

Terapêutica dos tumores hepáticos malignos primitivos e secundários: análise crítica

RENATO S.L. CAPPELLANO¹

Unitermos: Tumores hepáticos, tratamento.

Key words: Hepatic tumors, treatment.

RESUMO — O autor procede à revisão da literatura para o tratamento dos tumores hepáticos primitivos ou metastáticos. Cita bases fisiopatológicas necessárias à abordagem terapêutica. Está fora de dúvida que a melhor oportunidade de cura é oferecida pelas ressecções hepáticas. Na prática, está também estabelecida que a quimioterapia intra-arterial é superior à endovenosa. Números agentes têm sido utilizados, sendo os de melhor eficácia o 5-fluorouracil e a adriamicina; recentemente, o VP-16 tem mostrado sua eficácia. Na terapêutica, abandonou-se a desarterialização hepática, que cedeu lugar à ligadura ou embolismo da artéria hepática com ou sem irradiação interna, seguida de quimioterapia intra-arterial, não havendo ainda dados suficientes se a associação desta última dê melhores resultados que o procedimento anterior. Houve no entanto, com os novos métodos introduzidos, aumento da sobrevida.

A evolução dos carcinomas hepáticos é rotineiramente fatal.

De 1970 para cá, tem-se lutado muito com o intuito de melhorar a sobrevida: assim, obtiveram-se avanços técnico-cirúrgicos, combinados ou não com quimioterapia e radioterapia. Quanto aos dois últimos aspectos, os estudos foram mais complicados, associados e comparativos, em face do maior número de doentes que escaparam às probabilidades terapêuticas com intenção radical.

Praticamente, desde 1964, vem-se coletando dados sobre a quimioterapia por infusão arterial contínua; porém, a partir de 1968, com os estudos da vascularização tumoral é que seu valor ficou demonstrado e comprovado em 1978-1979, com a utilização benéfica da adriamicina, estabelecendo novo marco de tática terapêutica para os tumores hepáticos.

A consulta à bibliografia revela opiniões e resultados discordantes, particularmente relacionados à comparação da qualidade e duração da sobrevida obtidas pela poliquimioterapia sistêmica, intra-arterial e radioterapia e/ou com a mescla das variantes citadas. A nosso ver, muitos dos trabalhos publicados têm resultados discutíveis, observando-se o uso de diferentes parâmetros na sua avaliação.

Assim, antes de passarmos às considerações terapêuticas pela quimioterapia, citaremos alguns aspectos de importância na biologia hepática.

Na prática, deparamo-nos com as:

- 1) neoplasias primitivas, sendo mais freqüentes os hepatocarcinomas e menos os colangiossarcomas;
- 2) neoplasias metastáticas, que por freqüência poderiam ser assim discriminadas: a) cólons e reto; b) estômago; c) mama; d) vias biliares; e) melanoma.

Jaffe⁽³³⁾ citou, quanto à evolução do câncer hepático, aspectos interessantes. A sobrevida média para os cânceres metastáticos é de 75 dias, com os seguintes dados: a) cólons e reto, 146 dias; b) estômago, 60 dias; c) vias biliares, 46 dias. Acha ainda o autor que as formas indiferenciadas de tumores apresentam sobrevida mais curta; o grau de extensão de tumor no fígado tem pouco significado na sobrevida, exceto quando existe a concomitância de hipertensão portal, ascite e/ou icterícia grave, quando então a sobrevida média baixa para 33 dias.

Completando essas informações, Kissel e col.⁽³⁶⁾ admitem que as respostas à quimioterapia dependem mais da vascularização tumoral do que da sua natureza; assim, o hepatocarcinoma, muito mais vascularizado que o colangiocarcinoma, apresenta melhor resultado à terapêutica.

Jaffe⁽³³⁾ ainda demonstrou que a ressecção tumoral do cólon e reto em presença de metástases hepáticas não trouxe diferença de sobrevida.

Trabalho realizado no Departamento de Cirurgia Abdominal do Hospital A. C. Camargo — Fundação Antônio Prudente, São Paulo, SP.

1. Cirurgião Titular do Departamento de Cirurgia Abdominal do Hospital A. C. Camargo da Fundação Antônio Prudente.

Em relação às formas clínicas, segundo Sankale e col.⁽⁵⁴⁾ e conhecimentos atuais, pode-se prever a qualidade de resposta terapêutica:

1) *Forma cirrótica* — tem incidência de 55%; a neovascularização do tecido hepático na tentativa de se recuperar passa a ter um ciclo celular muito acelerado e pode condicionar maus resultados terapêuticos, principalmente nos procedimentos de desarterialização e na quimioterapia intra-arterial.

2) *Forma tumoral* — que representa 25% dos casos, seria a mais favorável para a terapêutica, porque o tecido hepático normal teria suas células estáveis em G₁, o que não se observaria nas áreas tumorais.

3) *Forma retencional* — representa 10%, sendo sua característica a icterícia progressiva. A icterícia não é contra-indicação à terapêutica, mas é desfavorável a qualquer processo terapêutico.

4) *Formas simulando abscesso hepático e/ou síndromes paraneoplásicas* (hipoglicemia, poliglobulia, septicemia venosa subaguda e hipercalemia) — representam os 10% restantes e evidentemente são também de mau prognóstico.

Sob o ponto de vista terapêutico, não resta dúvida de que a cirurgia através das ressecções hepáticas regradas trouxe o maior benefício de sobrevida útil aos portadores de neoplasias primitivas e/ou metastáticas.

Já em 1965, Chevrel e col.⁽¹⁸⁾ e, em 1967, Flanagan e col.⁽²⁴⁾ citaram resultados promissores de sobrevida; assim, comparativamente, os casos que não puderam ser operados tiveram sobrevida média de 6 meses e, os operados, média de 18 meses, sendo que a sobrevida a 2 anos ocorreu em 50% dos operados (72 casos) e, a 5 anos, em 23%. A mortalidade operatória variou entre 20 e 25%.

