

# IMPLANTAÇÃO INTRACEREBRAL EXPERIMENTAL DE SARCOMAS<sup>1</sup>

**ALEXANDRE ALENCAR \***

Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Guanabara  
(Com 31 figuras)

**SUMÁRIO:** Estudo histopatológico da implantação intracerebral de sarcoma, realizado em ratos (fibrosarcoma) e em camundongos (sarcoma 180). A implantação intracerebral de fibrosarcoma desenvolveu, em cerca de 45 dias, neoplasia relativamente bem delimitada, com pequena infiltração do parênquima nervoso adjacente, nunca se propagando a maiores distâncias devido a forte coesão entre as suas células, com grande diferenciação de fibrilas reticulares e de colágeno. Ao contrário, a inoculação do sarcoma 180, principalmente sob a forma ascítica, levou rapidamente a um quadro de forte hipertensão intracraniana, com disseminação das células neoplásicas pelos espaços subaracnoideanos e intraventriculares. Ambas as neoplasias propagavam-se pelos espaços perivasculares, porém o faziam de maneira diversa: o sarcoma 180 tinha uma disseminação muito intensa e rápida, que se fazia a longas distâncias, enquanto que o fibrosarcoma somente se disseminava nos vasos próximos à neoplasia em desenvolvimento. Tomando por base observações próprias e outras colhidas na bibliografia especializada, conclui-se que os agentes etiológicos destes tumores exercem sua ação sobre tipos celulares diferentes.

A inoculação intracerebral de tumores experimentais constitui eventualidade não muito freqüente em patologia experimental. É uma técnica difícil, com alta mortalidade, resultante de hemorragias profusas durante o ato cirúrgico da implantação tumoral. Usando-se a forma ascítica de uma neoplasia maligna experimental (sarcomas de **Yoshida**, de **Erlich**, 180, etc.) habitualmente as dificulda-

des são menores, porém a sobrevida é curta, invalidando conclusões que possam ser tiradas, comparativamente ao que se observa em seres humanos. Com a forma ascítica destes tumores, o que se obtém é uma disseminação por via líquórica de células neoplásicas, proliferando livremente nos espaços subaracnoideanos e intraventriculares, configurando mais um quadro de meningismo blastomatoso, e

<sup>1</sup> Recebido para publicação a 4 de outubro de 1972.

\* Chefe do Laboratório de Fisiopatologia do Instituto Oswaldo Cruz.  
Chefe da Divisão de Neuropatologia do Instituto de Neurologia da U.F.R.J.  
Professor Titular de Anatomia Patológica da Faculdade de Medicina de Vassouras F.U.S.F.

não de uma verdadeira neoplasia intracraniana no sentido de lesão expansiva. Há já alguns anos inoculamos intracerebralmente camundongos com a forma ascítica do sarcoma 180 (1). Todavia, embora os quadros histopatológicos observados tenham sido bem interessantes, a sobrevida foi curta, no máximo de duas semanas. O assunto sempre nos interessou devido ao fato de trabalharmos, já há mais de 15 anos, em patologia de tumores nervosos humanos.

Em sua maior parte os trabalhos realizados com a implantação intracerebral de sarcomas visam determinar quais as linhagens celulares do tecido nervoso sensíveis aos diversos vírus ou outros agentes oncogênicos. **Sailer** (2) em trabalho já muito antigo, fez uma revisão sobre a inoculabilidade dos sarcomas em geral, até o ano de 1900. **Vasques-Lopes** (3) inoculou e estudou a ação do vírus do sarcoma de **Rous** no tecido nervoso, demonstrando que ela faz-se exclusivamente sobre os elementos reticulares perivasculares. Os neurônios, as células da astróglia e os vasos sanguíneos não se mostraram sensíveis à ação de tal vírus.

A ocorrência de um fibrosarcoma em um rato, em um dos laboratórios deste Instituto (\*) deu-nos a chance de refazer aquelas experiências com uma neoplasia de ação mais protraída, assemelhando-se ao que ocorre em seres humanos. Este fibrosarcoma, que tivemos a oportunidade de estudar e que desde então mantemos em nosso laboratório, quando implantado no dorso de um animal, leva em média 45 dias até atingir dimensões

ideais para nova passagem. Implantado dentro do crânio, em plena massa encefálica, ocasiona uma síndrome de hipertensão intracraniana muito nítida. Os animais tornam-se lentamente torporosos, com alterações bem pronunciadas dos reflexos. Além disso, as células deste fibrosarcoma são muito coesas, não se disseminando por via liquórica, tal como acontece com as neoplasias sob forma ascítica. Antes de iniciarmos estas experiências de implantação intracerebral tentamos durante muito tempo, inutilmente, a obtenção de forma ascítica desta neoplasia. Mesmo implantado dentro da cavidade peritoneal mantém-se sob forma sólida, apesar de determinar o aparecimento de derrame hemorrágico, porém extremamente pobre em células neoplásicas exfoliadas.

Foi a evolução mais lenta desta neoplasia, associada a uma praticamente inexistência de exfoliação celular que nos animou a retomarmos esta linha de pesquisa. Assim, para novamente estudarmos o assunto, refizemos as experiências, desta vez implantando o fibrosarcoma, e reexaminamos o material já existente das inoculações com o sarcoma 180.

## MATERIAL E MÉTODOS

Foram utilizados 10 ratos brancos, adultos, do sexo masculino, para o estudo do fibrossarcoma. Esta neoplasia é mantida em nosso laboratório de forma rotineira, implantando-se um pequeno fragmento no flanco direito do animal receptor. Passados em média 45 dias, o implante já atingiu proporções consideráveis, chegando a mais de 2 cm de diâmetro, fazendo

\* Drs. R. Altman e Luiz Spoladore (Instituto Oswaldo Cruz).

grande saliência na pele do animal, de modo a permitir nova passagem. Geralmente quando a formação tumoral excede estas dimensões, começa a ulcerar-se, impedindo ser usada em nova passagem devido a contaminação bacteriana.

O implante intracerebral era realizado mantendo-se os animais sob leve anestesia pelo éter sulfúrico. Preferimos usar o éter, apesar de haver com este anestésico maior tendência a hemorragia, devido a rápida eliminação do agente anestésico, o que permitiu uma pronta recuperação dos animais, habitualmente alguns minutos após o término da intervenção. Para nós, era importante uma recuperação rápida, a fim de sabermos se as condições do animal eram satisfatórias. Frequentemente ocorriam hemorragias intraventriculares, que levavam a êxito letal em algumas horas. Quando algum animal tardava mais de 5 minutos a se recuperar da anestesia, sabíamos que ocorreria hemorragia. Era então sacrificado e utilizávamos outro.

A intervenção era feita executando-se uma incisão na linha mediana do crânio, profunda, atingindo todos os planos moles até o osso. Após a desinserção da musculatura temporal abríamos a calota craniana na região correspondente ao lobo parietal, fugindo sempre da linha média, pois nesta região existe o seio venoso longitudinal o qual, sendo lesado, dá origem a uma hemorragia incontrollável, perdendo-se o animal. Em seguida a abertura da calota craniana e meninge dura, praticava-se uma lesão na córtex cerebral, procurando-se colocar em seu interior um fragmento diminuto da neoplasia a ser transplantada (1/2 a 1 mm de comprimento). Muitas vezes a pressão da massa encefálica, de encontro a calota, obrigava a que se prendesse o fragmento por baixo do osso. O fechamento dos planos moles era feito em massa usando-se agrafes de Michel. Os animais que não morriam pela hemorragia, tinham pronta recuperação. Uma hora após a intervenção já se alimentavam normalmente. A ferida operatória cicatrizava em 48 horas. Os animais eram mantidos em gaiolas separadas e observados diariamente. Passados cerca de 40 dias começavam a apresentar-se torporosos,

muitas vezes com paralisia flácida do trem posterior. Habitualmente sacrificávamos os animais alguns dias depois, antes que espontaneamente fossem a êxito letal. As cabeças eram retiradas e fixadas "in totum" em solução de formol a 10% por uma semana. Em seguida, fazíamos dois cortes frontais paralelos. Este fragmento, que continha a maior parte da massa tumoral, era colocado em solução descalcificadora, lavado, desidratado e incluído em parafina. Cortes com 8 micra de espessura. Em alguns animais praticamos a retirada do encéfalo do interior da caixa craniana, para fazermos cortes em congelação com 25 micra de espessura. O material incluído em parafina era corado pela hematoxilina-eosina para orientação inicial do estudo. Em seguida, utilizávamos as colorações pelos métodos de **Gomori** para evidenciar tecido conjuntivo, de **Nissl** feito pelo cresil-violeta para o estudo citoarquitetônico, **Heidenhain-Woelke** para evidenciar mielina. Os cortes feitos no micrótomo de congelação eram impregnados pelo método do carbonato de prata de **Rio Hortega** em suas diversas variantes para evidenciar dos elementos neuronais e astrogliais, e corados pelos **Sudans IV e B** com a finalidade de estudar as gorduras resultantes da desintegração mielínica.

Em alguns animais a neoplasia cresceu também para fora do crânio, através do orifício da craniotomia, o que evidentemente aliviou bastante a hipertensão intracraniana desenvolvida.

Nas inoculações feitas com a forma ascítica do sarcoma 180 (†) foram utilizados 32 camundongos brancos, com cerca de 5 semanas de idade, bem como animais adultos. O líquido sarcomatoso, obtido por punção asséptica abdominal, normalmente 2 a 3 ml, era posto a centrifugar durante 1 hora a 1.500 rotações por minuto. O líquido sobrenadante, aparentemente livre de células, incolor ou ligeiramente amarelado, era inoculado por via transcraniana no encéfalo dos animais receptores. A quantidade de líquido injetada variava em torno de 0,2 ml, empregando-se para isto agulha n.º 10-5. Após a inoculação os animais eram postos em gaiolas separadas e observados diariamente. Habitualmente,

após uma semana já se notava uma pequena deformação do crânio, notadamente nos mais jovens por não terem ainda soldadura completa das suturas cranianas. Esta protrusão craniana progredia com o passar dos dias, tornando-se muito acentuada ao fim de duas semanas. Alguns animais apresentavam paralisia espástica do trem posterior. Eram sacrificados ao fim de duas semanas, por inalação prolongada de vapores de éter sulfúrico, quando suas condições físicas se tornavam precárias. As cabeças eram retiradas "in totum" e fixadas em formol neutro a 10%. As técnicas anatômicas e histopatológicas empregadas, foram as mesmas usadas no estudo do fibrossarcoma.

### Resultados

1) Implantação intracerebral de fibrosarcoma: O exame histopatológico do encéfalo mostrou a presença de formação tumoral de forma arredondada, às vezes fazendo saliência externamente, bastante volumosa, tendo-se em consideração o volume do encéfalo destes animais (Fig. N.º 2 A). O exame microscópico revelou tecido constituído por elementos celulares alongados, geralmente do tipo bipolar, dispostos desordenadamente ou formando feixes que se orientavam em planos diversos (Fig. N.º 3 A e B). Os núcleos destas células tendiam a ser bastoniformes, com a cromatina sob a forma de granulações grosseiras, mas também se viam núcleos ovóides ou elipsóides, alguns bem volumosos. Presentes um ou mais nucléolos de porte mediano. As figuras de mitose eram relativamente freqüentes e geralmente atípicas. A formação neoplásica apresentava uma nítida diferenciação colágena intersticial, como se podia observar mediante coloração pelo método tricrômico de **Gomori**,

que também se mostrava P.A.S. positiva. A impregnação argêntica para demonstrar fibras reticulares, revelou uma rede reticulínica muito rica entre as células neoplásicas (Fig. N.º 3C, D e E). Nos limites entre a neoplasia e o tecido nervoso adjacente, viam-se grupos de células neoplásicas, habitualmente disseminadas pelos espaços perivasculares, cuja rede de fibras reticulares se mostrava em hiperplasia (Figs. N.º 2 B e C, 3 C). Examinando-se as porções periféricas da neoplasia bem como as regiões limítrofes com o parênquima nervoso adjacente mediante coloração pelo **Sudan B**, constatava-se grande quantidade de gordura, livre ou no interior de histiócitos, resultante de desintegração mielínica (Fig. N.º 4 A e B). O crescimento relativamente lento do tumor acarretava compressão e, posteriormente desintegração de fibras nervosas mielinizadas. As células nervosas adjacentes apresentavam-se comprimidas, em graus variados de atrofia, apresentando o aspecto de "lesão celular crônica" de **Spielmeyer** (Fig. N.º 5 A e B). As células pertencentes a astróglia apareciam em sua maior parte exibindo forte reação hiperplásica (Fig. N.º 5 C e D), se bem que em muitas, principalmente naquelas já englobadas pela neoplasia, se verificasse a ocorrência de fenômenos degenerativos. A micróglia peritumoral apresentava-se mobilizada, com grande quantidade de corpos grânulo-gordurosos.

