONNE, C., apud WILLIS, R.A. (1953).—Pathology of Tumours — Second Edition — Butter Worth & Company Ltda., pp. 434.
- 5) BULLOCK, F.D. & CURTIS, M.R. (1925).—Types of Cysticercus Tumors. *Jour. Cancer Res.*, 9: 425.
- 6) BURNS, E.L. & SCHENKEN, J.R. (1940).—Spontaneous Primary Hepatoma in Mice of Strain C₃H, etc. *Am. J. Cancer Inst.*, 39: 25.
- 7) CAMPBELL, J.G. (1949).—Spontaneous Hepatocellular and Cholangiocellular Carcinoma in the Duck. An Experimental Study, *Brit. Jour. Cancer*, 3: 198.
- 8) COHRS, P.; JAFÉ, R. & MEESSEN, H. (1958).—Pathologie der Laboratoriumstiere. Tomo II. Ed. Springer, Berlin, Göttingen, Heidelberg, pp. 478.
- 9) DACORSO FILHO, P. (1943).—Contribuição ao Estudo da Oncologia Comparada. Tes^e para Concurso da Escola Nacional de Veterinária — Rio de Janeiro.
- 10) DACORSO FILHO, P.; LANGENEGGER, J. & FARIA, J.F. (1959).—Melanoma maligno generalizado em coelho. *An. Col. Anat. Bras.* 5: 131-141.
- 11) DUMAS, J. (1953).—Les Animaux de Laboratoire. Collection de l'Institut Pasteur. Éditions Médicales Flammarion, Paris, pp. 288-290.
- 12) FARBER, E. (1956).—Carcinoma of the Liver in Rats Fed Ethionine. *Arch. Path.*, 62 (6) : 445-453.
- 13) FARDEAU, G (1931).—Les tumeurs spontaines chez le lapin. *Diss. Paris*.
- 14) FELDMAN, W. (1932).—Neoplasms of Domesticated Animals, W.B. Saunders Company Ed., Philadelphia and London, pp. 71.
- 15) FOULDS, L., apud WILLIS, R.A. (bib. cit.), pp. 101.
- 16) GALL, E.A. (1960).—Primary and Metastatic Carcinoma of the Liver. *Arch. Path.*, 70 (2) : 226-232.
- 17) HUEPER, W.C., apud WILLIS, R.A. (bib. cit.), pp. 434.
- 18) KINOSITA, R., apud WILLIS, R.A. (bib. cit.), pp. 45.
- 19) LILLIE, R.D. (1952).—Histopathologic Technic. The Blakiston Company, Philadelphia & Toronto, pp. 88-90, 145.
- 20) RIVERS, T. M. (1952).—Viral and Rickettsial Infection of Man. Second Edition — J.B. Lippincott Co., Philadelphia, pp. 267-299.
- 21) ROUS, P. & BEARD, J.W. (1935).—The Progression to Carcinoma of Virus Induced Rabbit Papillomas. *Jour. Exp. Med.*, 62: 523-548.
- 22) SHOPE, R.E. (1932).—A Transmissible Tumourlike Condition in Rabbits. *Jour. Exp. Med.*, 56: 793-802.
- 23) SHOPE, R.E. (1933). —Infectious Papillomatosis of Rabbits. *Jour. Exp. Med.*, 58: 607-624.
- 24) SCHMIDT, apud Willis, R.A. (bib. cit.), pp. 44.
- 25) SMITH, H.A & JONES, T.C. (1957).—Veterinary Pathology. Ed. by Lea & Febiger, Philadelphia, U.S.A., pp. 65.
- 26) STEWART, M.J. (1931).—Precancerous Lesions of Alimentary Tract. *Lancet*, ii-565.
- 27) TAMASCHKE, C. (1951/52).—Beiträge zur vergleichenden Onkologie der Haussäugetiere. *Wiss. Z. Humboldt Univ.*, 1: 37-77.
- 28) THOMPSON, S.W.; DAVIS, C.L.; TURBYFILL, C.L. & THOMASSEM, R.W. (1960).—The Protein Nature of the Matrices of Negri Bodies. *Am. J. Vet. Res.* 21 (83): 636-643.
- 29) TOKARNIA, C.H. & DÖBEREINER, J. (1954).—Osteosarcoma em coelho. *Bol. Soc. Bras. Med. Vet.*, Rio de Janeiro, 22: 25-41.
- 30) WILLIS, R.A. (bib. cit.), pp. 434.
- 31) YOSHIDA, apud WILLIS, R.A. (bib. cit.), pp. 44.