Já nessa época, estimava-se, como ainda ocorre hoje, que a indicação cirúrgica de ressecabilidade restringe-se a 5-12,5% dos casos, sendo essa uma cifra média de variação de 0 a 30% na literatura, como se pode observar em Lee⁽³⁸⁾. Houve, no entanto, notável avanço nos resultados terapêuticos; de 1970 em diante, as cifras de mortalidade operatória baixaram sensivelmente, como se pode observar na tabela 1. Notem-se os resultados obtidos por Iwatsuki e col.⁽³²⁾, com mortalidade operatória de 4,7% para os tumores malignos hepáticos em geral e sobrevida a 5 anos em torno de 50% sobre 86 casos operados. Saliente-se, no entanto, que pouco mais de 80% dos casos operados faleceram antes de 6 meses.

RADIOTERAPIA

Sob o ponto de vista radioterápico, os resultados, como terapêutica isolada, são muito precários, provavel-

mente em função da pequena dose que se utiliza a fim de não lesar o hepatócito. Phillips e col.⁽⁵²⁾ e posteriormente El-Domeiri e col.⁽²¹⁾ demonstraram sobrevida média de 2 meses utilizando 2.000 rad em ortovoltagem e de 12 meses utilizando 3.600 rad, sendo que 70% dos pacientes faleceram antes de 6 meses. Não consideramos, como outros autores, essa dose como cancericida. Por esse motivo, Ariel e col.⁽⁵⁾, desde 1970, usaram a irradiação β com yttrium 90 em microesferas, para embolização intra-arterial; Bessot e col.⁽¹⁰⁾ usam, com a vantagem metabólica, o P³² iônico. Falkson⁽²³⁾ não observou benefícios com a telecobaltoterapia, utilizando 3.000 rad. Numerosos outros autores, como Prasad e col.⁽⁵³⁾, Sherman e col.⁽⁵⁵⁾, Stearns e col.⁽⁵⁷⁾, Turek Maischeider e col.⁽⁶¹⁾ reestudaram recentemente o papel das irradiações sobre o fígado tumoral. Viu-se, a seguir, melhora importante, com regressões objetivas⁽⁵³⁾ entre 30 e 50% dos pacientes. Tal melhora foi observada com doses maiores a curto prazo. Na prática, não se alterou a sobrevida.

QUIMIOTERAPIA SISTÊMICA

Embora seja inquestionável a evidência objetiva de regressão tumoral em poucos casos, a quimioterapia não conseguiu prolongar a sobrevida no câncer primário do fígado. Numerosos agentes foram testados isoladamente, com resultados precários. A revisão sobre o assunto realizada por Falkson⁽²²⁾ em 1975 refere-se à lista de agentes simples, incluindo os seguintes: melphalan, ciclofosfamida, CCNU, metil-CCNU, methotrexate, 5-fluorouracil, hidroxiuréia, citosina-abinoside, vinblastina, chromomycin, dactinomicina e mitomicina. No mesmo artigo, as seguintes combinações mostraram-se úteis: a) 5-Fu ou BCNU, citosine arabinoside; b) 5-Fu, DTIC, vincristina, BCNU; c) vincristina, 6-mercaptopurina, methotrexate, prednisona; d) 5-Fu e streptozotocin; e) 5-Fu e metil-CCNU⁽²²⁾.

Mais recentemente, mostraram efeitos objetivos o neocarcinostatin e o VP-16.

O VP-16, estudado por Cavalli e col.⁽¹⁷⁾, ofereceu boa remissão por via oral; pela via endovenosa, foi estudado e comparado à adriamicina por Melia e col.⁽⁴⁶⁾; aparentemente, o índice de resposta é similar, porém a duração do efeito da adriamicina é superior ao do VP-16.

Os resultados mais significativos surgiram com a adriamicina após 1974.

A eliminação primária da substância após o metabolismo hepático é a excreção biliar. Segundo Benjamin e col.⁽⁹⁾, a depuração da droga é estimada em 40% do volume hepático sanguíneo após sua passagem inicial pelo fígado, sendo a excreção renal mínima de 6% da droga administrada, em 5 dias.

Seu valor ficou demonstrado no tratamento dos tumores gastrointestinais em 1974, com Bonadonna e col.⁽¹¹⁾, que determinaram um índice de resposta de 22%; quando associada no esquema FAM, entre 40 e 55%⁽¹¹⁾, segundo MacDonald e col.⁽⁴⁰⁾. Em relação aos tumores hepáticos, Olweny e col.⁽⁵⁰⁾, em 1975, demonstraram remissões totais^(3,11), embora de curta duração, após dois, três

ou cinco ciclos de 75mg/m² cada três semanas; a duração média de resposta foi de 8 meses e os casos com regressão total duraram 8, 9 e 13 meses.

De Falkson e col.⁽²³⁾, em estudo envolvendo grupos da África e EUA, em 1978, extrai-se:

a) de 156 pacientes, 15 responderam pelo menos por 60 dias;