2) Implantação intracerebral do sarcoma 180: No estudo do sarcoma 180, como a inoculação foi realizada com líquido ascítico, estando, portanto as células inteiramente livres umas

das outras, devemos distinguir duas eventualidades: inoculação superficial, atingindo principalmente o espaço subaracnoideano e inoculação profunda, em plena massa encefálica.

a) Inoculação superficial: Nos animais em que a injeção do líquido ascítico sarcomatoso foi realizada em posição relativamente superficial em relação ao encéfalo, observava-se uma nítida protrusão do crânio no local da injeção (Fig. N.º 1 B). Esta protrusão era mais facilmente encontrada nos animais recém-nascidos, cujas suturas cranianas ainda não se apresentavam soldadas. Microscopicamente constatava-se notável espessamento das leptomeninges. O espaço subaracnoideano aparecia distendido, quase totalmente ocupado por células neoplásicas (Fig. N.º 6 A). Esta disseminação líquórica neoplásica era muito nítida no espaço subaracnoideano da convexidade, sendo menos intensa nas cisternas basais e sobre o cerebelo (Fig. N.º 6 B e C).

As células neoplásicas disseminadas pelos espaços subaracnoideanos formavam como que uma verdadeira carapuça, comprimindo a córtex cerebral subjacente. Algumas vezes surgiam pequenas hemorragias intratumorais, principalmente nas regiões correspondentes ao vértex. O hematoma formado acentuava a protrusão craniana. As células neoplásicas disseminadas pelo espaço subaracnoideano da convexidade, após intensa multiplicação, por carência de espaço e de substâncias nutritivas, começavam a entrar em lise (Fig. N.º 7, A e C). Na córtex cerebral, imediatamente por baixo a astróglia, mostrava-se hiper-

trofiada em consequência da pressão exercida pela massa tumoral que ocupava o espaço subaracnoideano (Fig. N.º 7, B).

A infiltração da neoplasia pelo parênquima nervoso, fazia-se preferencialmente pelos espaços perivascularres que se mostravam totalmente ocupados e distendidos por elementos tumorais (Fig. N.º 5, C). Este aspecto era facilmente demonstrado examinando-se a circunvolução do hipocampo (Fig. N.º 8, A e B), que normalmente mostrava-se muito afetada. Em certos locais via-se facilmente a propagação da infiltração do espaço subaracnoideano da convexidade para os espaços perivascularres. Nos locais onde a infiltração perivascular era muito intensa o tecido nervoso mostrava reação hiperplásica acentuada da astróglia (Fig. N.º 8, D). Quando a infiltração celular se fazia na substância branca, viam-se feixes de fibras nervosas serem dissociadas pelas células neoplásicas (Fig. N.º 7, D).

b) Inoculação profunda: Quando a injeção do líquido sarcomatoso era feita mais profundamente na massa encefálica, desenvolvia-se uma neoplasia relativamente bem delimitada, mas que infiltrava bastante o parênquima nervoso circunvizinho (Fig. N.º 9, A e B). Nestes casos a massa neoplásica tinha a aparência típica de um sarcoma indiferenciado, com áreas necróticas irregulares e células tumorais extremamente atípicas. Chamava a atenção a disseminação neoplásica pelos espaços intraventriculares, o que ocorria quando a massa tumoral atingia a parede dos ventrículos (Fig. N.º 9, D).

### Discussão

Na revisão bibliográfica que realizamos sobre as inoculações intracerebrais de sarcomas ou de vírus produtores de sarcomas, vimos que os trabalhos realizados têm como finalidade principal a determinação da estirpe celular, dentro do parênquima nervoso, sensível à ação de tal vírus ou do agente oncogênico empregado. Em nossas experiências tivemos como finalidade inicial a produção de um quadro mórbido que anatomicamente se assemelhasse ao que se observa em seres humanos, servindo este estudo de base para outros que posteriormente venham a ser realizados. Todavia, com o progredir das experiências, passamos a nos interessar também, como nos estudos clássicos, sobre os tipos celulares sensíveis à ação do agente oncogênico.

A implantação de uma neoplasia maligna de evolução muito rápida, como é o caso do sarcoma 180 sob forma ascítica, no interior do crânio de um animal, leva geralmente a produção de um quadro meníngeo blastomatoso, com a disseminação das células neoplásicas por todo o espaço subaracnoideano da convexidade cerebral. Habitualmente, empregando-se líquido ascítico com muitas células, a evolução cumpre-se em uma semana. Com líquido ascítico livre de células, ou com muito poucas células, como fizemos, é possível dobrar-se o tempo de sobrevida, porém, mesmo assim, o prazo atingido de duas semanas ainda é muito curto.

Empregando-se neoplasia maligna de evolução mais protraída, como é o caso do fibrosarcoma utilizado, a evo-

lução tumoral faz-se lentamente, constatando-se uma progressiva compressão de estruturas nervosas intracranianas pela neoplasia em expansão, acarretando hipertensão intracraniana bem evidente. Os animais entram em torpor que evolui progressivamente até o coma terminal. A infiltração tumoral do parênquima nervoso adjacente também é relativamente pequena e bem delimitada, ao contrário do sarcoma 180, no qual a disseminação das células neoplásicas se faz a longas distâncias acompanhando os espaços perivasculares e chegando mesmo a dissociar os grandes tratos fibrosos da substância branca. Este fato deve-se à pouca coesão que tem entre si as células neoplásicas. O fibrosarcoma também se dissemina nos espaços perivasculares, mas o faz lentamente, e como as células são muito coesas entre si, a infiltração limita-se praticamente às zonas adjacentes à neoplasia.

O uso do sarcoma 180, em forma ascítica, deve ser reservado para quando se quer produzir um quadro sarcomatoso meníngeo difuso de evolução muito rápida, assemelhando-se ao que no homem se vê nas disseminações metastáticas liquóricas dos meduloblastomas.

No caso de injeção profunda do sarcoma 180, em plena massa nervosa, obtém-se também um quadro tumoral de grande malignidade e rápida evolução, lembrando o caso de um glioblastoma multiforme humano. Nesta última eventualidade a disseminação meníngea é muito menor.

O fibrosarcoma, ou outro qualquer tumor de evolução mais lenta, deve ser usado quando se deseja obter

uma síndrome de hipertensão intracraniana de evolução não muito rápida, desenvolvendo-se a neoplasia aos poucos, com infiltração pequena e compressão lenta das estruturas nervosas adjacentes e com pouca ou nenhuma propagação a distância. O crescimento do fibrosarcoma faz-se de maneira que lembra o desenvolvimento dos meningeomas, fazendo-se a ressalva, evidentemente, de que os meningeomas são quase sempre tumores benignos, enquanto que o fibrosarcoma não o é.

Em relação à estirpe celular comprometida pela proliferação neoplásica, ela deve ser diferente, de acordo com o tipo de neoplasia empregado.

**Vasques-Lopes** (3) ao inocular o vírus do sarcoma de **Rous** no parênquima nervoso, observou que as células neoplásicas obtidas por indução viral, pertenciam ao sistema retículo-endotelial, pois não somente concentravam-se nos espaços perivasculares como também apresentavam forte afinidade pelos sais de prata quando se empregava a técnica do carbonato de prata de **Rio Hortega** em sua variante eletiva para evidenciar micróglia. A técnica empregada impregnava não somente a micróglia normal do parênquima nervoso, como também as células neoplásicas, mostrando todas as transições entre os dois tipos, e demonstrando, portanto, que o vírus agia sobre este tipo celular. A parede vascular propriamente dita (camadas endotelial e de fibras musculares lisas) não apresentava nenhuma alteração. Da mesma forma indiferentes à presença do vírus, se mostravam as células astrocitárias e neuronais.

**Rabotti** e cols. (4) e **Grove** e cols. (5) todavia, usando o mesmo vírus do sarcoma de **Rous** em inoculação intracerebral, relataram a produção de sarcomas e gliomas. **Rabotti** e cols. (4) chegaram a mostrar partículas virais de sarcoma de **Rous** em "brotamento" das membranas celulares de células conjuntivas das leptomeninges, em franca metaplasia neoplásica. A ação viral fazia-se portanto, nitidamente sobre o setor mesenquimal.

**Bigner** e cols. (6) afirmam também terem produzido, além de sarcomas, também gliomas usando a linhagem de **Schmidt-Ruppin** do vírus do sarcoma de **Rous**. Todavia, foram incapazes de demonstrar, por microscopia eletrônica, a presença de partículas virais, quer nos gliomas, quer nos sarcomas.

De um modo geral, estes trabalhos com o vírus do sarcoma de **Rous**, inoculado intracerebralmente, chamam a atenção para a ação do vírus se fazer, principalmente, sobre os elementos mesenquimais perivasculares e das leptomeninges.

Admite-se que o sarcoma 180 também seja causado por vírus (7) quando inoculado intracerebralmente. Observam-se aspectos muito semelhantes aos constatados por **Vasques-Lopes** (3) com o vírus do sarcoma de **Rous**, porém diferindo profundamente em alguns pontos. A infiltração neoplásica também se fazia ao longo dos espaços perivasculares, e da mesma forma se apresentavam as células astrocitárias, exibindo apenas uma reação hiperplásica como débil resistência à propagação neoplásica. As células nervosas igualmente, não se mostravam afetadas. Os neurônios

eram perfeitamente reconhecíveis pela sua forma, dimensões, características tintoriais e morfológicas, aparecendo inalterados ou, no máximo, em processo de atrofia por compressão. Ao contrário do que se observa com o sarcoma de **Rous**, o agente etiológico desta neoplasia, provavelmente também um vírus, deve agir sobre um tipo celular que, embora também perivascular e mesenquimal, e não obstante distinto das células sensíveis ao vírus do sarcoma de **Rous**, pois as células neoplásicas não têm nenhuma afinidade pelos sais de prata na técnica eletiva para micróglia do carbonato de prata de **Rio Hortega**.

O mesmo se pode dizer em relação ao fibrosarcoma que utilizamos. A reação astrogliar era apenas de hipertrofia ligeira, oferecendo pequena resistência à propagação neoplásica. Os neurônios, ocasionalmente, mostravam-se em processo de atrofia por compressão, porém somente quando nas proximidades da neoplasia em expansão. Certamente no caso deste fibrosarcoma, o agente etiológico desta neoplasia age sobre uma estirpe celular mais diferenciada, pois as células produzem abundantes fibras reticulares e colágeno, não se impregnando também pela técnica argêntica para evidenciar elementos do sistema retículo-endotelial. Os sarcomas de **Rous** e 180, possuem pouca ou nenhuma diferenciação de reticulina ou colágeno.

Estas nossas observações parecem confirmadas pelos estudos de **Duffy**<sup>(8)</sup> o qual, empregando o vírus de **Harvey** da leucemia murina, em inoculação intracerebral, encontrou partículas virais quase exclusivamente em célu-

las mesenquimais perivascularares, e nunca no interior de astrócitos ou de células nervosas. Em algumas oportunidades as partículas virais foram vistas também no interior de vasos sanguíneos e em algumas células endoteliais, porém, aparentemente, a ação do vírus sobre estas células era discreta. Todavia, a sua verificação, talvez explique por que em muitos sarcomas, o componente vascular seja tão exuberante, às vezes tendo-se mesmo a impressão de que participa do processo neoplásico.

Parece, portanto, que estes três agentes, os produtores dos sarcomas de **Rous** e 180, e o do fibrosarcoma que utilizamos, exercem sua ação sobre tipos celulares diversos, embora todos de localização perivascular. O do sarcoma de **Rous** tem sua ação sobre elementos do sistema retículo-endotelial. O do sarcoma 180 sobre células muito primitivas, também perivascularares. O do fibrosarcoma tem sua ação sobre elementos já bastante diferenciados, a julgar-se por sua evolução muito mais lenta e diferenciação intensa de substância intercelular.

#### SUMMARY

Experimental intracerebral implantation of sarcomas.