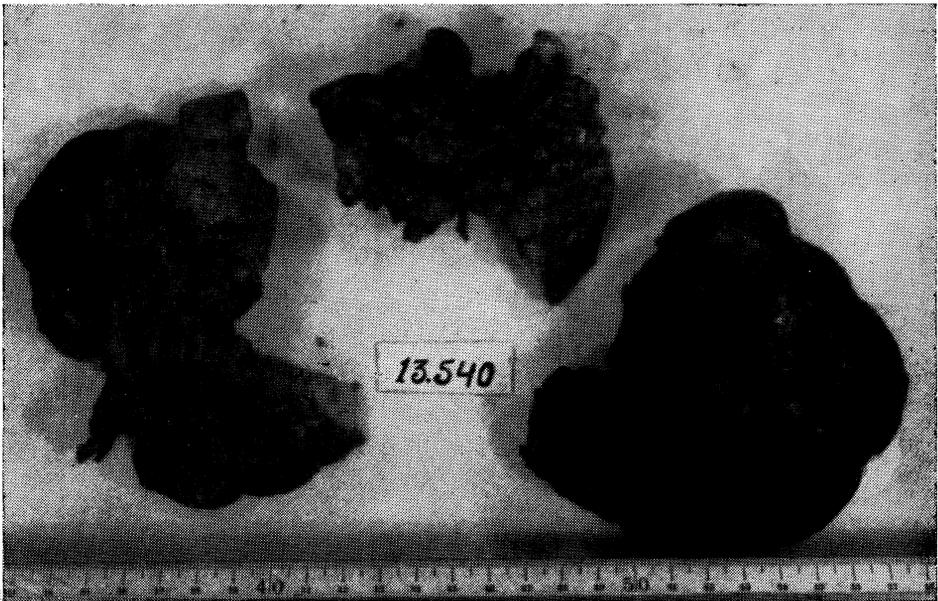
FOTOGRAFIA N.º 1



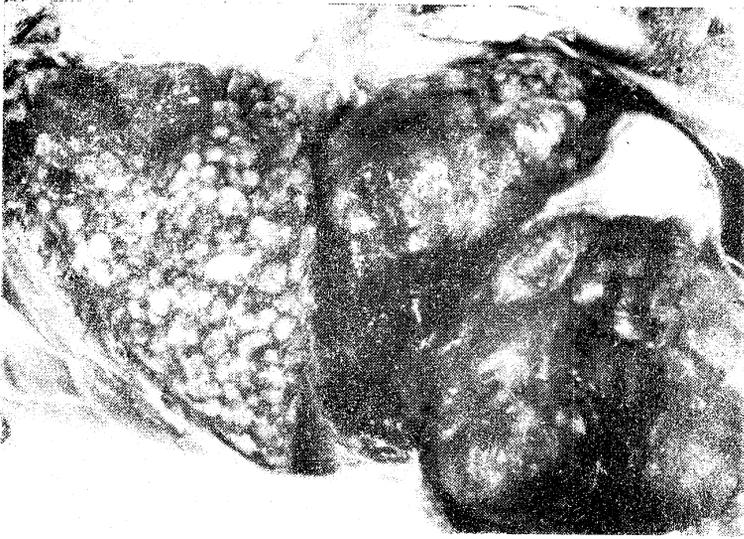
FOTOGRAFIA N.º 2



FOTOGRAFIA N.º 3



FOTOGRAFIA N.º 4



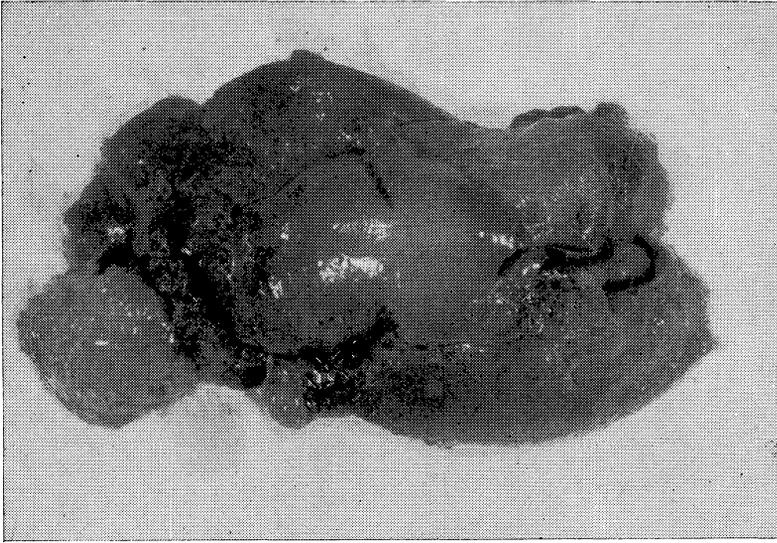
FOTOGRAFIA N.º 5



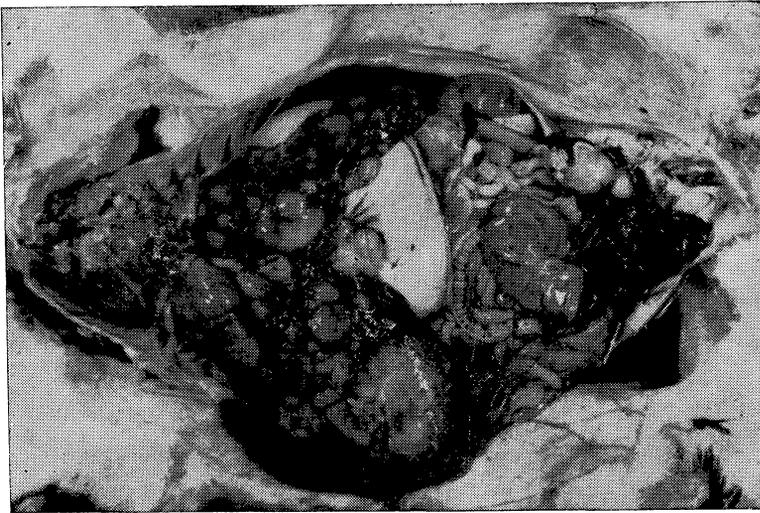