TABELA I
Tumores hepáticos malignos
(segundo Iwatsuki e cols.)⁽³²⁾

Investigador	Indicação	Nº pacientes	Mortalidade operatória	Sobrevida	
				2 anos	5 anos
Foster, J.H.	1970 Primário	296			
Foster, J.H.	1978 Metas. cólons	400	24 %	33 %	14 %
Lin, T.	1976 Primário	192	11 %	44 %	22 %
Lee, N.W. e col.	1982 Primário	165	11 %	24,4%	19 %
Balasegaran	1981 Malignos	227	20 %	30 %	20 %
Joishy Wu, M. e col.	1980 Primário	181	14,9%	—	—
Almersjo, O. e col.	1976 Malignos	46	8,8%	36,8%	16 %
Smith, R.	1979 Primário	60	30 %	31 %	—
Bengmark, S. e col.	1982 Primário	21	6,7%	26,7%	—
	Metas. cólon	32	14,3%	38,1%	—
Longmire, W.P., Jr. e col.	1974 Malignos	41	6,3%		
Fortner, J.G. e col.	1981 Primário	42	12,2%		
	Metas. cólon	68	16,7%	50 %	37 %
Adson, M.A. e col.	1981 Primário	46	8,7%	48 %	—
Wilson, S.M. e col.	1976 Metas. cólon	60	4,3%	—	—
Adson, M.A. e col.	1980 Metas. cólon	34	1,7%	—	28 %
Iwatsuki, S. e col.	1983 Primário	43	5,9%	58 %	—
	Metas. cólon	24	9,3%	59,5%	46 %
	Metas. div.	43	0 %	73 %	52 %
			0 %	66,7%	57,2%

Estadiamento clínico-cirúrgico dos tumores hepáticos*

Estádio	Sintomas	Grau de comprometimento hepático**	Provas funcionais***	Evolução natural média
I	Assintomático	Volume normal Discretamente aumentado Massa TU. — até 20% órgão Metástases pequenas e raras	Normais	> 11 meses
II	Presentes e moderados	Volume aumentado + a ++ Massa TU. = 20-70% órgão Metástases numerosas Pequenas e médias	Anormais	11 meses
III	Abundantes	Volume aumentado +++ Massa TU. ≥ 70% Metástases abundantes e à distância	Altamente anormais	2 meses

* Segundo Young e cols. Proc. Amer. Ass. Cancer Res. 3: 164, 1960

** Estabelecido após exame físico, mapeamento com Rosa Bengala, Laparoscopia e Laparotomia.

*** TGO, TGP, fosfatase alcalina e BSP.



Tumores hepáticos — terapêutica

Contra-indicação para ressecções

- 1 — Funções hepáticas muito alteradas
Presença de ascite
Icterícia grave
Hipertensão porta
Cirrose
- 2 — Presença de infiltração ou trombose
A — veia porta
B — veia cava
- 3 — Metástases: mais comuns:
A — pulmões
B — esqueleto
C — nódulos em fossa supra clavicular
- 4 — Retenção da bromossulfaleína > 20%
Bilirrubinas séricas > 2,5mg
Tempo de protrombina < 70%

b) ausência absoluta de resposta ao 5-fluorouracil só por via oral;

c) não houve diferenças significativas de respostas às associações: 5-Fu oral e streptozotocin; 5-Fu oral, metil-CCNU e adriamicina; as associações medicamentosas tiveram efeitos colaterais intensos (40 a 43%), quando comparados à adriamicina (25%) ou 5-Fu (25%).

d) a adriamicina foi o agente mais ativo, atuando inclusive nos casos que não responderam aos esquemas citados.

e) os negros africanos têm mais sensibilidade à adriamicina do que os brancos americanos;

f) quanto pior o índice clínico de Karnowsky, pior as respostas ao tratamento.

Cambareri e col.⁽¹⁵⁾, utilizando o FAM para o tratamento do colangiocarcinoma, concluíram que o mesmo é um esquema ativo contra esta modalidade de câncer. Obteve, entre os que responderam, 10 meses de sobrevida média; os que estabilizaram seu problema, 8,5 meses, e apenas 3 meses para os que não responderam.

QUIMIOTERAPIA ENDOVENOSA E RADIOTERAPIA (RT)

O 5-fluorouracil e a adriamicina são agentes que potencializam a radioterapia; clínica e laboratorialmente existem muitos trabalhos sobre o assunto, citando-se entre outros os de Byfield e col.⁽¹³⁾ e Moertel e col.⁽⁴⁹⁾.

Cochrane e col.⁽¹⁹⁾ publicaram em 1977 resultados comparativos entre RT (21 dias até 3.000 rad), seguidos de esquema quimioterápico quádruplo: (2 meses após)

5-Fu, ciclofosfamida, methotrexate, vincristina e aplicação do mesmo esquema poliquimioterápico dado isoladamente. Os resultados estiveram diretamente relacionados à idade dos pacientes, à duração do estado mórbido, níveis de bilirrubina, transaminases, presença de cirrose e/ou ascite. Corrigidos estes fatores, verificou-se que, no grupo de melhor prognóstico, a sobrevida média da quimioterapia isolada foi de 54 semanas e a da RT + quimioterapia foi de 24 semanas. No grupo de pior prognóstico, os resultados foram igualmente pobres, entre 5 e 7 semanas. Estas 54 semanas são equiparáveis aos de Falkson⁽²³⁾ com a adriamicina em pacientes sul-africanos.

Friedman e col.⁽²⁸⁾, em 1981, fizeram um estudo muito interessante para comparar o valor do FAM modificado, por via endovenosa ou intra-arterial conjunta com RT e esta isoladamente. A RT foi dada em 7 dias a 300 rad/dia. O FAM aplicado obedeceu às dosagens: mitocin, 8mg/m² no 1º dia; adriamicina, 3mg/m²/dia, por 7 dias; e 5-Fu a 10mg/kg/dia, por 8 dias. Os resultados foram os seguintes:

Dos 87 pacientes (27 primários, 60 metastáticos), 52 foram avaliáveis e as respostas objetivas consideradas pobres, isto é, menor do que 50%, consideradas em dias como segue:

RT	2/17	pacientes	112 dias
RT + QT	4/18	pacientes	114 dias
RT + QTIA	6/17	pacientes	247 dias

Observa-se que, com a radioterapia associada à infusão intra-arterial, a duração da resposta foi muito superior, praticamente o dobro da obtida com a radioterapia isoladamente ou esta associada à quimioterapia endovenosa.

Os resultados porém continuaram de pouca duração.

Por isso, estudaram-se também variações táticas relacionadas à irrigação hepática e, em particular, com a artéria hepática.