Histopathological study of intracerebral implantation of sarcomas, performed in rats (fibrosarcomas) and mice (sarcoma 180). The intracerebral implantation of fibrosarcoma has developed in about 45 days a well limited tumor, with little infiltration of the adjacent nervous parenchyma, never spreading to longer distances because the strong cohesion between its cells, with great differen-



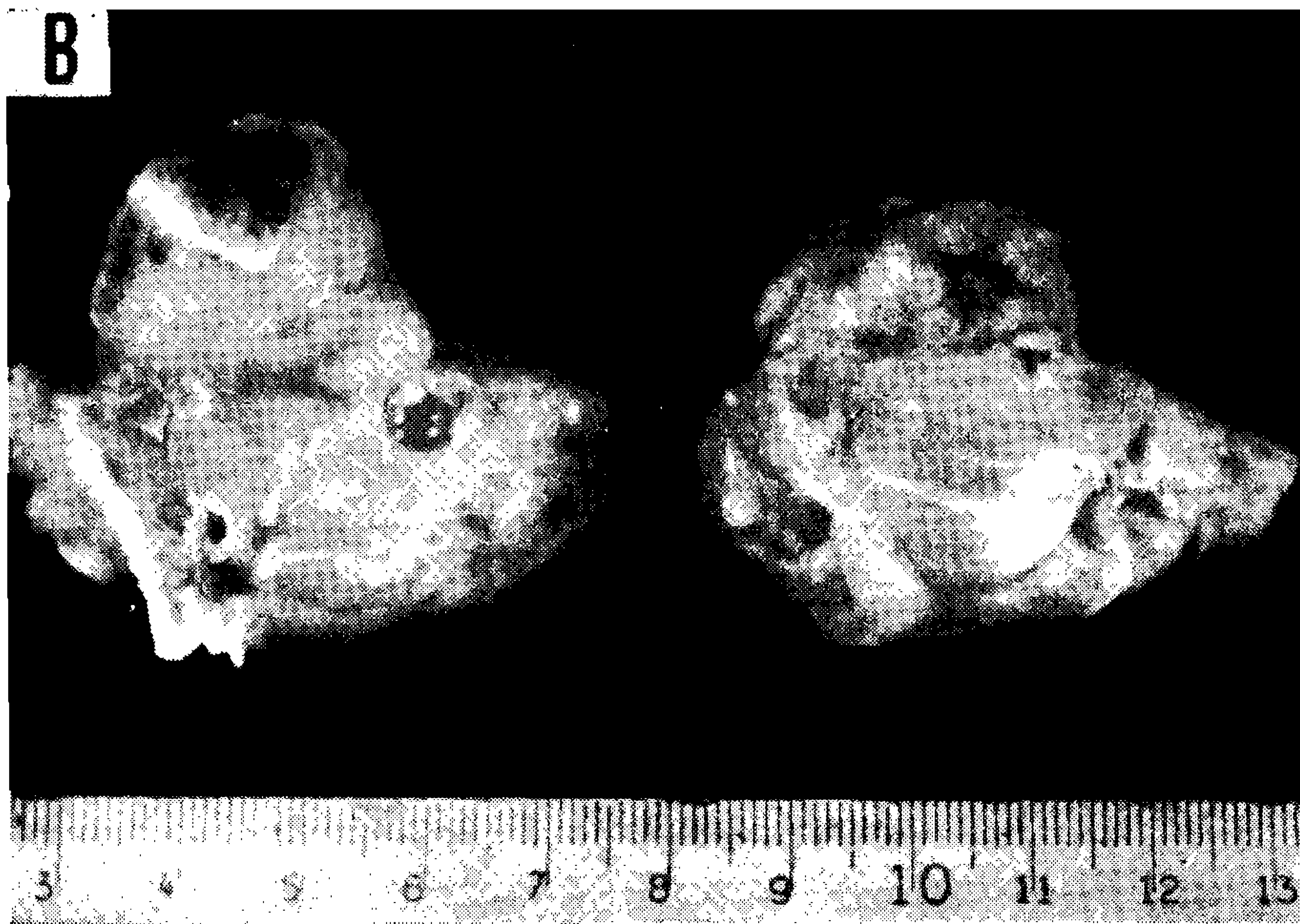
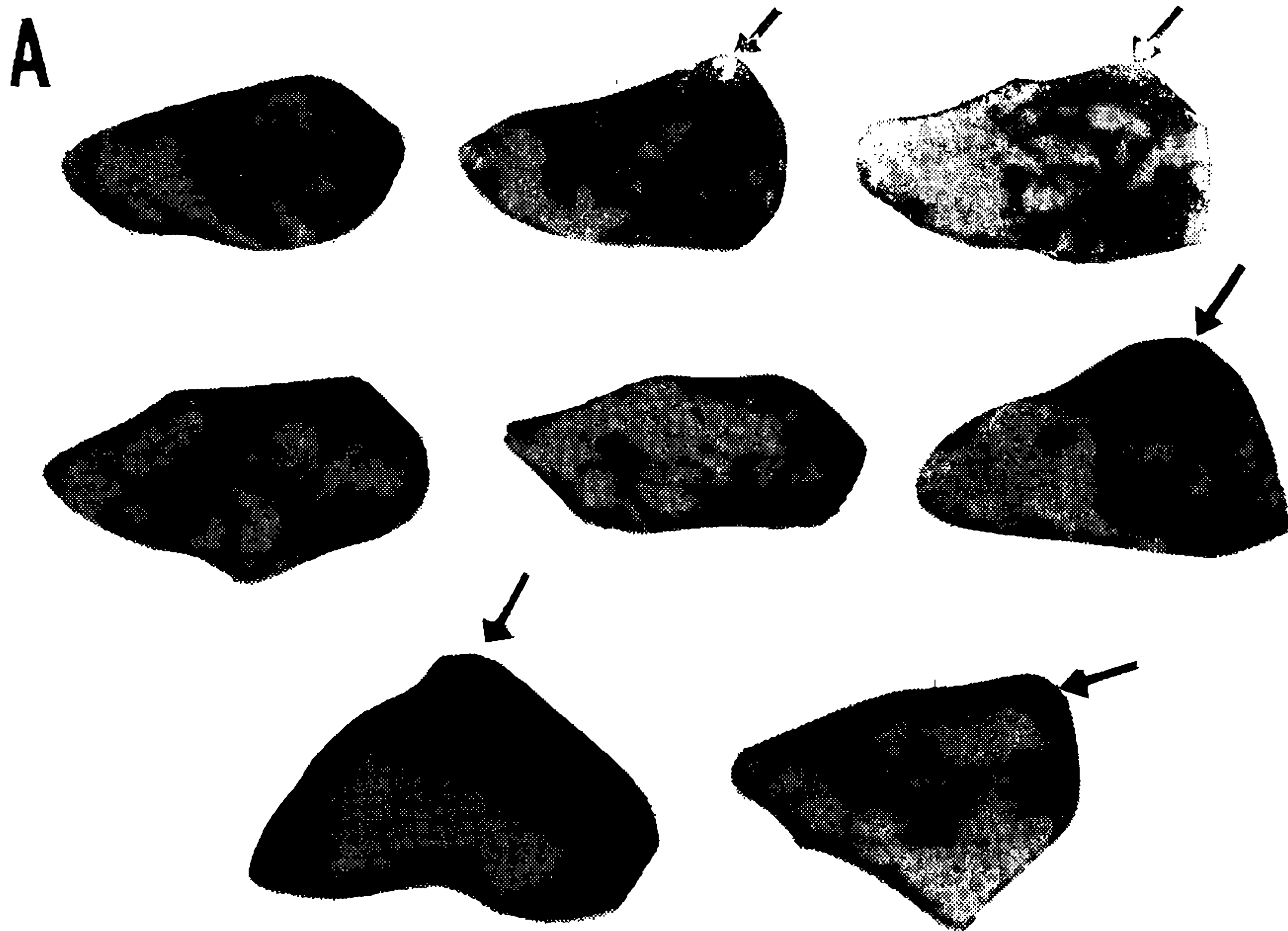
tiation of reticular fibers and collagen. On the contrary, the inoculation of sarcoma 180, chiefly of the ascitical form, has rapidly lead to a strong intracranial hipertension, with dissemination of neoplastic cells through the subarachnoid and intraventricular spaces. Both neoplasies were extending through the perivascular spaces, but in different ways:

the sarcoma 180 had a very strong and rapid dissemination to long distances, while the fibrosarcoma disseminated only to the vessels adjacent developeing tumor. Based on personal observations and on specialized bibliography, we concluded that the etiological agents of these tumors exerts their action on different cellular strains.

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 — ALENCAR, A., KASTNER, M. R. Q. e CERQUEIRA, M. C., 1966, Estudo do sarcoma 180 inoculado no Sistema Nervoso Central. *An. Acad. Bras. Cien.* 38, 1, 99-103.
- 2 — SAILER, J., 1900, A critical summary of the literature on the inoculability of carcinoma. *Am. J. Med. Scien.* 120, 190-202.
- 3 — VASQUEZ-LOPEZ, E., 1936, On the growth of Rous sarcoma inoculated into the brain. *Am. J. of Cancer* XXVI, 1, 29-55.
- 4 — RABOTTI, G. F., BUCCIARELLI, E. and DALTON, A. J., 1966, Presence of particles with the morphology of the avian leukosis complex in dog meningeal tumors induced by Rous sarcoma virus. *Virology*, 29, 4, 684-686.
- 5 — GROVE, A. S., DI CHIRO, G. and RABOTTI, G. F., 1967, Experimental brain tumors, with a report of those induced in dogs by Rous sarcoma virus. *J. Neurosurg.* XXVI, 5, 465-477.
- 6 — BIGNER, D. D., ODOM, G. L. MAHALEY, M. S. and DAY, E. D., 1969, Brain tumors induced in dogs by the Schmidt-Ruppin strain of Rous sarcoma virus. *J. Neuropath. Exp. Neurol.* 28, 4, 648-680.
- 7 — ZAGURY, D. et CUMINGE, D., 1964, Présence de particles d'aspect viral dans des cultures mixtes de sarcome 180 de souris et de mesonephros d'embrión de poulet. *C. R. Acad. Sci. (Paris)* 258/21, 5291-5293.
- 8 — DUFFY, P. E., 1970, Virus induced cerebral sarcoma. *J. Neuropath. Exper. Neurol.* XXIX, 3, 370-39.

- Fig. N.º 1 A) Camundongos inoculados com sarcoma 180 no encéfalo (10 dias). Observar a deformação dos crânios, indicada por setas, devido a proliferação neoplásica.
- B) Ratos com fibrosarcoma inoculado no encéfalo (45 dias). Parte da massa tumoral cresceu para fora da caixa craniana aliviando, em parte, a hipertensão intracraniana desenvolvida.



Alencar: Implantação intracerebral experimental de Sarcomas.

Fig. N.º 2 A) Implantação intracerebral de fibrosarcoma.  
Aumento: Ap. 5 X. Col. H. & E.

B) Zona limítrofe entre a neoplasia implantada (à direita) e o tecido nervoso (à esquerda). Notar a delimitação entre a formação tumoral e o tecido nervoso.  
Aumento: Oc. 10 X; Obj. 3,5 X, Leitz. Col.: H. & E.