FOTOGRAFIA N.º 6



FOTOGRAFIA N.º 7



FOTOGRAFIA N.º 8



FOTOGRAFIA N.º 9



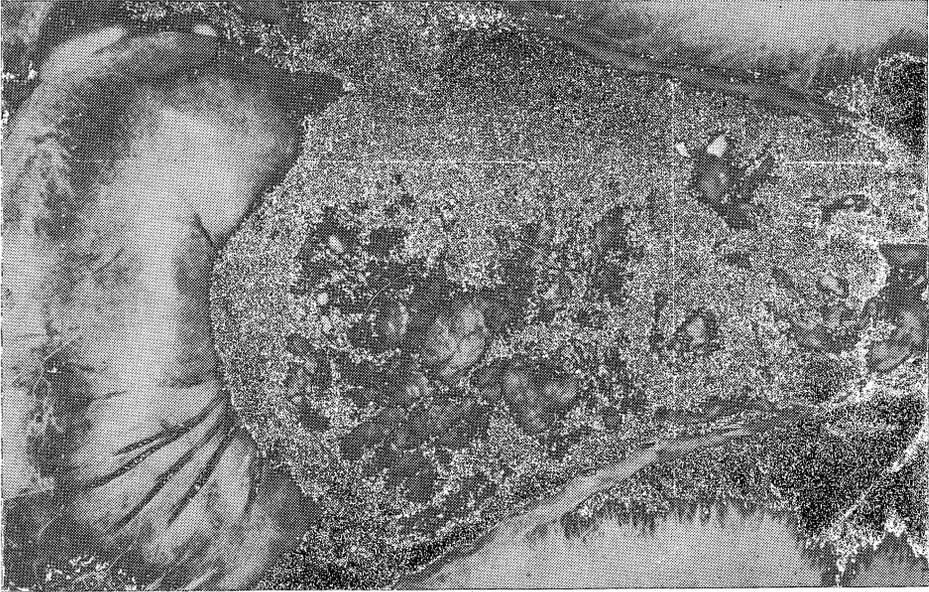
FOTOGRAFIA N.º 10



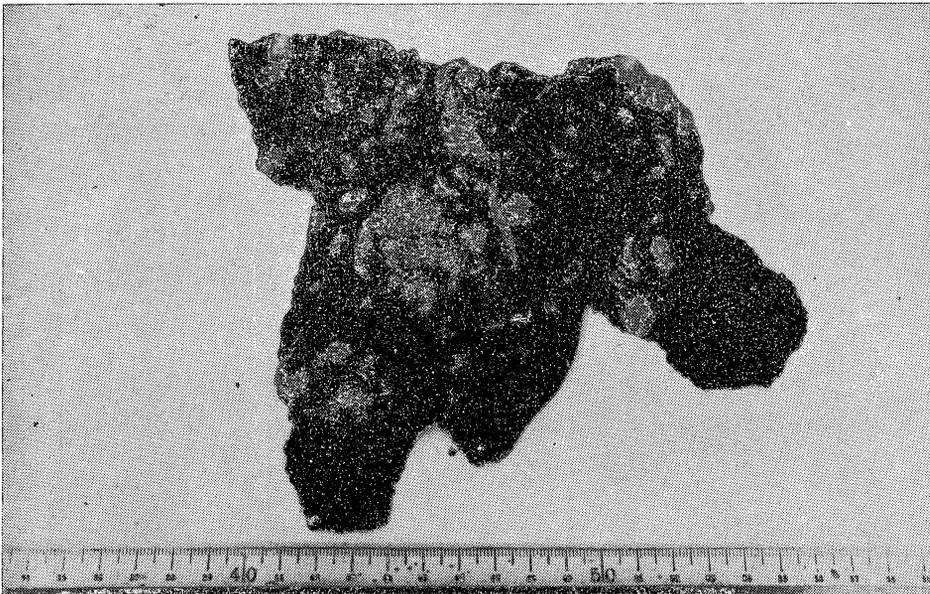
FOTOGRAFIA N.º 11



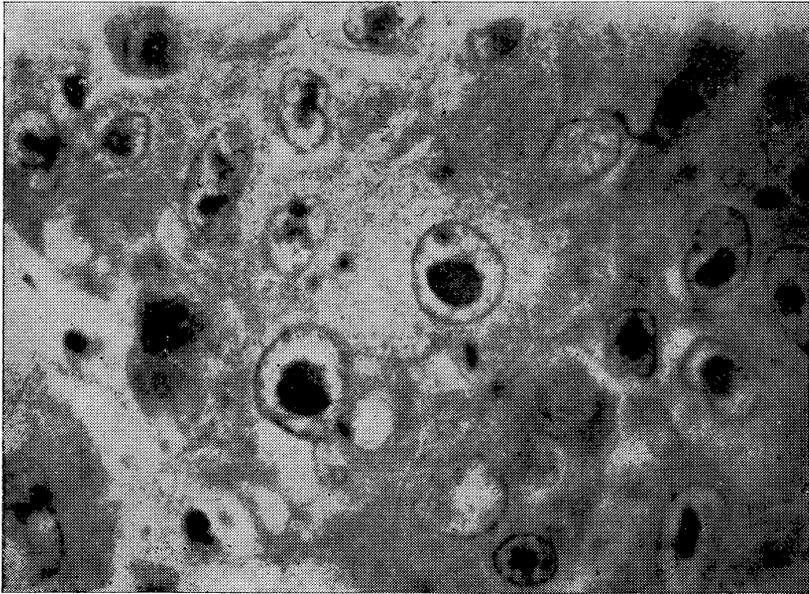