VASCULARIZAÇÃO DOS TUMORES HEPÁTICOS — INFUSÃO INTRA-ARTERIAL (QTIA)

O tecido hepático recebe 75 a 80% de sangue proveniente do sistema porta, fato constatado por Brennan e col.⁽¹²⁾ e é através dela que as células neoplásicas chegam ao fígado, segundo Willis, citado por Kissel⁽³⁶⁾. O sistema arterial e a veia porta fornecem, cada, 50% de oxigenação.

Esse assunto vascular é ainda discutível. Porém, o trabalho de Ackerman e col.⁽¹⁾, em 1969, estudando a irrigação tumoral hepática com yttrium 90, estabeleceu a compreensão da fisiopatologia para que se aplicasse a quimioterapia intra-arterial. Assim é que os tumores de pe-

quenas dimensões recebem sua vascularização em teor sensivelmente igual, tanto da artéria como da veia porta, ao passo que os tumores de maiores dimensões recebem sua vascularização exclusivamente da artéria. Eis por que se cateteriza a artéria hepática para as infusões intra-arteriais contínuas ou descontínuas e seqüenciais, em detrimento da cateterização da veia porta. Além disso, a difícil fixação do cateter nesta última torna o método inadequado, além do alto risco de trombose.

A artéria hepática se divide no parênquima hepático em ramos terminais que têm entre si anastomoses distais, segundo Mellièrre e col.⁽⁴⁵⁾, fato este que tem importância no que diz respeito à trombose e suas conseqüências.

A anatomia clássica da artéria e seus ramos só existe em 40% dos casos. A variação depende da embriologia; no feto temos: 1) artéria hepática direita — nasce na mesentérica superior; 2) artéria hepática média — nasce do tronco celiaco; 3) artéria hepática esquerda — nasce da coronária estomática.

As disposições mais freqüentes, por ordem decrescente, são:

- a) artéria hepática média
artéria hepática direita
- b) artéria hepática média
artéria hepática esquerda
- c) artéria hepática média
artéria hepática direita
artéria hepática esquerda
- d) artéria hepática direita

A artéria pode ser cateterizada por via transcutânea à distância, para os que preferem a infusão descontínua seqüencial.

A vantagem da quimioterapia regional pela infusão intra-arterial é a de permitir maior concentração medicamentosa local, com redução do efeito tóxico sistêmico. O método nasceu em 1950, com Klopp e col.^(12,36,39,62), além de Bierman e col.⁽¹²⁾, divulgado e valorizado por Sullivan em 1959⁽⁵⁸⁾.

Para a infusão intra-arterial contínua a longo prazo, como preferimos, utilizamos a laparotomia, pois que oferece a vantagem de um estudo anatomopatológico da cavidade, meios de fixação ideais do cateter e ligaduras de vasos colaterais para se evitar o escape medicamentoso e outros efeitos colaterais loco-regionais das drogas.

Utilizamos da artéria gastroepiplóica direita, também utilizada por outros autores, como Miller e col.⁽⁴⁸⁾, ou a gastroduodenal, como Kissel e col.⁽³⁶⁾. Tais táticas foram sobejamente experimentadas por Watkins e col.⁽⁶²⁾. Para evitar gastroduodenite, ligamos rotineiramente a gástrica direita.

O ciclo celular de certos tumores hepáticos varia de 3 a 6 semanas, o que significa que a cinética do ciclo celular tumoral é longa; a aceleração dessa cinética ocorre após os atos cirúrgicos hepáticos e na cirrose hepática, presente em alguns tumores, traduzindo sempre recuperação tecidual para níveis compatíveis das funções fisiológicas; em tais circunstâncias, o uso de quimioterápicos por qualquer via, principalmente pela arterial, que propicia maior concentração medicamentosa, determina hepatotoxicidade acentuada.

Em função do ciclo celular, a infusão intra-arterial contínua jamais deverá ser inferior a 2 meses.

Um de nossos casos de metástases múltiplas por adenocarcinoma de mama requereu praticamente 6 meses de infusão, para se evidenciar à cintilografia ausência de lesões teciduais.

Na década de 1970, muitos trabalhos foram publicados citando os resultados da infusão intra-arterial. As principais drogas utilizadas foram a 5-fluorodeoxiuridine (5-Fudr), o 5-fluorouracil (5-Fu) e o methotrexate, entre numerosos outros.

As respostas terapêuticas variam entre 35% e 85% e, as sobrevidas obtidas, entre 8,5 e 15 meses, comparadas a 2,5 e 4,5 meses para os que não responderam à terapêutica^(23,26,39).

Uma vez demonstrado o valor da adriamicina por via endovenosa, partiu-se para o estudo da sua aplicação por via intra-arterial. Garnik e col.⁽²⁹⁾, em 1979, demonstraram que a concentração sistêmica dessa substância após utilização intra-arterial é 25% mais baixa; significa que em relação a uma mesma dose os efeitos tóxicos sistêmicos podem ser reduzidos. Como farmacologicamente o seu efeito antitumoral independe do seu metabolismo, julgou-se ser vantajosa sua utilização. Alguma forma de resposta foi obtida, como indução e remissão.

Friedman e col.⁽²⁷⁾ estudaram a ação combinada do 5-Fu (10-15mg/kg/dia x 7), a adriamicina (2,5-10mg/m²/dia x 7) e RT (1.350 a 2.100 rad), em doses de 300 rad ao dia.

Houve 47,6% de respostas em 21 pacientes, com a duração média de 14 semanas; os efeitos tóxicos hematológicos e gastrointestinais foram toleráveis. Em estudo posterior⁽²⁸⁾, os mesmos autores melhoraram para 35 semanas (247 dias) os resultados da tática empregada, adicionando o mitocin C ao esquema.