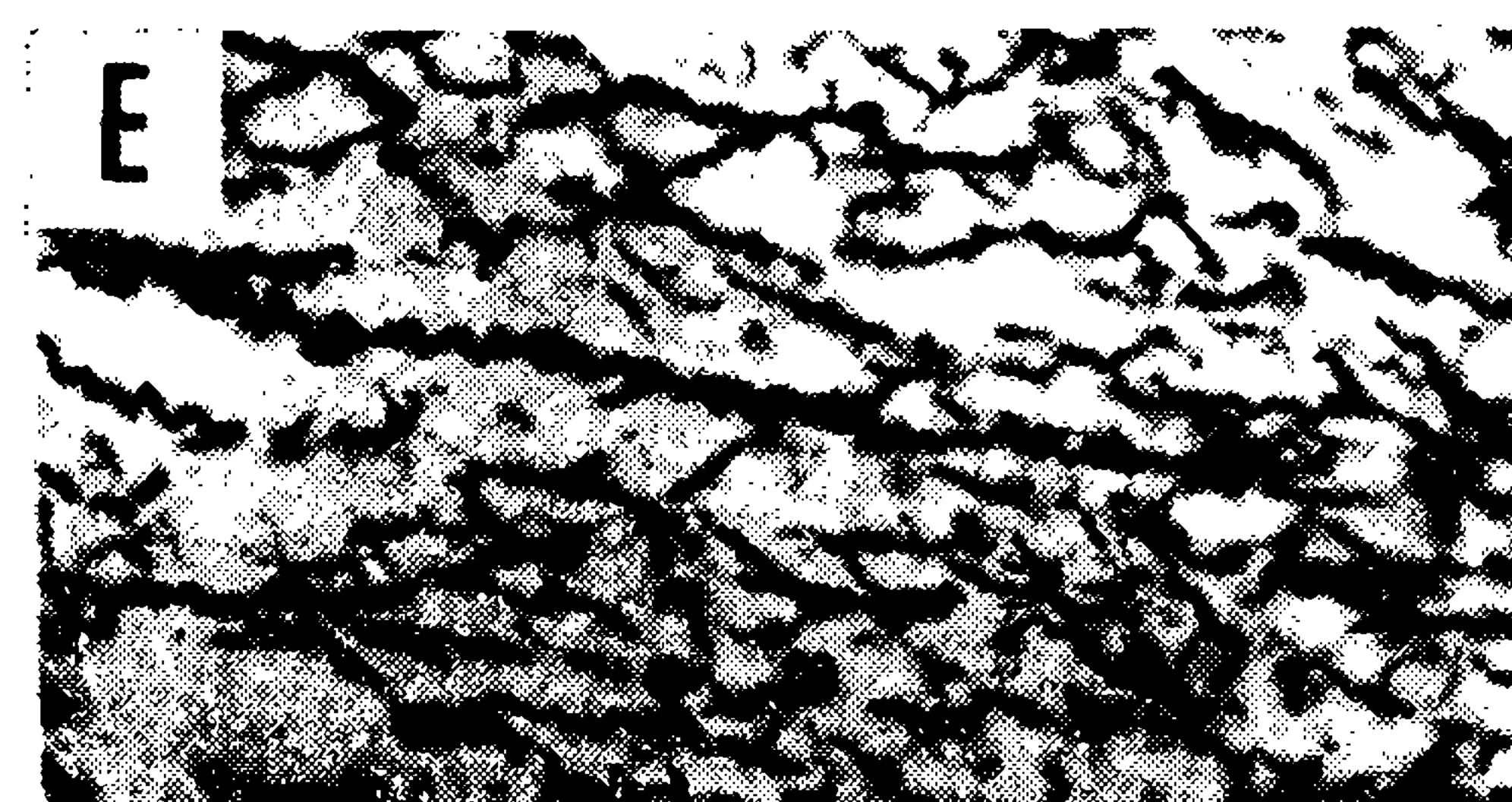
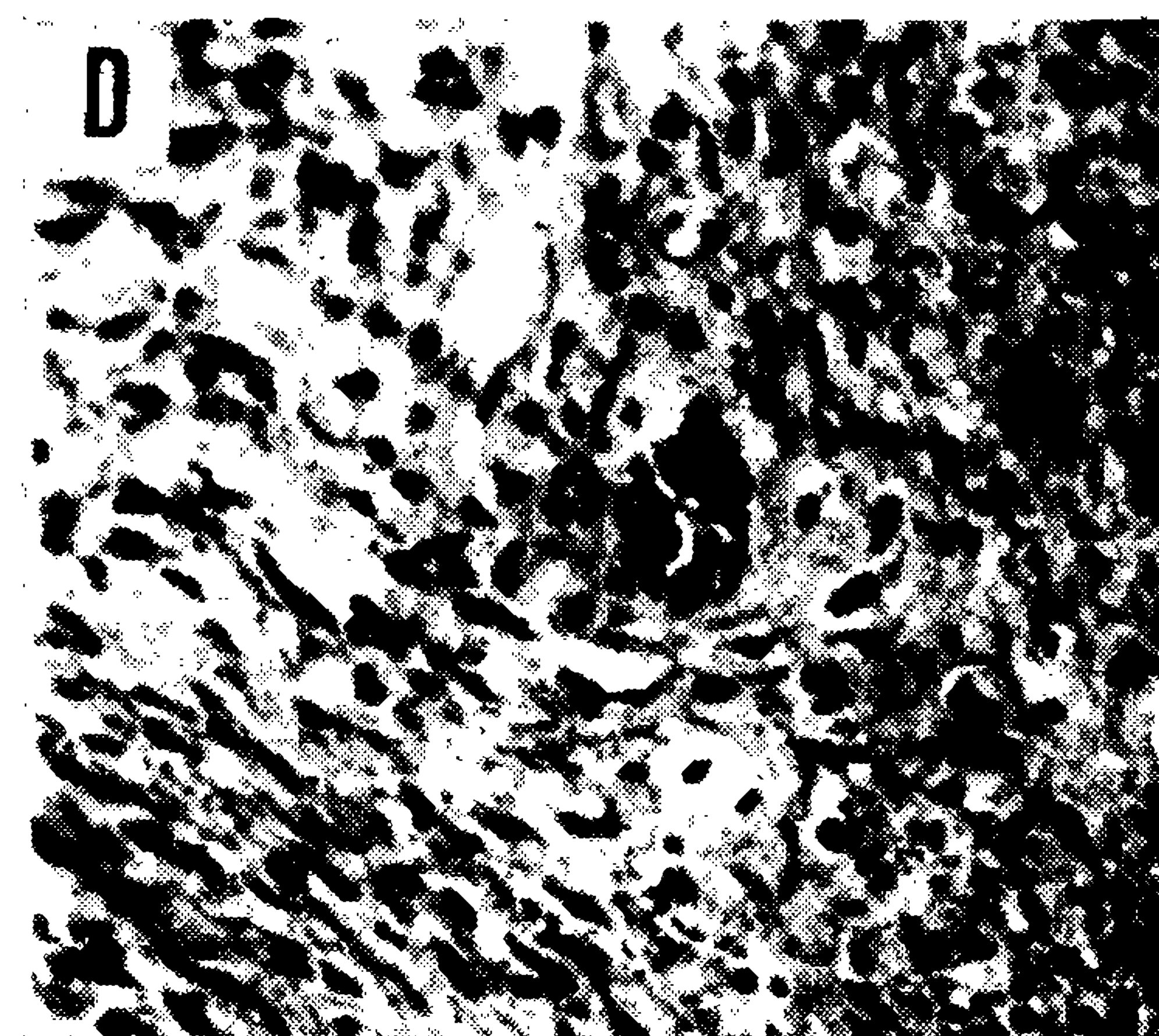
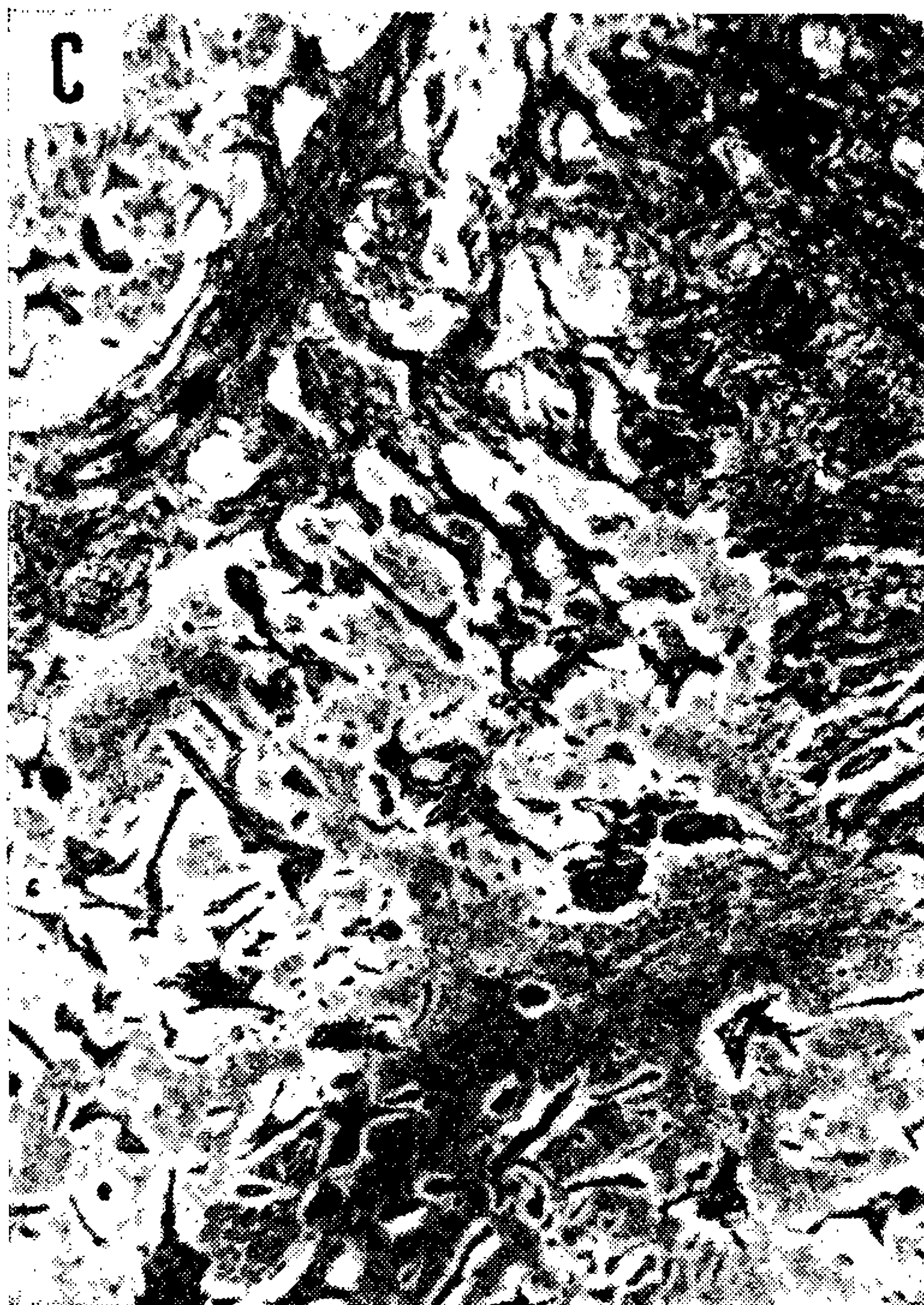
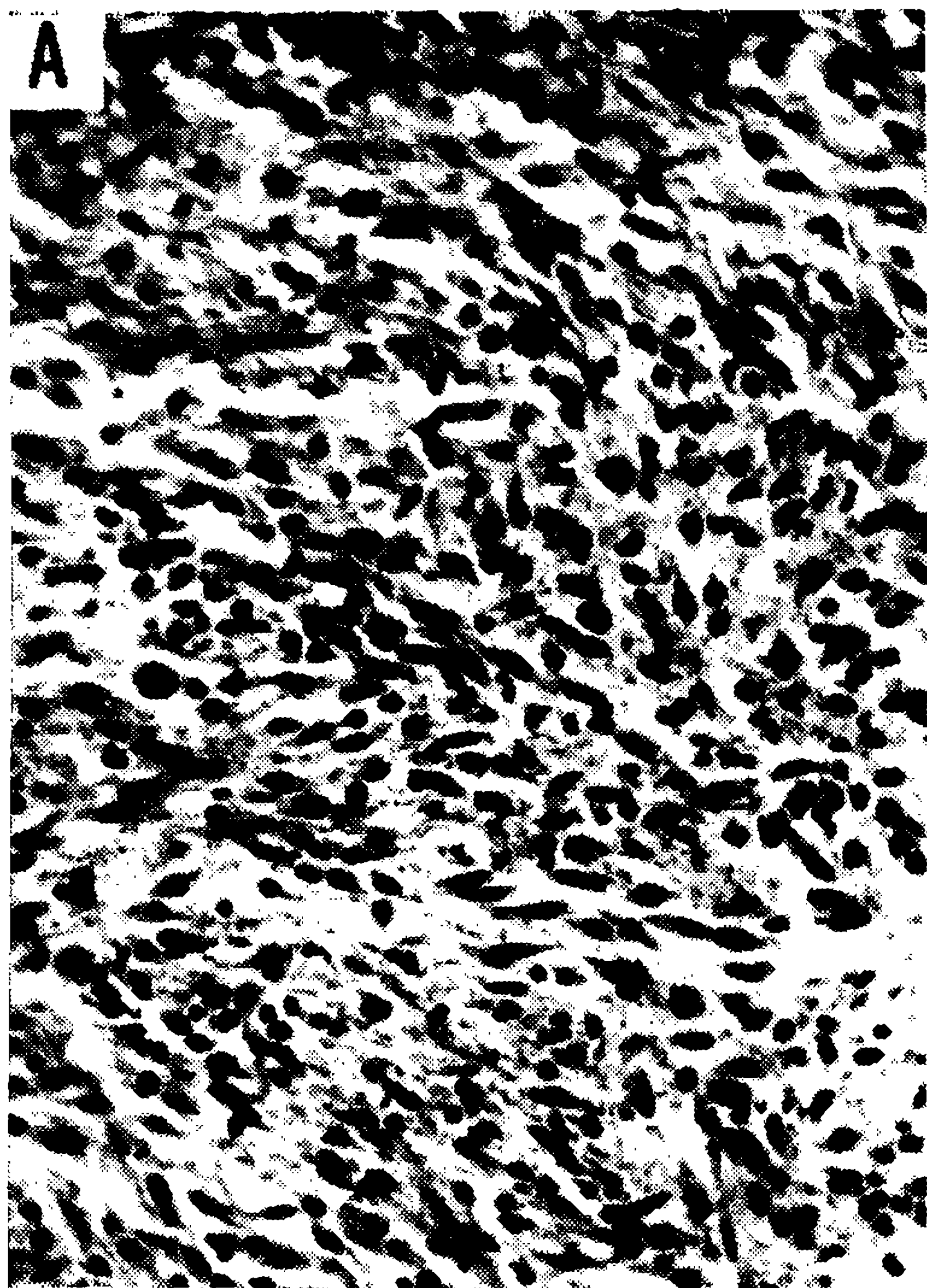
C) Pormenor, em maior aumento, da zona limítrofe entre formação tumoral (à esquerda) e tecido nervoso (à direita). Notar a infiltração neoplásica acompanhando o trajeto dos vasos sanguíneos.  
Aumento: Oc. 10 X; Obj. 24 X, Leitz. Col.: H. & E.