FOTOGRAFIA N.º 12



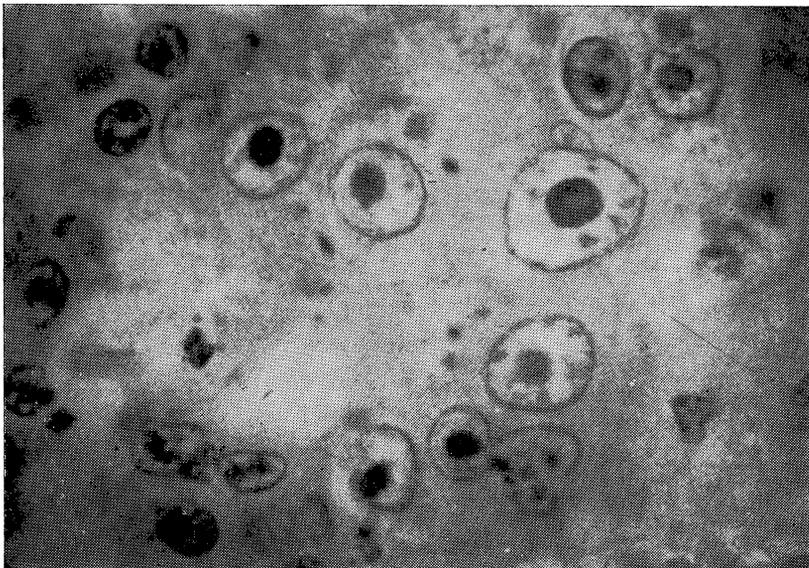
FOTOGRAFIA N.º 13



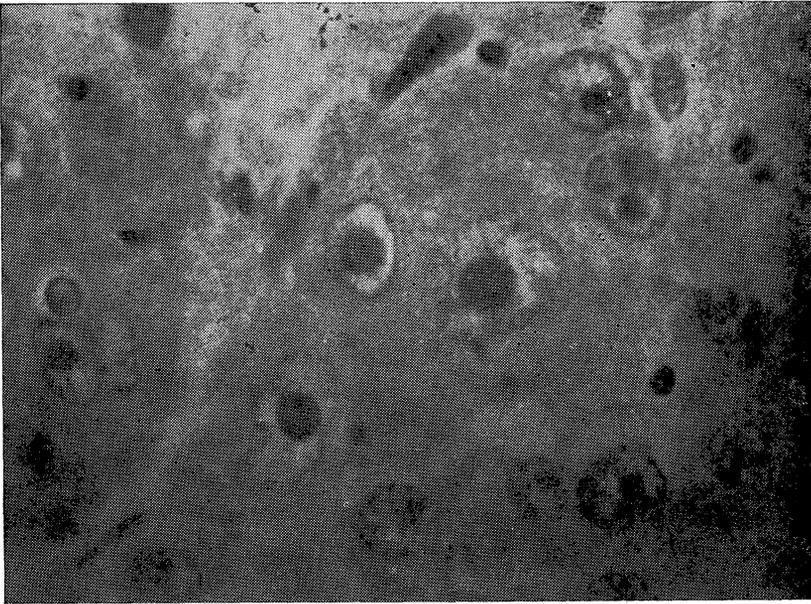
FOTOGRAFIA N.º 14



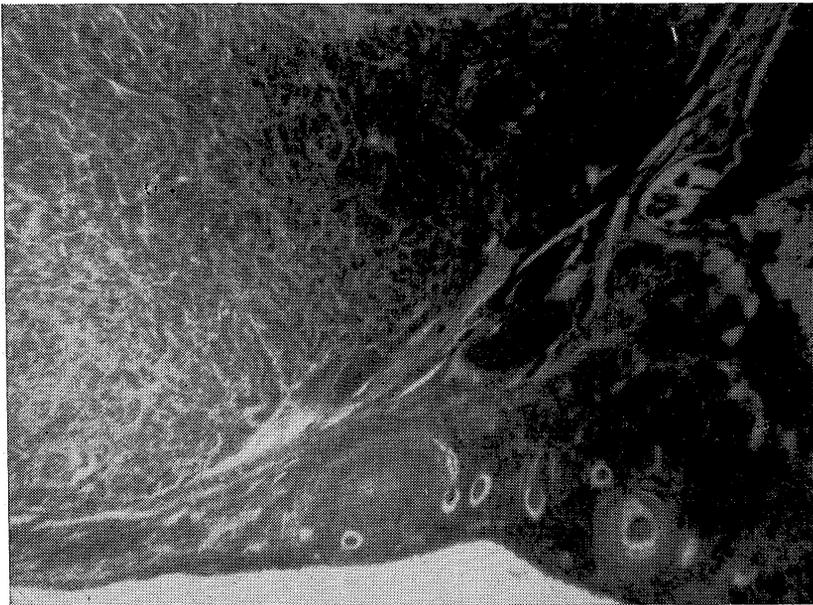
MICROFOTOGRAFIA N.º 1



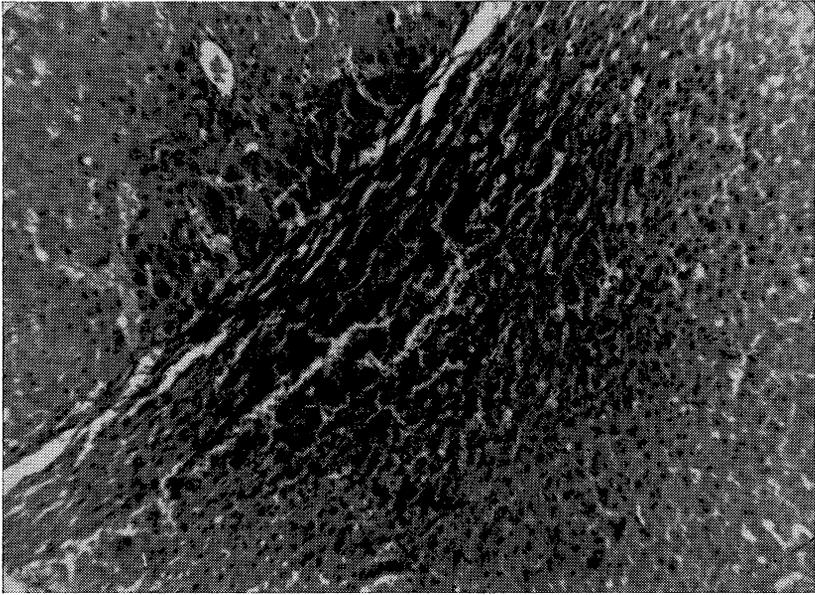