Outros autores, como Douglass⁽²⁰⁾, não obtiveram os mesmos resultados somente com a quimioterapia infusional intermitente, acrescentando ao FAM o velban e a vincristina em 12 a 14 dias de infusão; nos intervalos equivalentes a 3 meses, methotrexate, 5-Fu e mitocin C eram aplicados endovenosamente, a cada duas semanas de in-

tervalo. A média de sobrevida passou a 16 meses, com 11 pacientes ainda vivos por ocasião da publicação.

Resta agora analisar um aspecto da quimioterapia infusional, relativa à sua tática já exposta no início destas considerações. Assim, Ariel e Padula⁽⁶⁾ acham que o método por via transcutânea, sendo menos traumático, propicia melhor sobrevida. Sullivan⁽⁵⁸⁾ usa essa via somente para os casos muito avançados, em que, é evidente, estão incluídas provas funcionais alteradíssimas, icterícia grave e ascite; apoiamos essa variação; afirma ainda que a trombose da artéria hepática ocorreu em 20% dos casos entre 3 e 18 meses de terapêutica, sem qualquer alteração para o paciente, melhorando inclusive os resultados; Cady⁽¹⁴⁾ eleva a percentagem para 40%, em 1973. Kinami⁽³⁵⁾ aborda o tema, sendo do mesmo parecer de Ariel.

Os estudos de Friedman⁽²⁸⁾, Ariel⁽⁶⁾ e Sullivan⁽⁵⁸⁾ confirmam a eficiência do tratamento relacionada à melhora da sobrevida. Kubo e col.⁽³⁷⁾ têm a mesma afirmativa, porém demonstraram que não existe diferença de mortalidade dentro dos três primeiros meses entre os pacientes que não receberam quimioterapia e os que receberam quimioterapia em presença ou não de icterícia e ascite.

LIGADURA DA ARTÉRIA HEPÁTICA

Já tecemos considerações sobre a irrigação arterial e portal do fígado e dos tumores. As bases científicas para este procedimento repousam no fato de que os tumores primitivos e os metastáticos têm sua irrigação sanguínea quase que exclusivamente pelo sistema arterial. O conceito de tratar as neoplasias hepáticas pela ligadura da artéria foi sugerido por Markowitz, em 1952⁽⁵⁾. Lembre-se que o sistema arterial concorre com 25% do volume sanguíneo hepático e, o portal, 75%; o aporte de oxigênio, no entanto, é de 50% para cada um.

Numerosos estudos sobre a irrigação tumoral hepática, de 1969 até a presente data, nos animais e seres humanos, usando-se material corrosivo, radioativo, silicone, resinas, afirmam: 1) ser o sistema arterial o principal, senão o total responsável pela irrigação tumoral; 2) que a ligadura da artéria hepática determina redução de 90% da corrente sanguínea tumoral e redução de 35% a 40% do parênquima hepático normal; 3) que houve prolongamento de sobrevida.

Kim e col.⁽³⁴⁾, em 9 dos seus 78 pacientes, observaram falência renal aguda em consequência dos seguintes fatores: mais de 50% de comprometimento do parênquima, presença de ascite, icterícia, oclusão da veia porta e hiperuricemia.

Kim e col.⁽³⁴⁾ reviram 332 casos de ligadura acidental ou planejada da artéria hepática ocorridos por 24 anos. A mortalidade geral foi de 18,6 e, da ligadura, 3,7%.

Decorre que o procedimento pode ser bem tolerado, a menos que a doença esteja muito avançada, com descompensação hepática e/ou impedimento da circulação porta. A cirrose é outro fator negativo, pois nela há maior vascularização tecidual.

Plengnavit, e col.⁽⁵⁾, em 1966, têm 8% de mortalidade operatória.

Balasegaram e col.⁽⁷⁾ e Almersjo e col.^(2,3) praticam a desarterialização, com 14% de mortalidade operatória. Ocorrem alterações dos lípidos, de enzimas, da coagulação, fibrinólise, além das verificadas na circulação.

Almersjo e col.⁽³⁾ verificaram aumento da sobrevida média de 4,5 meses. No estágio clínico I (comprometimento do parênquima até 20%), a sobrevida foi de 9 meses; no II (comprometimento entre 20-70%), 4,1 meses e, no III (maior que 70%), 3,2 meses; não acharam correlação entre extensão da desarterialização e tempo da sobrevida. É interessante que encontraram 30% de mortalidade nas ressecções hepáticas e 14% na desarterialização.

É, no entanto, importante ressaltar que a desarterialização aumenta o risco de necrose hepática, sem o benefício antitumoral; nos casos com icterícia grave, observou-se melhora acentuada, pelo fato de a necrose tumoral promover o relaxamento da colestase.

LIGADURA DA ARTÉRIA HEPÁTICA INFUSÃO QUIMIOTERÁPICA (QTIA)

Desde que demonstrada a preservação do parênquima hepático normal, na vigência da necrose tumoral quase total com a ligadura da artéria hepática, há evidências arteriográficas, já a partir do 4º dia da ligadura, do aparecimento de colaterais, segundo Mays e col.⁽⁴⁴⁾. Além disso, em razão da multicentricidade dos tumores hepáticos, é comum ocorrer a ressecção incompleta com tumor residual⁽⁷⁾.

Tais motivos levaram à associação de procedimentos com a infusão intra-arterial distal à artéria ligada e/ou por ramos da veia porta. Lembre-se aqui a afirmação de Martin e Fugman⁽⁴³⁾, de que a quimioterapia é tanto mais efetiva quanto menor o número de células a tratar.

Fortner e col.⁽²⁵⁾ e Zike e col.⁽⁶⁴⁾ obtiveram melhora da sobrevida com a tática da ligadura e quimioterapia infusional com o 5-Fu.

Após bons resultados obtidos com a adriamicina, Lee e col.⁽³⁹⁾ obtiveram também excelentes resultados com infusão intra-arterial da droga, na dose de 40 a 45mg/m² semanal.

Todos esses resultados foram muito superiores às táticas de desarterialização e infusão portal.