Alencar: Implantação intracerebral experimental de Sarcomas.

Fig. N.º 3 — Implantação intracerebral do fibrosarcoma.

- A) e B) Aspectos, em médio e grande aumento, da neoplasia implantada. Observa-se a presença de grande quantidade de células tumorais do tipo bipolar, com acentuadas atipias nucleares. Observar a rede de cromatina grosseira de seus núcleos, bem como a presença de figuras atípicas de mitose.  
Aumentos: Oc. 10 X; Obj. 10 X (em A) e de 45 X (em B).  
Col.: H. & E.
- C) Infiltração neoplásica tumoral através dos espaços perivasculares, cuja rede de fibras reticulares se mostra muito espessada. A neoplasia encontra-se no extremo direito e superior da fotografia.  
Aumento: Oc. 10 X; Obj. 10 X, Leitz. Col. Impregnação para fibras reticulares, segundo GOMORI.
- D) Diferenciação de fibras colágenas entre as células neoplásicas.  
Aumento: Oc. 10 X; Obj. 10 X, Leitz. Col.: Tricômico de GOMORI.
- E) Formenor, em maior aumento, da trama de fibras reticulares da neoplasia. Vê-se que estas fibras estão situadas entre as células neoplásicas.  
Aumento: Oc. 10 X; Obj. 45 X, Leitz. Col.: Impregnação para fibras reticulares segundo GOMORI.



Alencar: Implantação intracerebral experimental de Sarcomas.

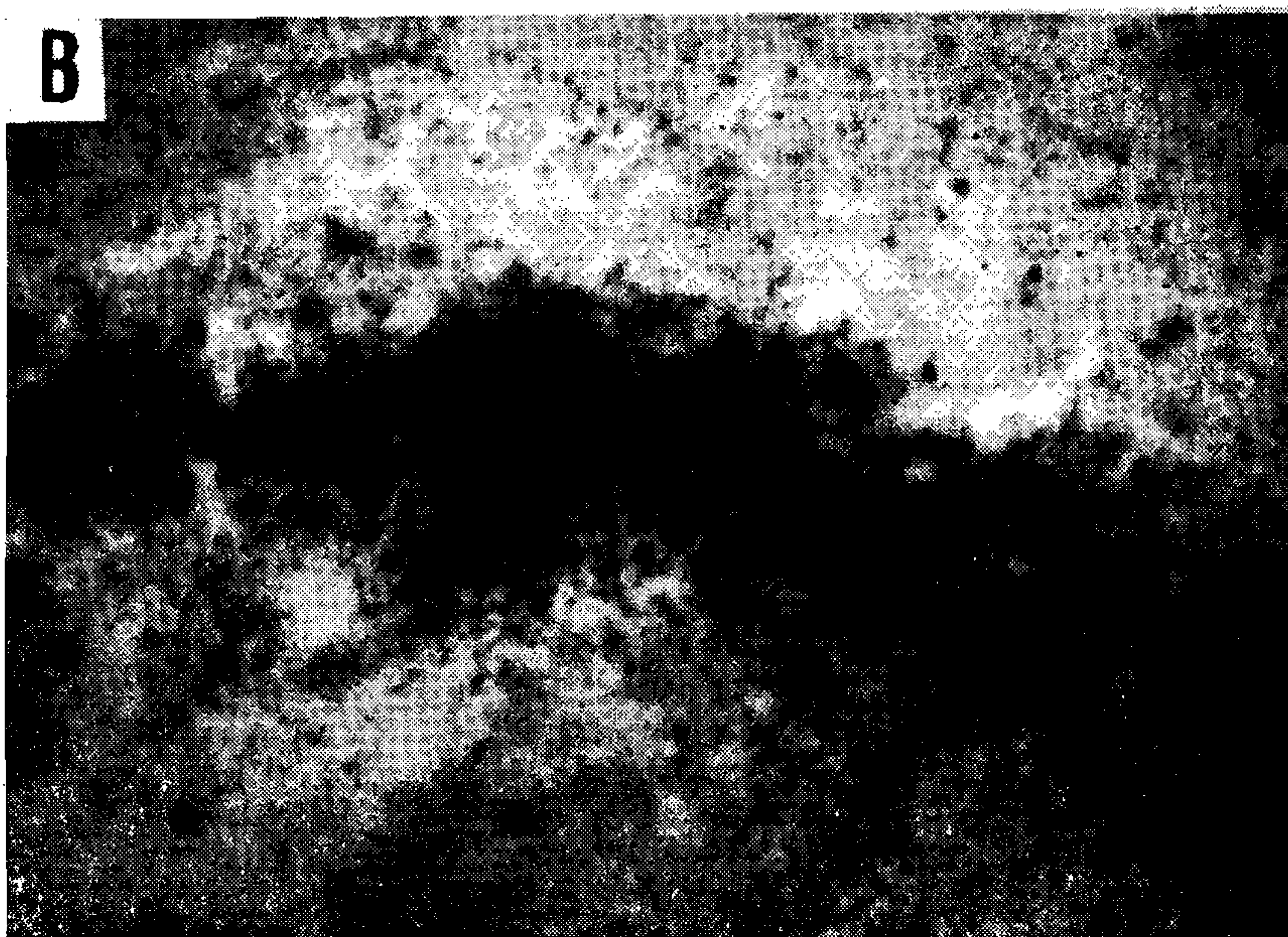
Fig. N.º 4 A) Implantação intracerebral de fibrosarcoma. O halo negro, na periferia da neoplasia, é formado por gordura resultante da desintegração do tecido nervoso, comprimido pela neoplasia em expansão.

Aumento: aproximadamente 20 X. Col. Sudan B. Corte em congelamento: 25 micra.

B) Pormenor, em maior aumento, da zona limítrofe entre o tecido nervoso e a neoplasia implantada. A faixa negra é formada por microgliocitos mobilizados, carregados de gotículas de gordura.

Aumento: Oc. 10 X; Obj. 3,5 X, Leitz, Col.: Sudan B.