MICROFOTOGRAFIA N.º 2



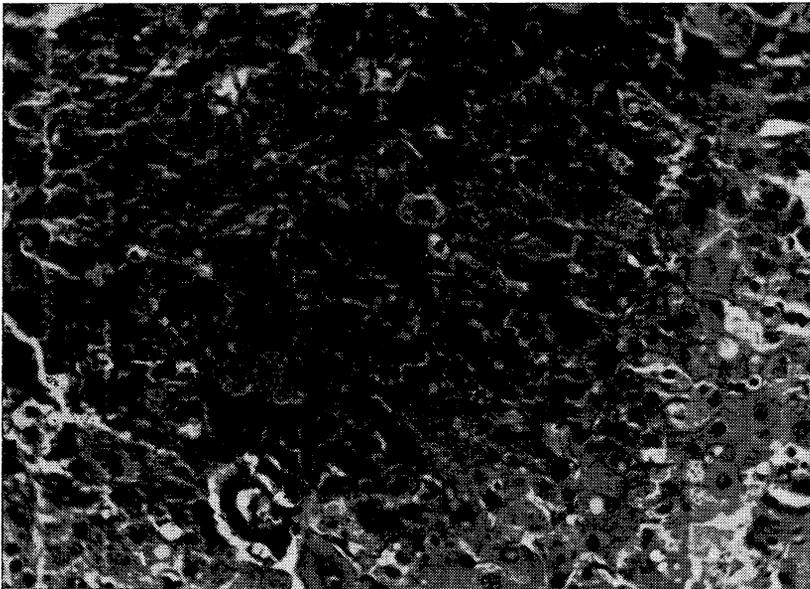
MICROFOTOGRAFIA N.º 3



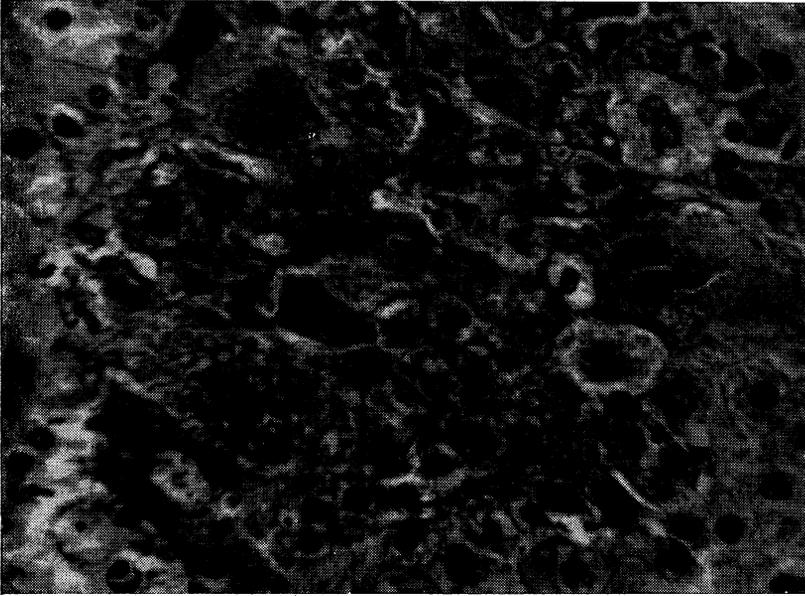
MICROFOTOGRAFIA N.º 4



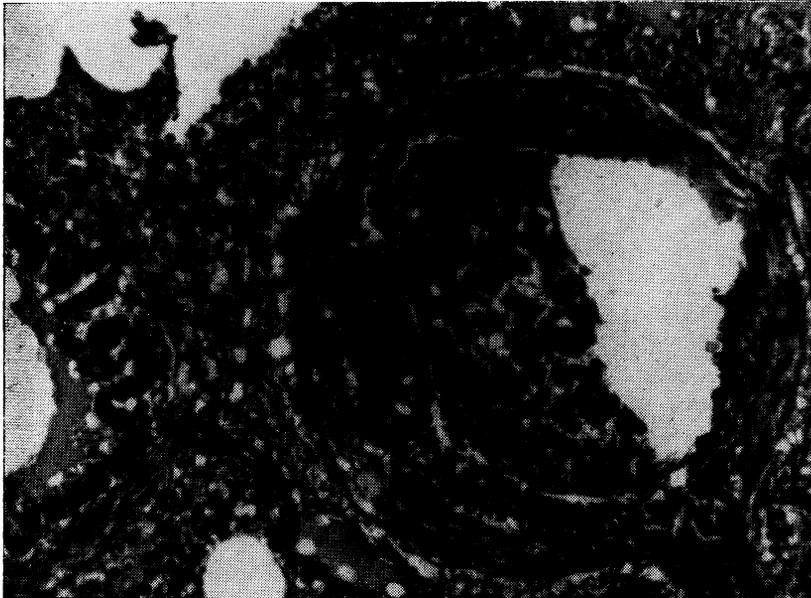
MICROFOTOGRAFIA N.º 5



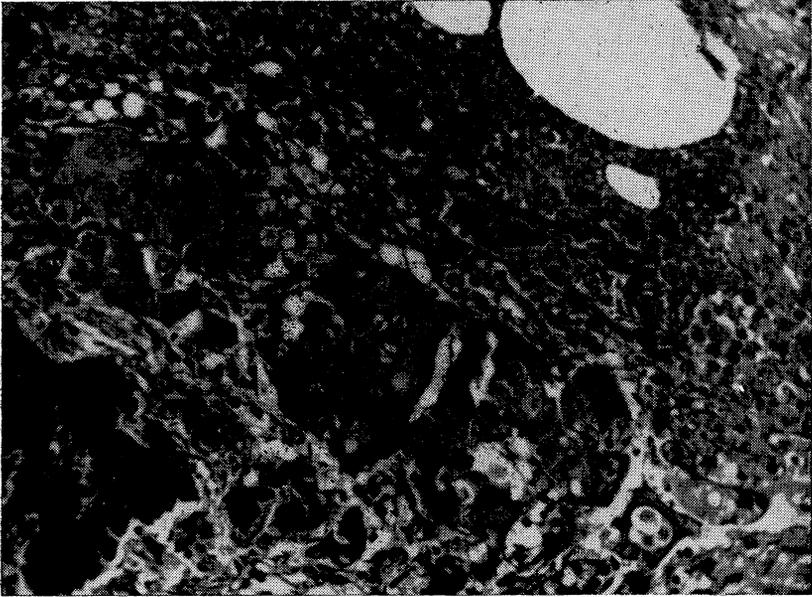