Mais recentemente, Patt e col.⁽⁵¹⁾ demonstraram na prática a eficácia do FAM intra-arterial substituindo o

5-Fu pelo 5-fluorodeoxiuridine, na dose de 75mg/m²/dia, por cinco dias; adriamicina, 40mg/m² em 2 horas, reduzida a 15mg/m² em caso de icterícia intensa; e mitocin C, 10mg/m² em 2 horas. O ciclo era repetido a cada 4 ou 5 semanas. Nos casos que não responderam, a embolização com *gelfoam* ou *ivalon* determinou melhora acentuada dos pacientes, com prolongamento da sobrevida.

Outros procedimentos, como a infusão intra-arterial associada à ligadura de um dos ramos da veia porta, a ligadura parcial desta com segmentectomias, a infusão portal com interrupção periódica da artéria hepática, infusão pela veia umbilical, não demonstraram bons resultados.

SUMÁRIO

- 1) A sobrevida no câncer primário é de 4 meses a partir do diagnóstico, quando não tratado.
- 2) A melhor sobrevida provém das ressecções hepáticas com percentual a 5 anos variável de 14 a 57%.
- 3) O índice da ressecabilidade varia de 0 a 30%, com média de 12,5%, e a mortalidade de 0 a 24%, com cifra média em torno de 8%.
- 4) Os esquemas quimioterápicos sistêmicos de melhor sucesso no passado dependeram de 5-Fu + BCNU, com melhora da sobrevida e algumas curas. Recentemente, o FAM é o mais utilizado; não se pode deixar de citar o valor da adriamicina e do VP-16.
- 5) A quimioterapia regional com 5-Fu, 5-Fudr, MTX e mitocin C dá respostas de 50 a 75%, com melhoras da sobrevida; o FAM modificado é atualmente o mais indicado e aplicado periodicamente.
- 6) A ligadura da artéria hepática em casos maus dá 19% de mortalidade, que baixa para 4-8% nos casos com melhor estado físico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. ACKERMAN, NB; LEIN, WM; KONOI, ES; SILVERMAN, NS
The blood supply of experimental liver metastase: the distribution of hepatic artery and portal vein blood to "small" and "large" tumors. *Surgery*, 66: 1.067, 1969.

2. ALMERSJO, O; BERGMARK, S; RUDENSTAM, CM; HAFSTROM, L; NILSON, L
Evaluation of hepatic dearterialization in primary and secondary hepatic cancers. *Am. J. Surg.* 124: 5, 1972.

3. ALMERSJO, O; BERGMARK, S; HAFSTROM, L
Results of liver dearterialization combined with regional infusion of 5-fluorouracil for liver cancer. *Acta Chir. Scand.* 142: 131, 1976.

4. ANSFIELD, FJ; RAMIREZ, G; SRIBBA, J; BRYAN, G; DAVIS JR., HL; WIRTANEN, GW
Intrahepatic arterial infusion with 5-fluorouracil. *Cancer*, 28: 1.147, 1971.

7) Não há qualquer evidência de que a ligadura da artéria hepática, associada ou não a outros métodos, inclusive à infusão intra-arterial contínua, dê sobrevida melhor do que a infusão intra-arterial contínua, isoladamente. Necessita-se de estudos melhor randomizados.

8) A radioterapia interna com yttrium 90, associada à infusão intra-arterial, aumentou a sobrevida. A radioterapia externa tem valor limitado; em casos precisos, pode ser usada a curto prazo em doses altas, fracionadas ou não; lembrar a associação com a adriamicina, agente único.

9) Nos casos considerados maus, com icterícia e ascite, deve-se lembrar, em primeiro lugar, da embolização, com conseqüente necrose tecidual e relaxamento da colestase, para depois tentar utilizar quimioterapia e radioterapia.

SUMMARY

The physiopathology and proceedings found in the medical literature to treat hepatic tumors or metastases are presented by the author. There is no doubt that resection procedures offer the best chance of cure. The intra-arterial chemotherapy is better than intravenous chemotherapy. Many compounds have been proved to be in the treatment of hepatic malignancies, but the FAM schedule and also the VP-16 agent must be reminded. The dearterialization of the liver has been abandoned. Nowadays the obliteration of the hepatic artery through ligature or embolization followed or not by internal radiation and intra-arterial chemotherapy are the best treatment to be employed.

5. ARIEL, IM & PACK, GT
Treatment of inoperable cancer of the liver by intraarterial radioactive isotopes and chemotherapy. *Cancer*, 20: 793, 1976.

6. ARIEL, ZM & PADULA, G
Treatment of symptomatic metastatic cancer to the liver from primary colon and rectal cancer by the intraarterial administration of chemotherapy and radioactive isotopes. *J. Surg. Oncol.* 10: 327, 1978.

7. BALASEGARAM, M & LUMPUR, K
Complete hepatic dearterialization for primary carcinoma of the liver. *Am. J. Surg.* 124: 340, 1972.

8. BALASEGARAM, M
Diagnosis and treatment of upper gastrointestinal tumors. *Excerpta Medica*: 134, 1981.

9. BENJAMIN, RS; RIGGS, CE; SERPICK, HH
Human metabolism of adriamycin. *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.* 15: 76, 1974.