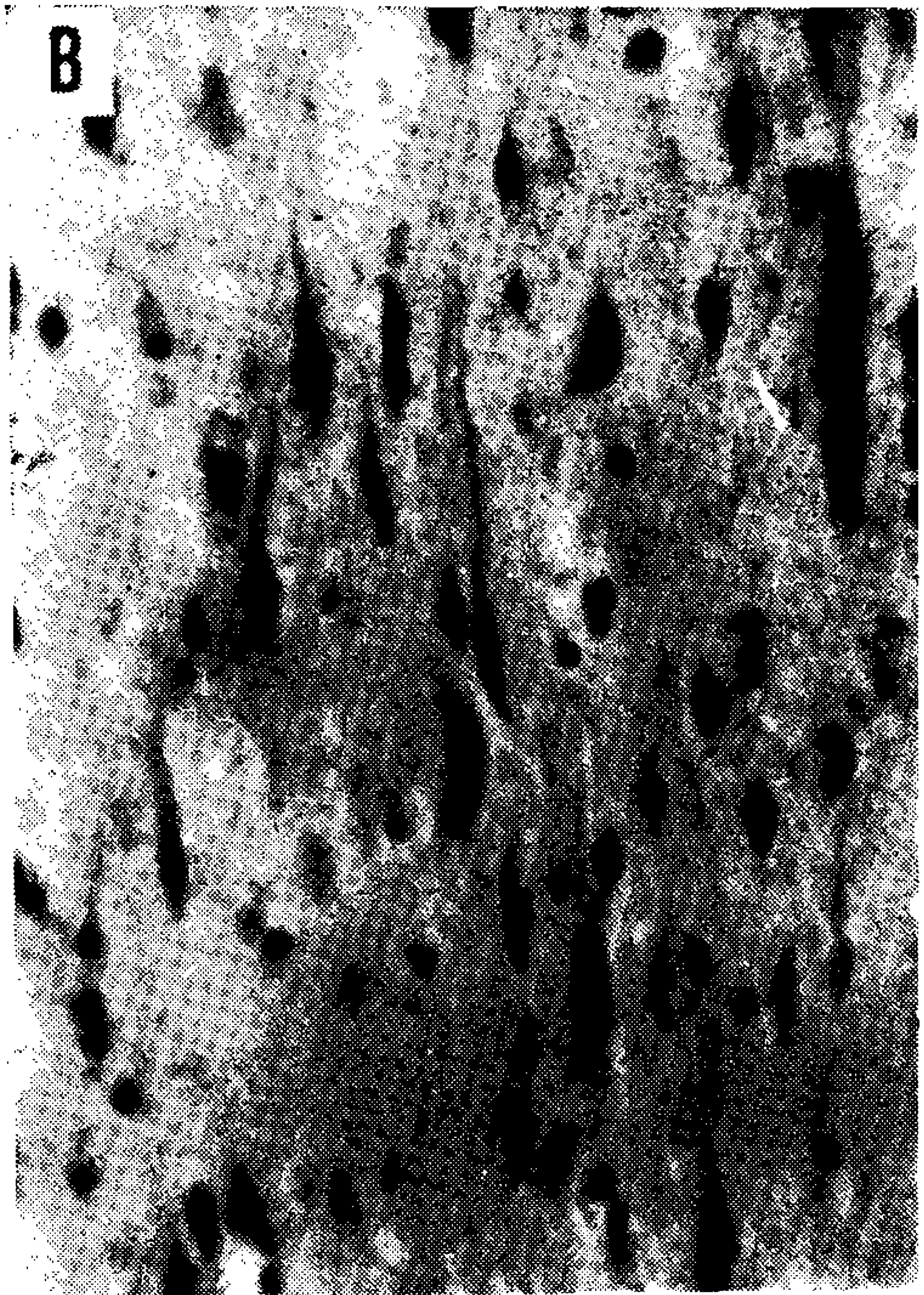




**Alencar:** Implantação intracerebral experimental de Sarcomas.

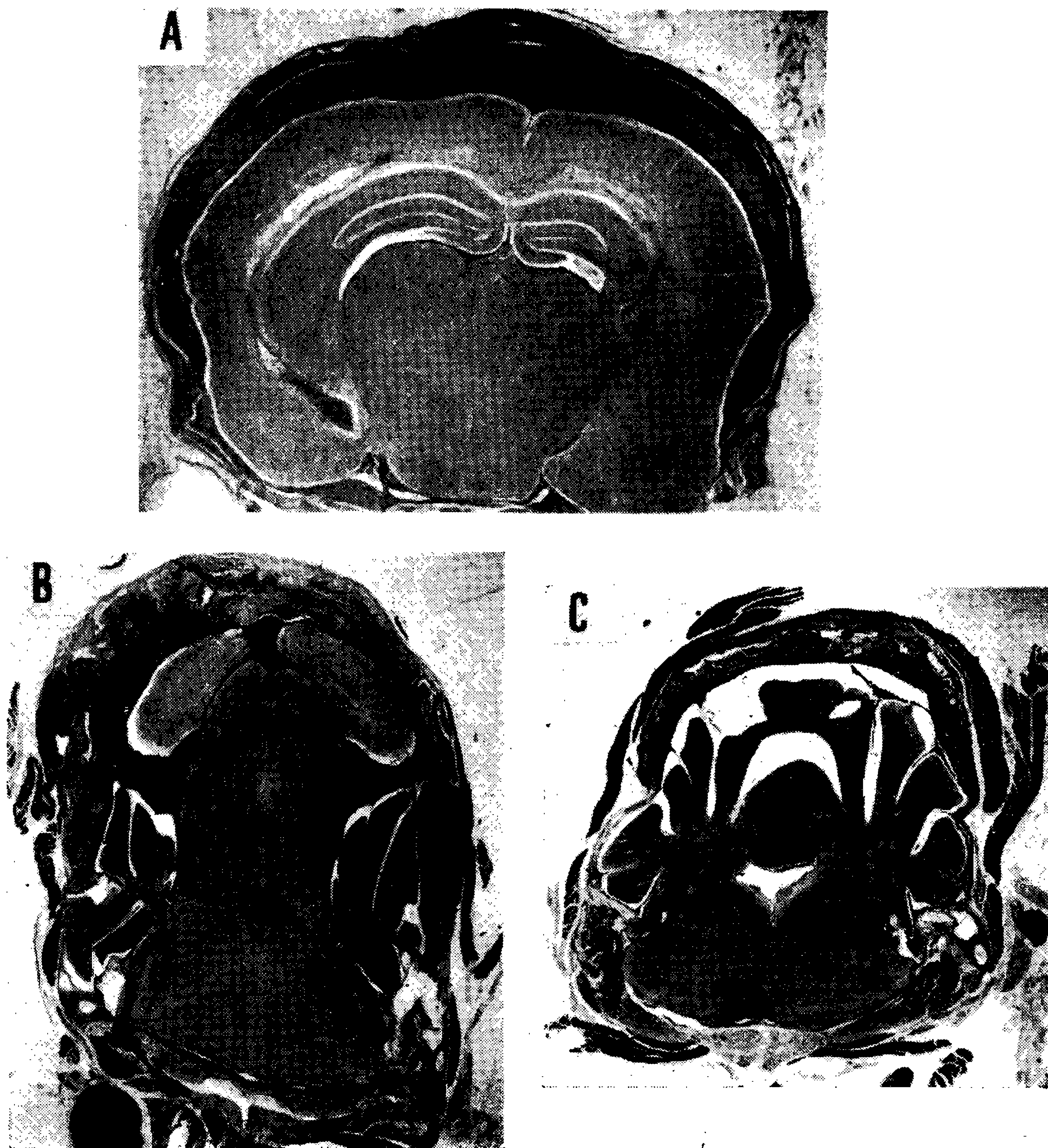
Fig. N.º 5 — Implantação intracerebral de fibrossarcoma.

- A) Visão panorâmica de um fibrossarcoma implantado no cérebro, infiltrando o espaço subaracnoideano e também o parênquima nervoso adjacente, que se mostra comprimido.  
Aumento: Oc. 10 X; Obj. 3,5 X, Leitz. Col.: H. & E.
- B) Formenor em grande aumento dos neurônios corticais, exibindo lesão de “contração celular” (SPIELMEYER) ou “lesão celular” crônica”. Eles se mostram atróficos pela pressão exercida pela massa tumoral em expansão em suas proximidades.  
Aumento: Oc. 10 X; Obj. 45 X, Leitz. Col.: Cresil-violeta.
- C) e D) Reação hiperplásica da astróglia peritumoral (circunvolução do hipocampo). Observa-se uma forte hiperplasia, com muita diferenciação gliofibrilar.  
Aumento: Oc. 10 X; Obj. 10 X (em C) e 24 X (em D). Corte em congelação 25 micra. Impregnação pelo método do carbonato de prata de RIO HORTEGA.



Alencar: Implantação intracerebral experimental de Sarcomas

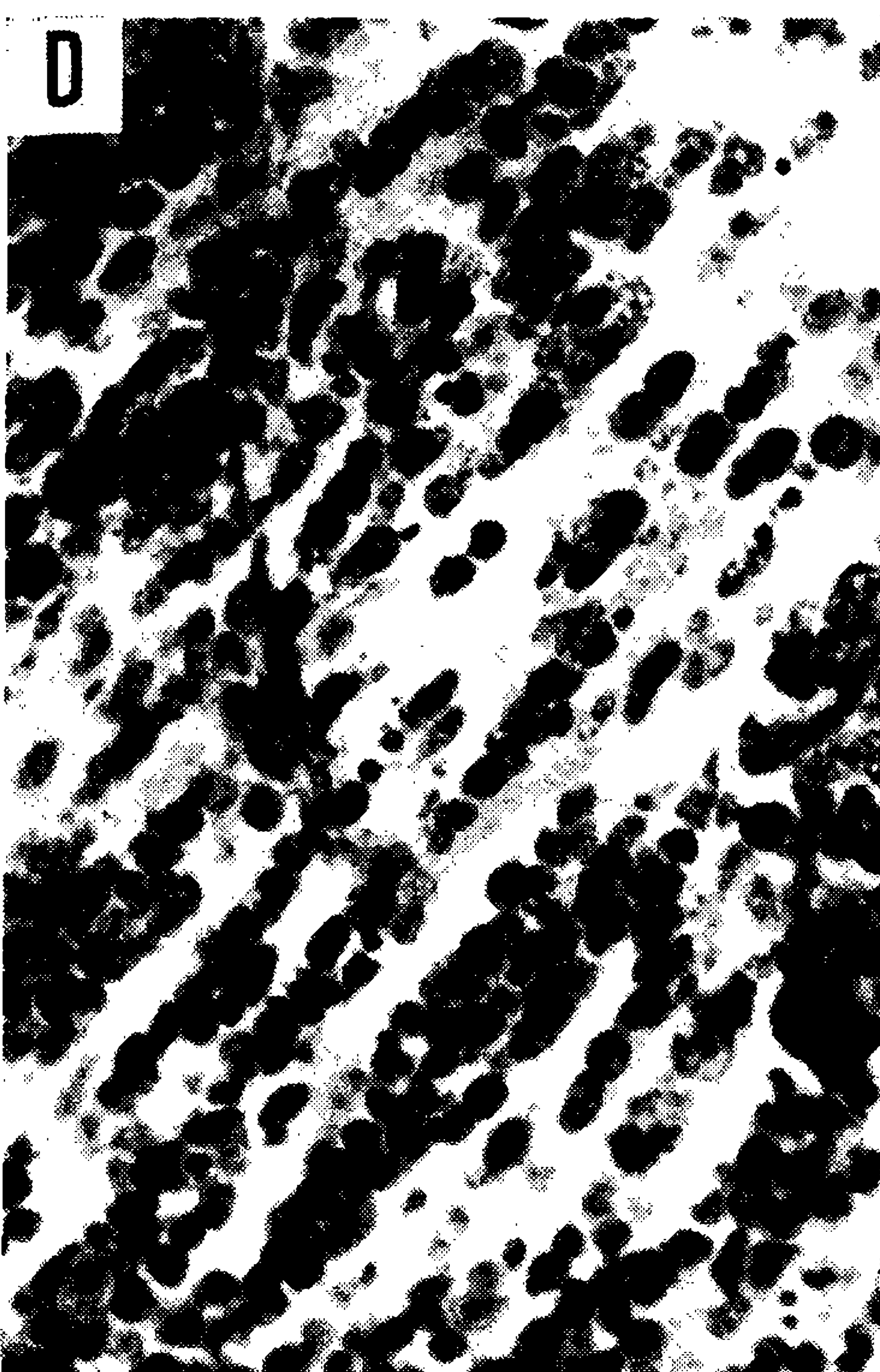
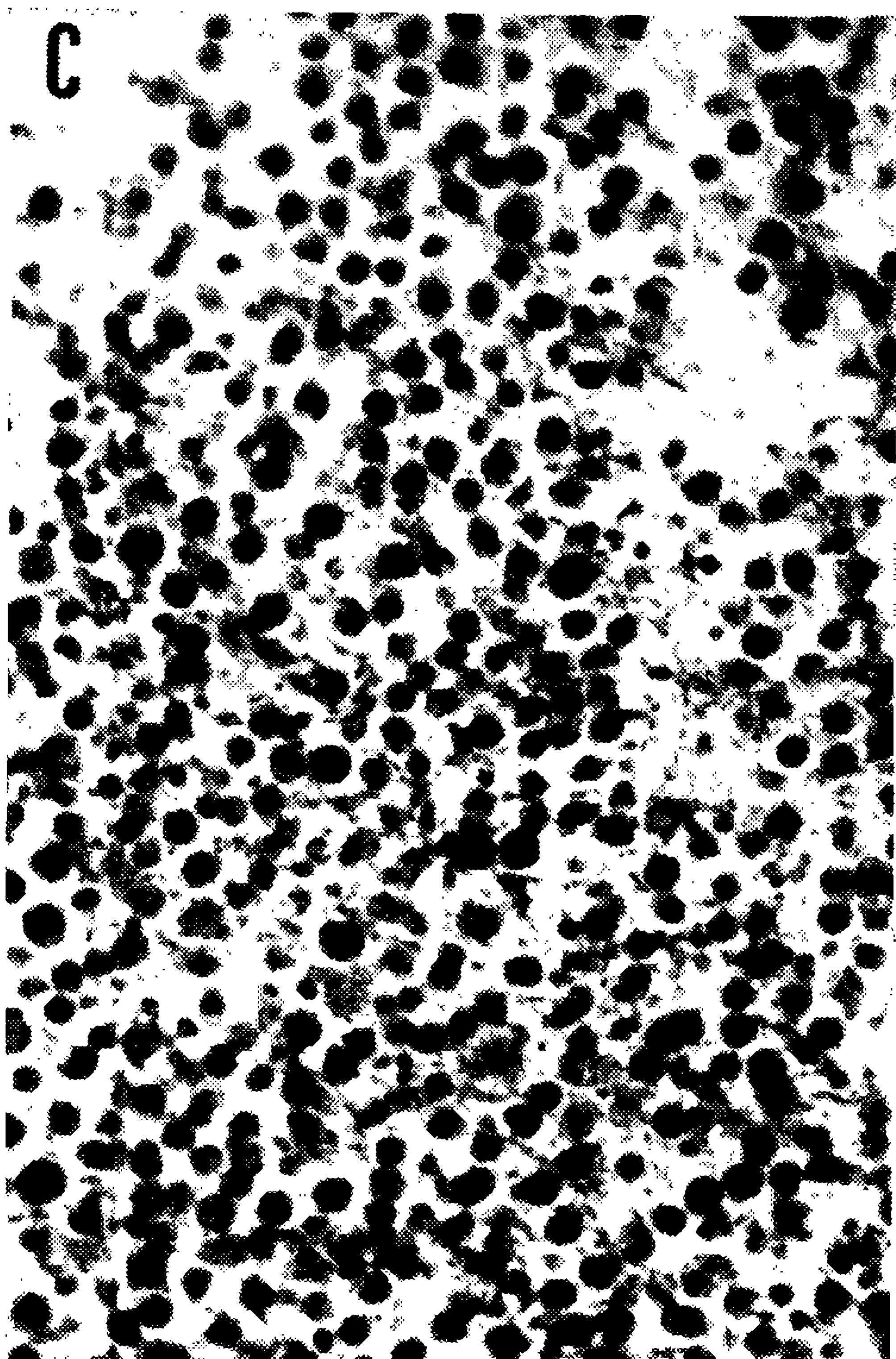
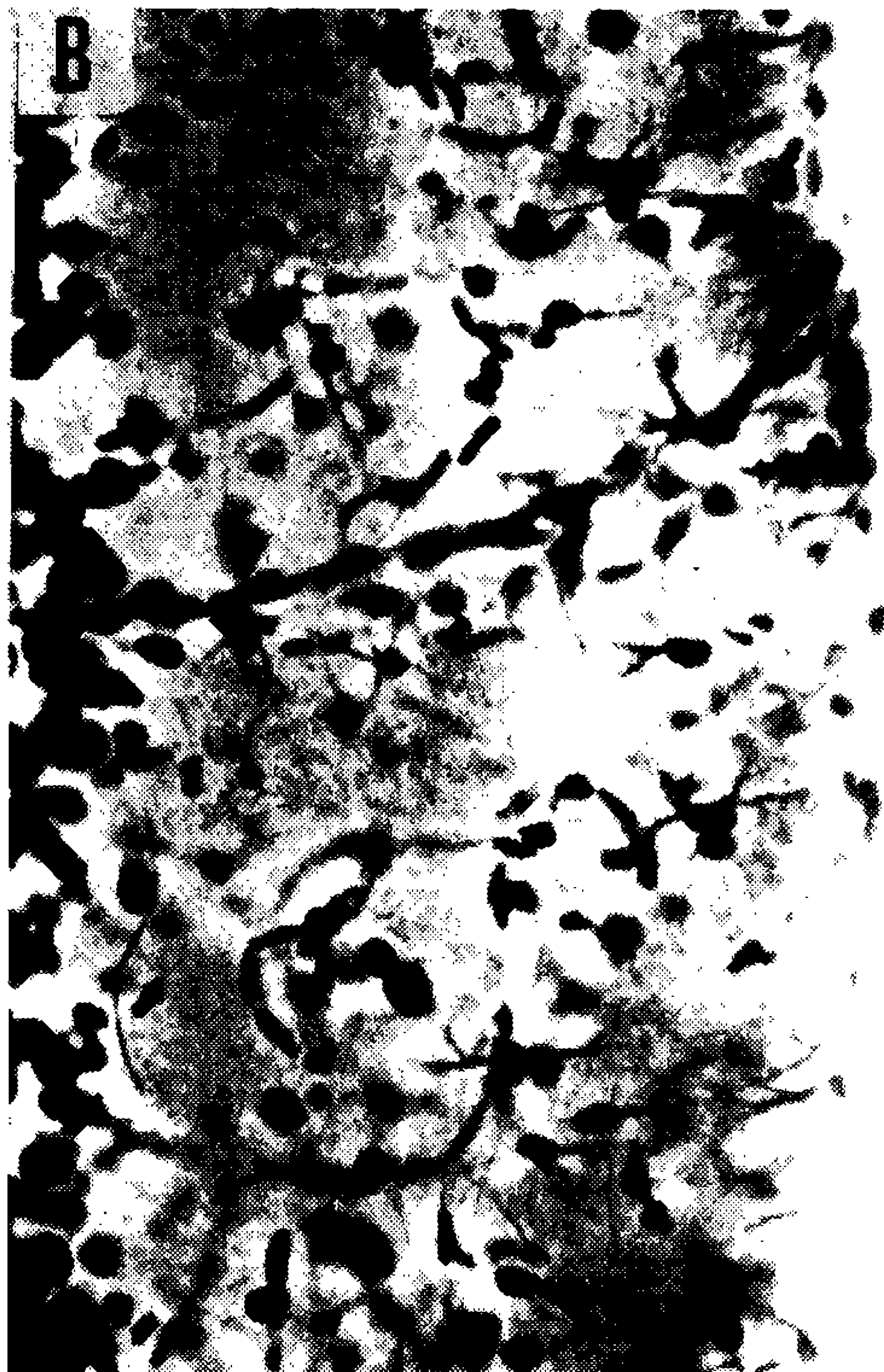
Fig. N.º 6 — Implantação subaracnoideana de sarcoma 180. As células tumorais disseminaram-se pelo espaço subaracnoideano, formando uma verdadeira carapaça (em A) em torno do cérebro. Aspecto semelhante observa-se nos lobos occipitais (em B). Nas cisternas basais, bem como sobre o cerebelo, a infiltração é menor. Aumentos: Oc. 10 X; Obj. 3,5 X, Leitz. Col.: Tricrômico de Gomori.