MICROFOTOGRAFIA N.º 6



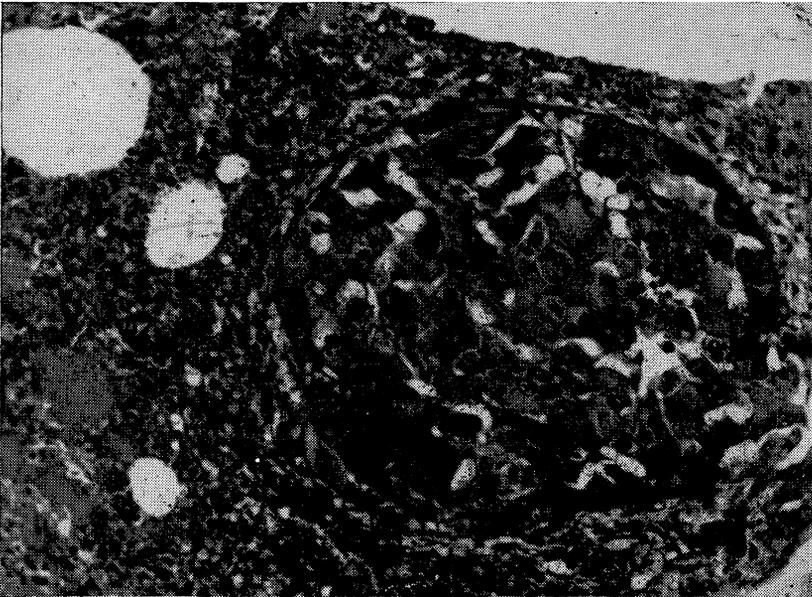
MICROFOTOGRAFIA N.º 7



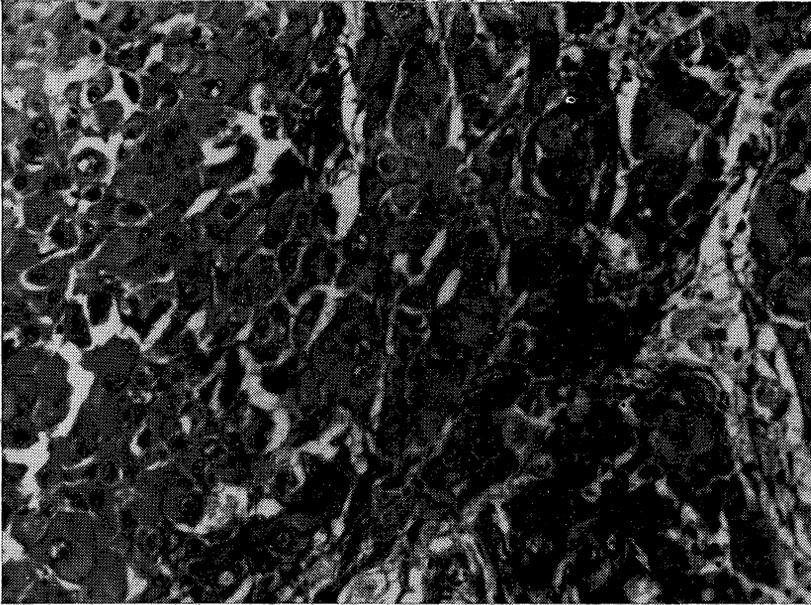
MICROFOTOGRAFIA N.º 8



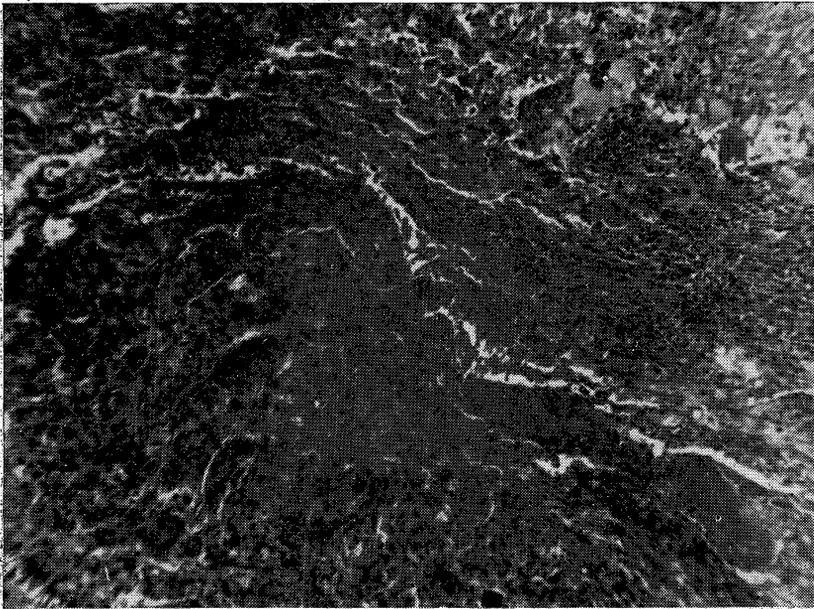
MICROFOTOGRAFIA N.º 9



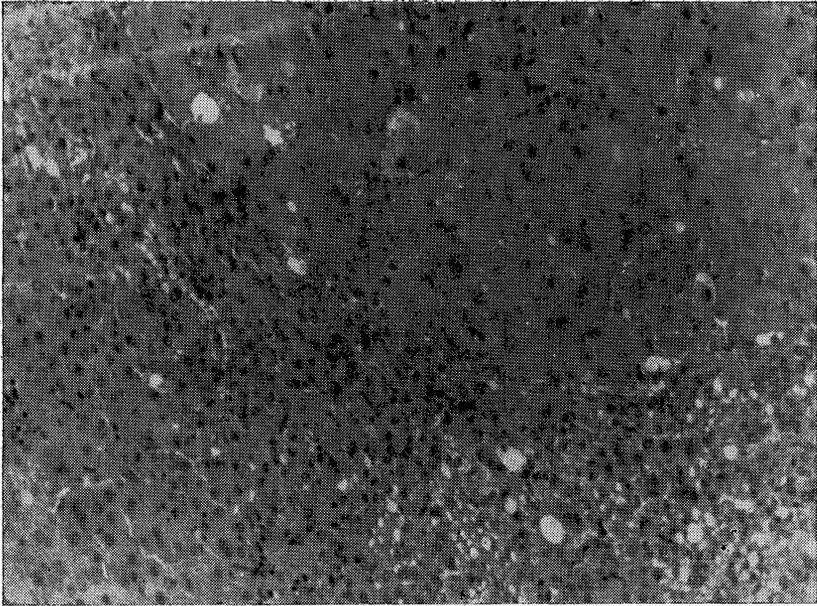