10. BESSOT, M & DUPREL, A La chimiotherapie anticancereuse des cancers du foie. *Vie Med.* 42: 5.449, 1966.
11. BONADONNA, G; BERETTA, G; TANCINI, G Adriamycins: a single agent in various forms of advanced neoplasia of adults and children. *Tumori*, 60: 373, 1974.
12. BRENNAN, MJ; TALLEY, WH; WAITKEVICIUS, VK; POZNANSKI, AK; BRUSH, BE 5-fluorouracil treatment of liver metastases by continuous hepatic artery infusion via Courmand catheter: results and instability for intensive post-surgical adjuvant chemotherapy. *Ann. Surg.* 158: 405, 1963.
13. BYFIELD, JE; LINCH, M; KULHANIAN, F; CHAN, PYM Cellular effects of combined, adriamycin and x-irradiation in human tumor cells. *Int. J. Cancer*, 19: 194, 1977.
14. CADY, B Hepatic arterial patency and complications after catheterization for infusion chemotherapy. *Ann. Surg.* 178: 156, 1973.
15. CAMBARERI, RJ; SMITH, FP; KALLES, A; WARREN, R; WOLLEY, PV FAM, 5-fluorouracil (F), adriamycin (A) and mitomycin (M) in cholangiocarcinoma. *Proc. AACR/ASCO. Abs.* 21: C-396, 1980.
16. CAPPELLANO, R Orientação terapêutica nos hepatomas avançados. *Ars Curandi*, 12: 56, 1970.
17. CAVALLI, R; ROSENWEIG, M; RENARD, J; GOLDBIRSHCH, H; HANSEN, HH Eortc early clinical trial group: a phase II study of oral VP-16-213 in patients with hepatocellular carcinoma. *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.* 22: 457, 1981.
18. CHEVREL, B & CHEVREL, JP Possibilités therapeutiques actuelles du cancer du foie. *Presse Med.* 73: 2.041, 1965.
19. COCHRANE, AMG; MURRAY-LYON, IM; BRINKLEY, DM; ROGER, W Quadruple chemotherapy versus radiotherapy in treatment of primary hepatocellular carcinoma. *Cancer*, 40: 609, 1977.
20. DOUGLASS, CC Improved survival in liver metastases from colorectal carcinoma following periodic arterial infusions with mitomycin C, 5 fluorouracil, adriamycin, velban and vincristine. *Proc. AACR/ASCO* 20, Abs.: 584, 1979.
21. EL-DOMEIRI, AA; HUVOS, AG; GOLDSMITH, HS Primary malignant tumors of the liver. *Cancer*, 27: 2, 1977.
22. FALKSON, G Therapeutic approaches to hepatoma. *Cancer Treat. Rev.* 2: 73, 1975.
23. FALKSON, G; MOERTEL, CG; LAVIN, P; PRETORIUS, FJ; CARBONE, PP Chemotherapy studies in primary liver cancer: a prospective randomized clinical trial. *Cancer*, 42: 2.149, 1978.
24. FLANAGAN, L & FOSTER, JH Hepatic resection for metastatic cancer. *Am. J. Surg.* 113: 551, 1967.
25. FORTNER, JG; MULCARE, RJ; SOLIS, A Treatment of primary and secondary liver cancer by artery ligation and infusion chemotherapy. *Ann. Surg.* 178: 162, 1973.
26. FRECKMAN, HA Chemotherapy for metastatic colorectal liver carcinoma by intrahepatic infusion. *Cancer*, 28: 152, 1971.
27. FRIEDMAN, M; CASSADY, M; LEVINE, M; PHILLIPS, T; SPIVACK, S; RESSER, KS Combined modality of treatment for hepatic metastases. *Cancer*, 44: 906, 1979.
28. FRIEDMAN, MA; PHILLIPS, TL; CASSADY, MJ; VOLBERDING, PV; HANNIGAN, JF; TORTI, F Treatment of hepatic tumors: whole liver radiation + chemotherapy (intravenous VS intraarterial): a phase III study. *Proc. AACR/ASCO* 499: 154, 1981.
29. GARNICK, MB; ENSMINGER, WD; ISRAEL, M A clinical pharmacological evaluation of hepatic infusion of adriamycin. *Cancer Res.* 39: 4.105, 1979.
30. HASKELL, BM; SILVERSTEIN, MJ; RANGEL, DM Multimodality cancer therapy in man: a pilot study of adriamycin by arterial infusion. *Cancer*, 33: 1.485, 1974.
31. HASKELL, BM; EILBER, FR; MORTON, DL Adriamycin by arterial infusion. *Cancer Chemother. Rep.* 6: 187, 1975.
32. IWATSUKI, S; SHAW, BW; STARZL, TE Experience with 150 liver resections. *Ann. Surg.* 197: 247, 1983.
33. JAFFE, BM; DONEGAN, WL; WATSON, F; SPRATT, JF Factors influencing survival in patients with untreated hepatic metastases. *Surg. Gynecol. Obstet.* 127: 1, 1968.
34. KIM, DK; KINE, DN; FORTNER, JC Occlusion of the hepatic artery in man. *Surg. Gynecol. Obstet.* 176: 66, 1973.
35. KINAMI, Y The superselective and the selective one shot methods for treating inoperable cancer of the liver. *Cancer*, 41: 1.720, 1978.
36. KISSEL, P; BESSOT, M; DUPREZ, A; MAUURY, G La chimiothérapie regionale des cancers de l'appareil digestif. Paris, Masson, 1971.
37. KUBO, Y; SAWA, Y; NAGASAKI, Y; HIRAI, K; TANIKAWA, K Arterial chemotherapy in patients with hepatocellular carcinoma. Diagnosis and treatment of upper gastrointestinal tumors. *Excerpta Medica*, 1981.
38. LEE, YTN Systemic and regional treatment of primary carcinoma of the liver. *Cancer Treat. Rev.* 4: 195, 1977.
39. LEE, YTN & IRWIN, L Hepatic artery ligation and adriamycin infusion chemotherapy for hepatoma. *Cancer*, 41: 1.249, 1978.
40. MacDONALD, JS; SCHEIN, PS; WOOLEY, PV; SMYTHE, T; UENO, W; BOTH, D; SMITH, F; BOIRON, M; GISSELBRECHT, C; BRUNET, R; LAGARDE, C 5 fluorouracil, doxorubicin and mitomycin (FAM): combination therapy for advanced gastric cancer. *Ann. Intern. Med.* 93: 533, 1980.
41. Manual of cancer chemotherapy. Geneva, UICC, 1981.
42. MANSFIELD, CM; KRAMER, S; SOUTHARD, ME; MANDILL, G Prognosis in patients with metastatic liver disease diagnosed by liver scan. *Radiology*, 93: 77, 1969.
43. MARTIN, DS & FUGMAN, RA Clinical implications of the inter-relationship of tumor size and chemotherapeutic responses. *Am. J. Surg.* 151: 97, 1960.
44. MAYS, ET & WHEELER, CS Demonstration of collateral arterial flow after interruption of hepatic arteria in man. *N. Engl. J. Med.* 290: 993, 1974.
45. MELLIERE, D & HERNANDEZ, CL Multiplicité des artères hépatiques. Mise en évidence d'anastomoses distales. *Presse Med.* 78: 1.103, 1970.
46. MELIA, WM; JOHNSON, PJ; WILLIAMS, R Induction of remission in hepatocellular carcinoma: a comparison of VP-16 with adriamycin. *Cancer*, 51: 206, 1983.
47. MICHELS, NA Newer anatomy of the liver: variant blood supply and collateral circulation. *JAMA* 172: 125, 1960.
48. MILLER, TR & GRIMAN, OR Hepatic artery catheterization for liver perfusion. *Arch. Surg.* 82: 423, 1961.