Alencar: Implantação intracerebral experimental de Sarcomas.

Fig. N.º 7 — Implantação de sarcoma 180.

- A) Aspecto panorâmico da infiltração do espaço subaracnoideano pelas células neoplásicas. Na fotografia vemos, de cima para baixo; calota craniana, espaço subaracnoideano distendido e córtex cerebral.  
Aumento: Oc. 10 X; Obj. 3,5 X, Leitz. Col.: Tricrômico de GOMORI.
- B) Reação hiperplásica e hipertrófica da astróglia da primeira camada cortical, que se apresentava comprimida pela proliferação neoplásica.  
Aumento: Oc. 10 X; obj. 24 X, Leitz. Col.: Impregnação argêntica pelo carbonato de prata de RIO HORTEGA. Corte em congelamento de 25 micra.
- C) Formenor, em maior aumento, das células disseminadas nos espaços subaracnoideanos. Muitas delas estão em lise. Os filamentos observados entre as células são de fibrina coagulada.  
Aumento: Oc. 10 X; Obj. 24 X, Leitz. Col.: Tricrômico de GOMORI.
- D) Disseminação de células neoplásicas em pleno parênquima nervoso, infiltrando e dissociando feixes de fibras nervosas.  
Aumento: Oc. 10 X; Obj. 24 X, Leitz. Col.: Cresil-violeta.

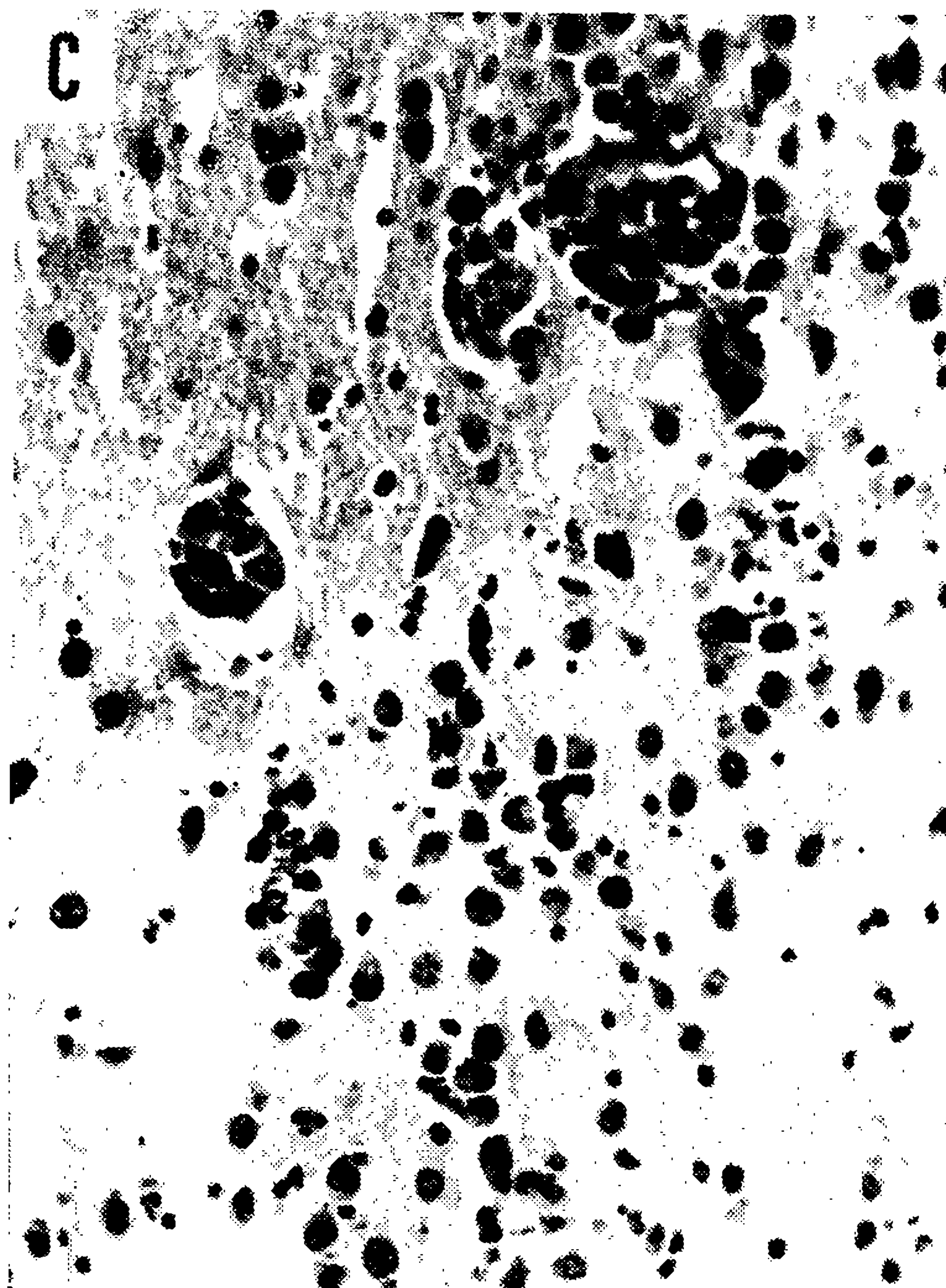


Alencar: Implantação intracerebral experimental de Sarcomas.

Fig. N.º 8 — Implantação intracerebral do sarcoma 180.