MICROFOTOGRAFIA N.º 10



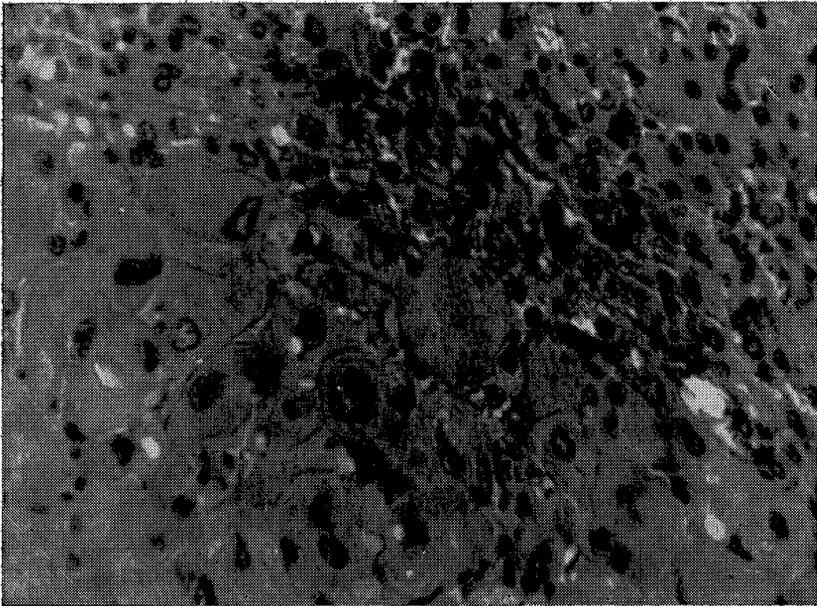
MICROFOTOGRAFIA N.º 11



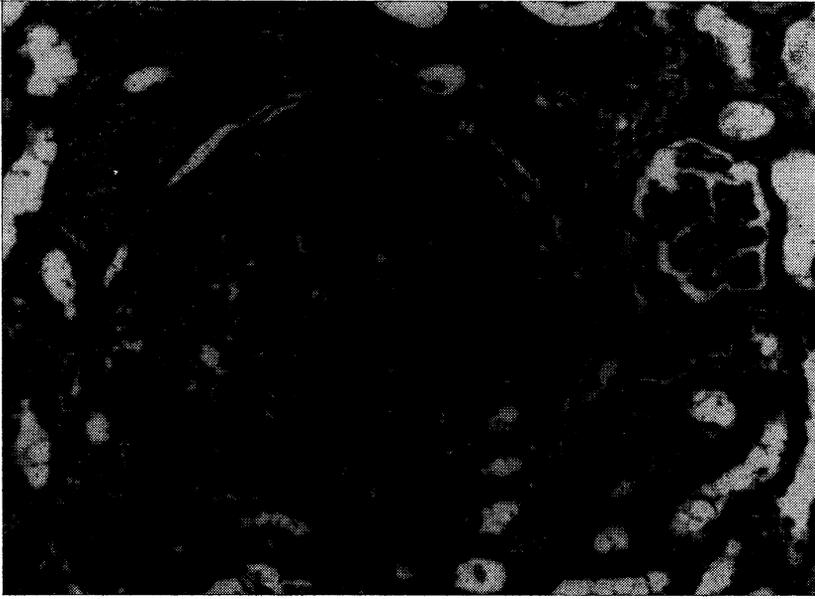
MICROFOTOGRAFIA N.º 12



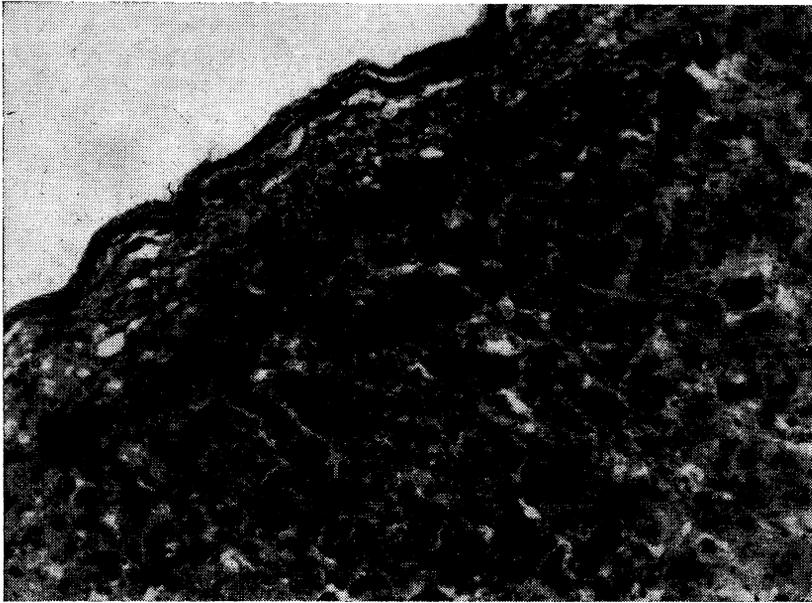
MICROFOTOGRAFIA N.º 13