49. MOERTEL, CG; REITEMEIER, RS; CHILD JR., DS; COLBY JR., MY; HOLBROOK, MA Combined 5-fluorouracil and supravoltage radiation therapy of locally unresectable gastrointestinal cancer. *Lancet*, 2: 865, 1969.
50. OLWENY, CLM; TOYA, T; KATONGOLE-McBIDDE, E Treatment of hepatocellular carcinoma with adriamycin. *Cancer*, 36: 1.250, 1975.
51. PATT, YZ; CHUANG, VP; WALLACE, S; BENJAMIN, RS; FUQUA, R; MAVLIGIT, GM Hepatic arterial chemotherapy and occlusion for palliation of primary hepatocellular and unknown primary neoplasm in liver. *Cancer*, 51: 1.359, 1983.
52. PHILLIPS, R; MURAKAMI, K Primary neoplasm of liver. *Cancer*, 13: 714, 1960.
53. PRASAD, B; LEE, MS; HENDRICKSON, FR Irradiation of hepatic metastases. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2: 129, 1977.
54. SANKALE, M; BAO, O; SOW, AM; MEROUEH, F Les syndromes paranéoplasiques au cours du cancer primitif du foie en Afrique Noire: a propos de 430 cas. *Sem. Hop. Paris*, 45: 279, 1969.
55. SHERMAN, DM; WEICHSELVAUM, R; ORDER, SE; CLOUD, L; TREY, C; PRIOR, AJ Palliation of hepatic metastasis. *Cancer*, 41: 2.013, 1978.
56. SPARKS, FC; MOSHER, MB; MALLAVER, WC Hepatic artery ligation and post-operative chemotherapy for hepatic metastases: clinical and pathophysiological results. *Cancer*, 35: 1.074, 1975.
57. STEARNS, MW & LEAVING, RH Irradiation in inoperable cancer. *JAMA* 31: 1.388, 1975.
58. SULLIVAN, RD Systemic and arterial infusion chemotherapy for metastatic liver cancer metastases and disseminated cancer. New York, American Cancer Society, 1979.
59. SULLIVAN, RD Systemic and arterial infusion chemotherapy for metastatic liver cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1: 973, 1976.
60. SUSUKI, T; SAMUMARU, S; KAWABE, K; HONJO, I Study of vascularity of tumors of the liver. *Surg. Gynecol. Obstet.* 134: 27, 1972.
61. TUREK-MAISCHEIDER, M & KAZEN, I Palliative irradiation for liver metastases. *JAMA* 232: 625, 1975.
62. WATKINS, E; KHAZEI, A; NAHRA, K Surgical basis for arterial infusion chemotherapy of disseminated carcinoma of the liver. *Surg. Gynecol. Obstet.* 130: 581, 1970.
63. YOUNG, CW; ELLISSON, RR; SULLIVAN, RD; LEVICK, S; GOLBEY, RB; ESCHER, G; KAUFMAN, R; KARMOFSKY, DA; BURCHENAL, JH Evaluation of therapeutic response of large bowel cancer to the fluorinated pyrimidines in relation to clinical patterns. *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.* 3: 164, 1960.
64. ZIKE, WL; SAFAIE-SHIRAZI, S; GUIESSERIAN, HP Hepatic artery ligation and cytotoxic infusion in treatment of liver neoplasms. *Arch. Surg.* 110: 641, 1975.

PERIGO PARA OS NÃO-FUMANTES

- 1º) A fumaça do cigarro afeta o não-fumante quase tanto quanto ao fumante.
- 2º) O fato de inalar a fumaça do vizinho apressa as batidas do coração, a pressão arterial e aumenta no sangue o nível de óxido carbônico.
- 3º) A fumaça que sobe de um cigarro e paira no ar contém mais alcatrão e nicotina do que a que é inalada.
- 4º) A quantidade de óxido de carbono existente no sangue do não-fumante dobra, quando este se acha numa sala mal ventilada e cheia de fumaça de cigarro. Mesmo depois de deixar a sala, a nocividade do carvão inalado, involuntariamente, ainda permanece 3 a 4 horas no seu organismo.
- 5º) O não-fumante é forçado a respirar a fumaça que sobe da extremidade do cigarro aceso, assim como a que é exalada pelo fumante.
- 6º) Pesquisadores descobriram que as molestias pulmonares são duas vezes mais comuns em crianças cujos pais fumam (sobretudo perto delas), em comparação com aquelas cujos pais não fumam de modo algum.
- 7º) Muitos são sensíveis à fumaça do tabaco e sofrem de asma, mesmo não sendo fumantes.