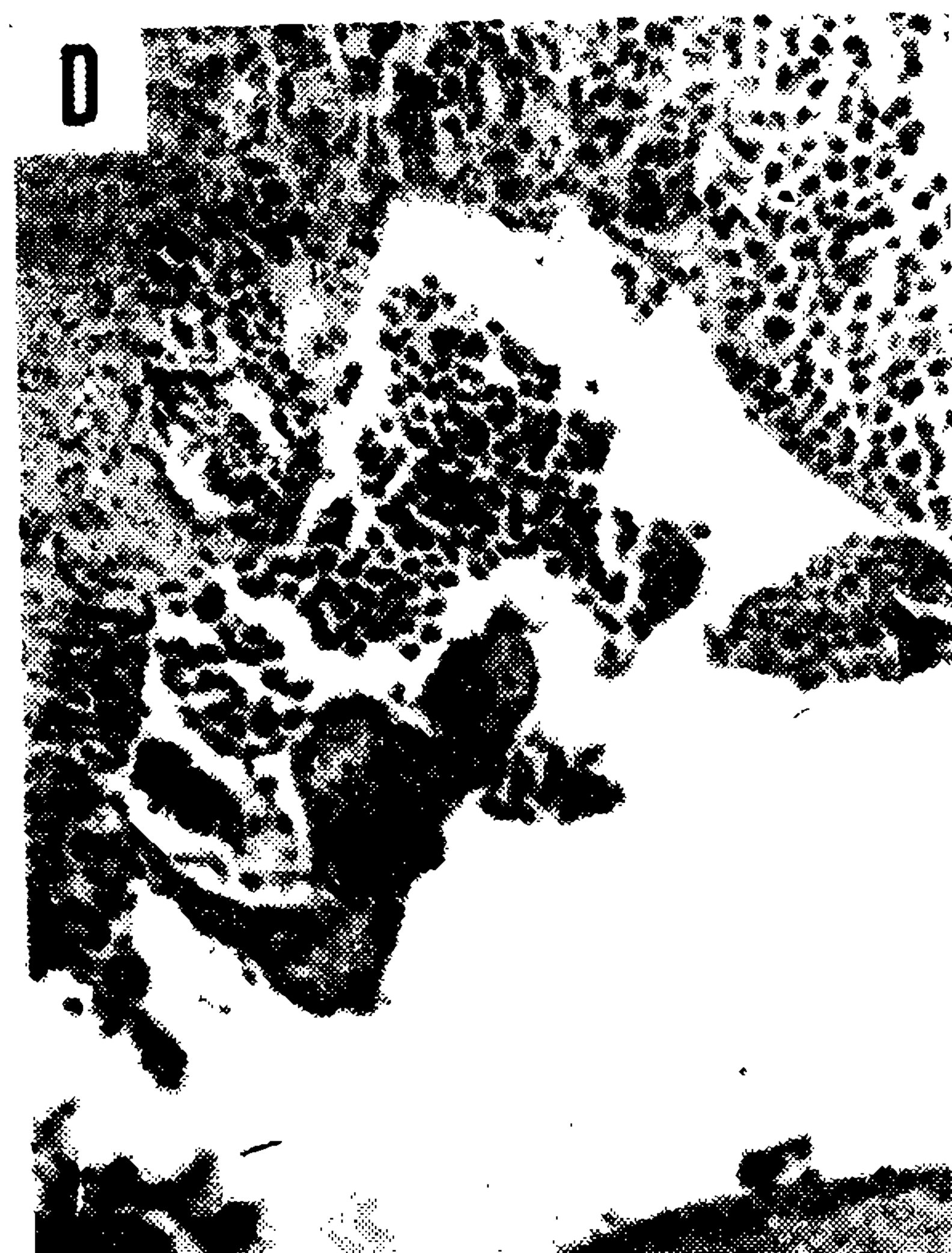
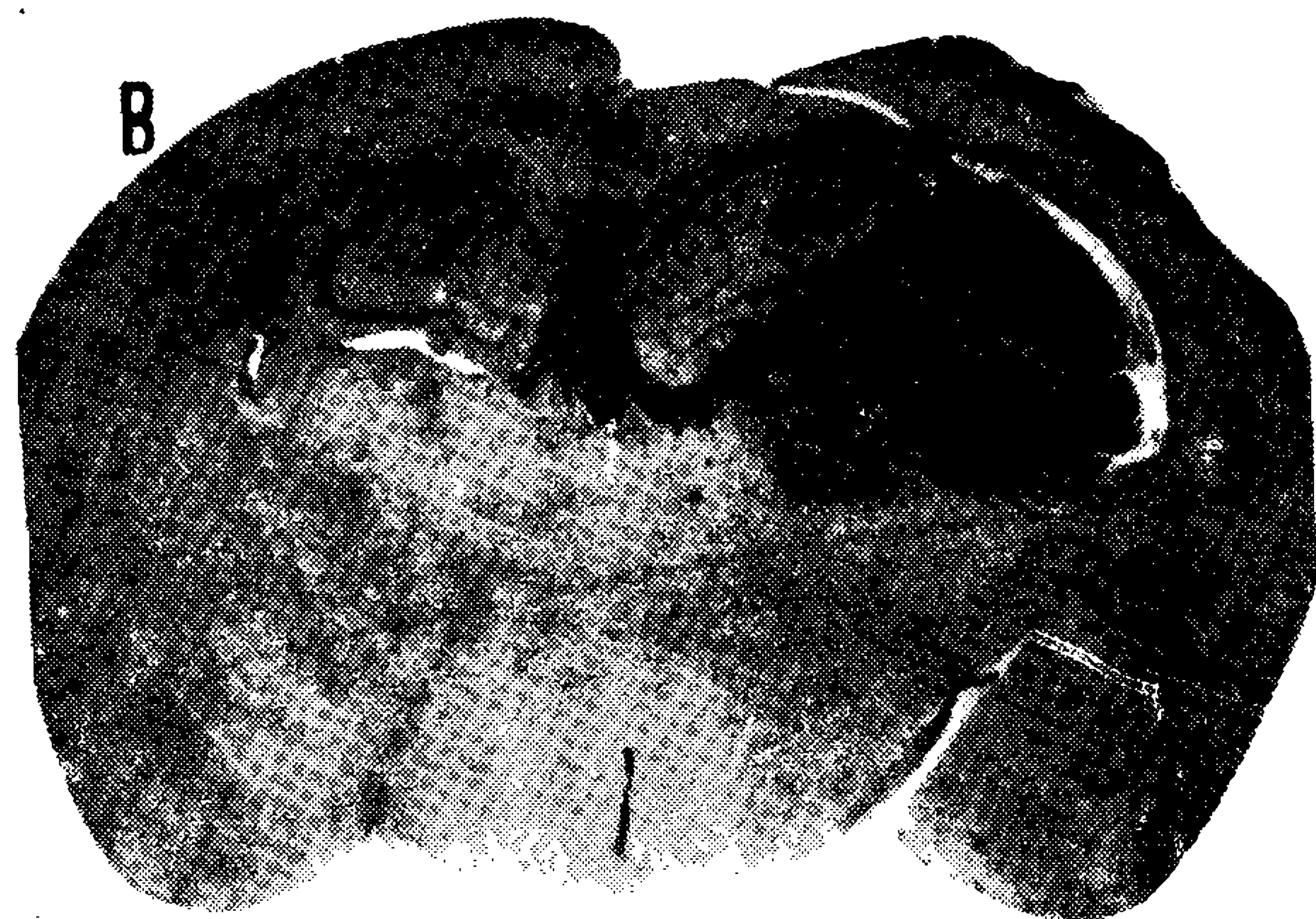
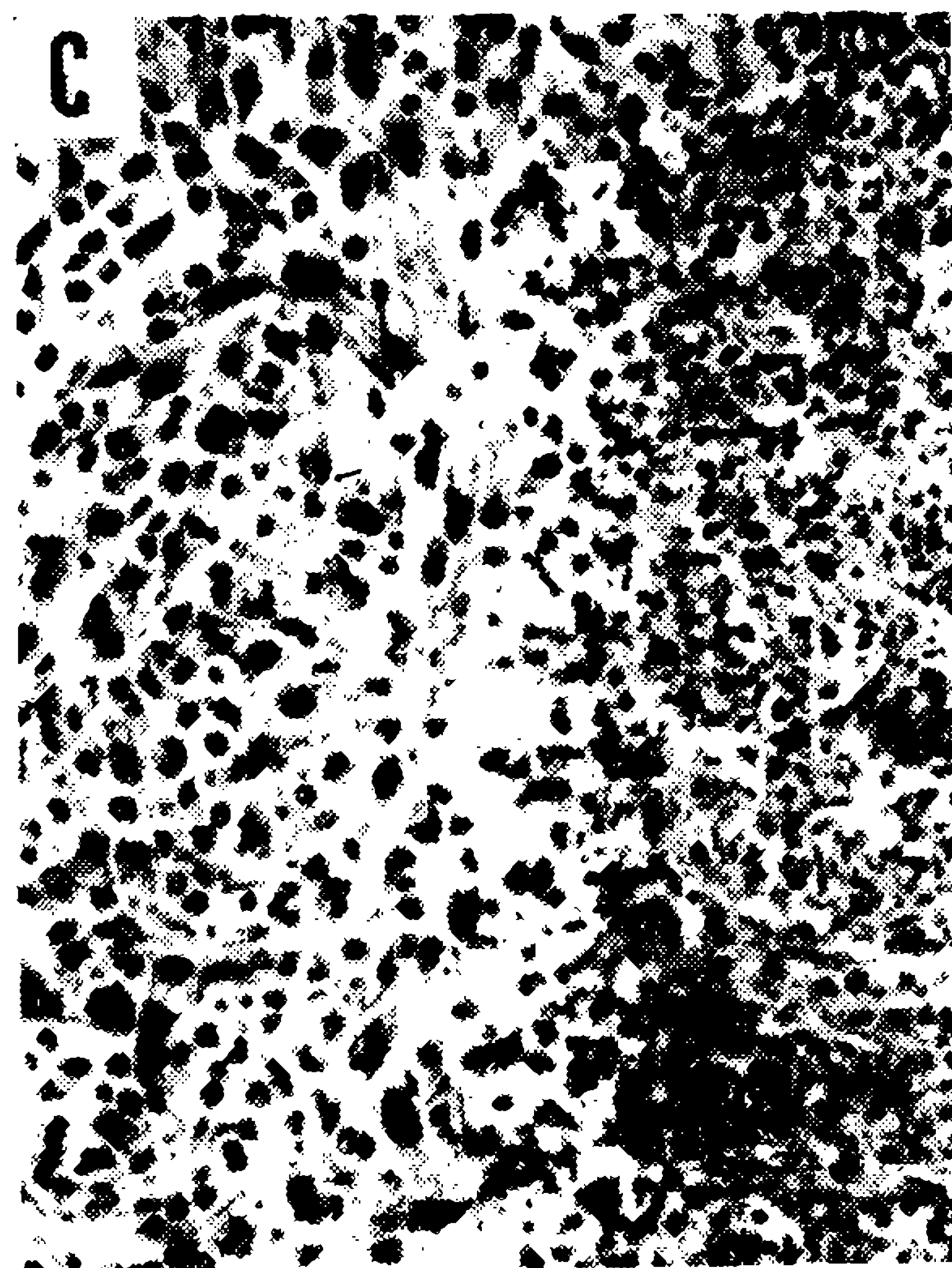
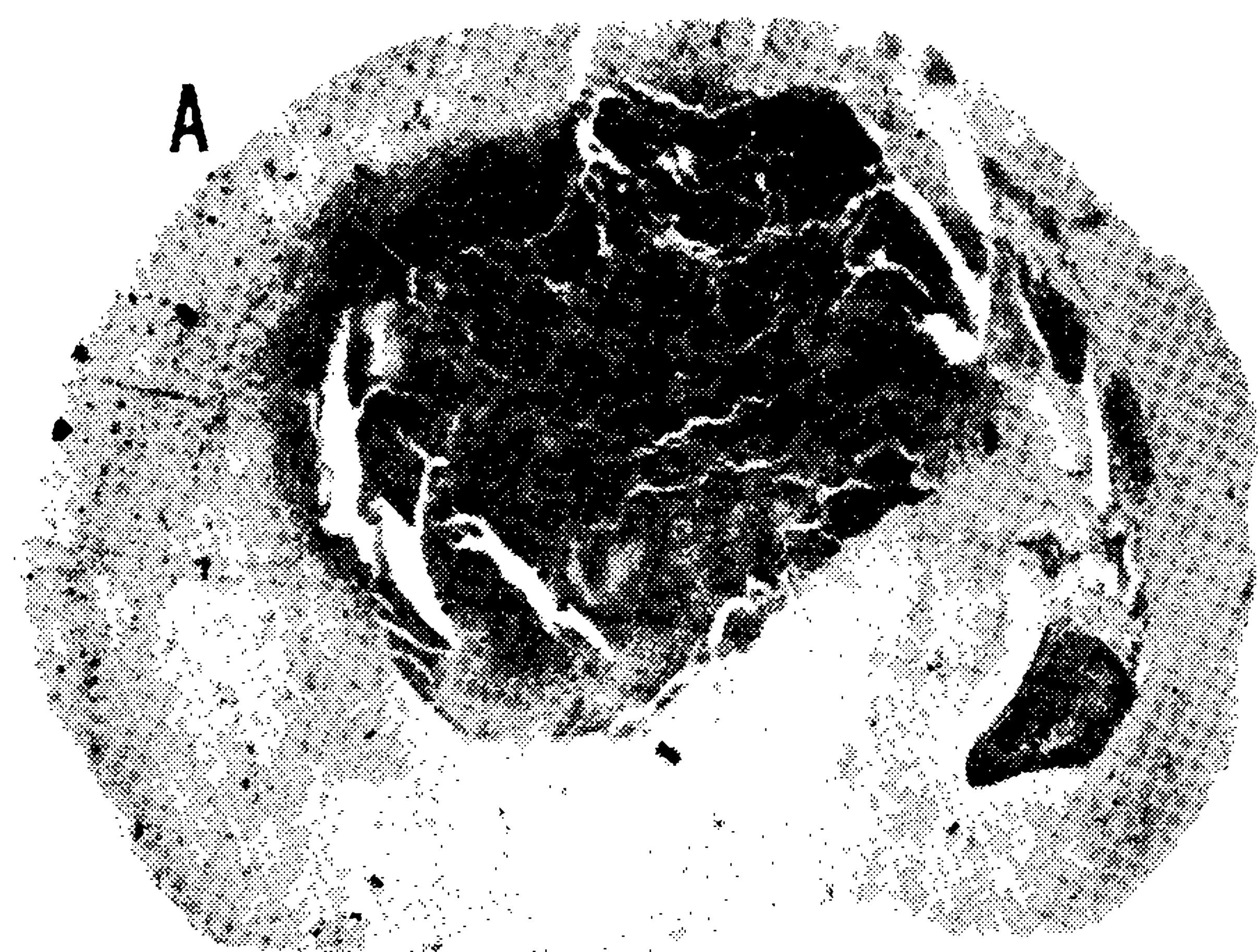
- A) e B) Circunvolução do hipocampo, vendo-se a intensa disseminação das células neoplásicas através dos espaços perivasculares, Aumento: Oc. 10 X; Obj. 3,5 X, Leitz. Corte em congelação de 25 micra. Col.: Impregnação pelo carbonato de prata de RIO HORTEGA
- C) Infiltração dos espaços perivasculares e do próprio parênquima nervoso por células tumorais do sarcoma 180. Aumento: Oc. 10 X; Obj. 24 X, Leitz. Col.: H. & E.
- D) Forte reação hiperplásica da astrógliã em zona que começava a ser infiltrada por células tumorais do sarcoma 180. Aumento: Oc. 10 X; Obj. 24 X, Leitz. Col.: Impregnação pelo carbonato de prata de RIO HORTEGA. Corte em congelação 25 micra.





Alencar: Implantação intracerebral experimental de Sarcomas.

- Fig. N.º 9 A) Formação tumoral volumosa, profunda, destruindo a maior parte dos núcleos cinzentos da base do cérebro e propagando-se ao sistema ventricular, cujo prolongamento lateral esquerdo está ocupado por proliferação neoplásica.  
Aumento: Aproximadamente 5 X. Col.: Hematoxilina-eosina.
- B) Formação tumoral volumosa, mais superficial, destruindo parcialmente a circunvolução do hipocampo do hemistério cerebral esquerdo.  
Aumento: Aproximadamente 5X. Col.: Hematoxilina-eosina.
- C) Pormenor, em aumento médio, das porções centrais de uma destas neoplasias, que se mostra parcialmente necrosada (à direita) vendo-se à esquerda células tumorais viáveis.  
Oc. 10 X; Obj. 24 X, Leitz. Col.: H. & E.
- D) Infiltração neoplásica das paredes ventriculares, cujo ependima se mostra desgarrado. Início de invasão da cavidade ventricular.  
Aumento: Oc. 10 X; Obj. 10 X, Leitz. Col.: H. & E.



**Alencar:** Implantação intracerebral experimental de Sarcomas.