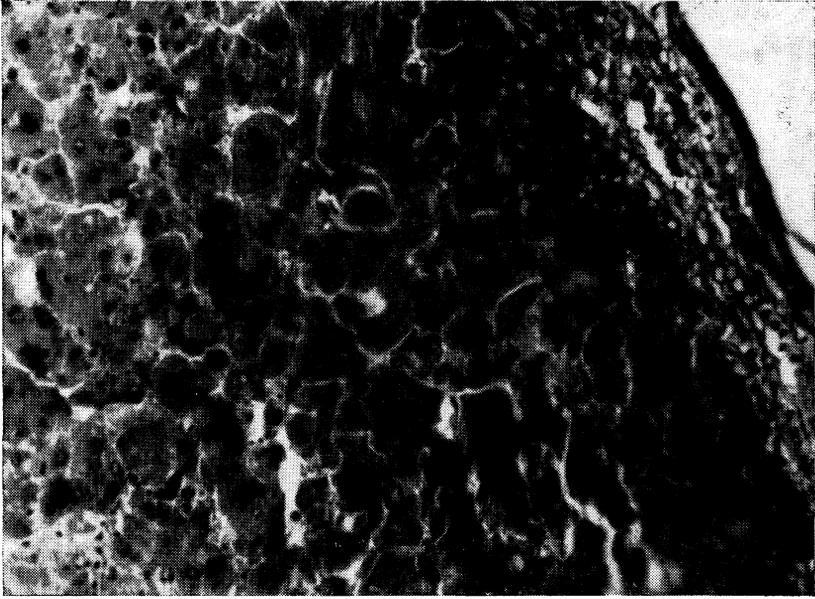
MICROFOTOGRAFIA N.º 14



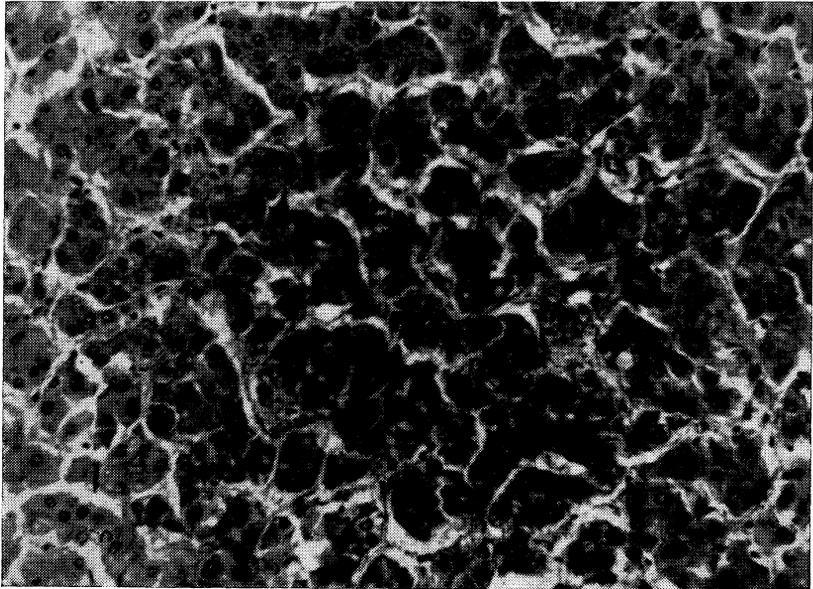
MICROFOTOGRAFIA N.º 15



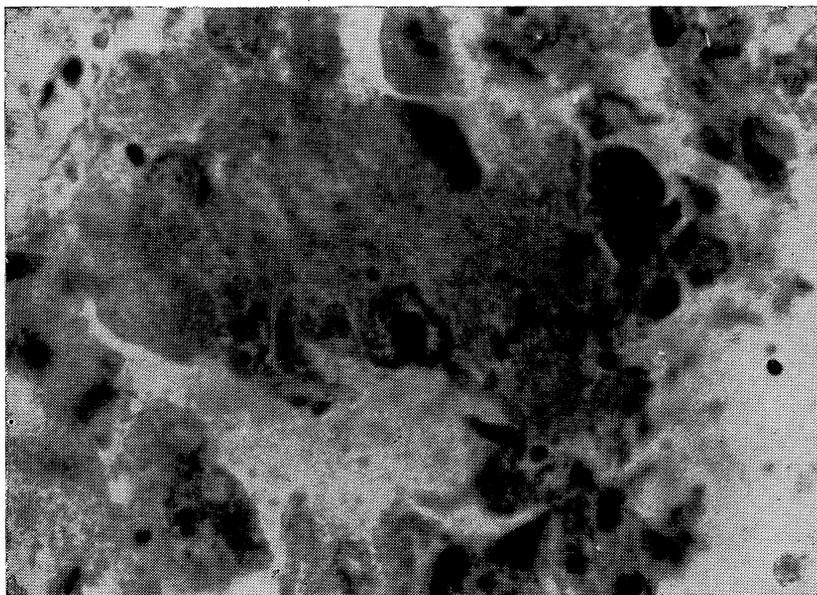
MICROFOTOGRAFIA N.º 16



MICROFOTOGRAFIA N.º 17



MICROFOTOGRAFIA N.º 18



MICROFOTOGRAFIA N.º 19