

# Neoplasia maligna primária de fígado

JOHANN EUGEN KUNZLE<sup>1</sup>, ANTONIO ZILLOTTO JÚNIOR<sup>2</sup>,  
JOSÉ ANTONIO MANSUR MENDES<sup>2</sup>, JÚLIO CÉSAR DE ANDRADE<sup>3</sup>

Unitermos: Fígado — Neoplasia. Neoplasia maligna primária. Quimioterapia.

Key words: Liver — Neoplasms. Primary malignant tumors. Drug therapy.

**RESUMO** — Foram analisados no presente trabalho 21 pacientes com neoplasia maligna primária de fígado, 15 homens e seis mulheres, com idade média de 54,5 anos. Desses pacientes, 17 foram à laparotomia, quando duas ressecções puderam ser realizadas, e 14 fizeram apenas biópsias. Em quatro o diagnóstico foi feito por biópsia através de punção transparieto-hepática.

O tempo médio de história foi de três meses e, por ocasião do diagnóstico, 95% dos pacientes tinham câncer avançado (estádios II e III). O tempo médio de sobrevida foi de seis meses, contado a partir do início dos sintomas, e de 2,5 meses a partir do diagnóstico. Nos oito pacientes que receberam quimioterapia, a sobrevida média foi de 3,5 meses (desde o diagnóstico) e, nos que não receberam, de 27 dias. Os autores concluem que o prognóstico do câncer de fígado é muito pobre, a ressecabilidade muito baixa e, por ocasião do diagnóstico, a grande maioria dos doentes já se encontra em fase avançada da doença, sendo necessários esforços no sentido de se proceder ao diagnóstico mais precoce, com seguimento de populações de risco.

## INTRODUÇÃO

As neoplasias malignas primárias de fígado são pouco frequentes, encontradas em necrópsias numa incidência que varia desde 0,08% a 0,87%<sup>(2)</sup>, sendo mais comuns em alguns países como Japão, Filipinas e África do Sul<sup>(6,7)</sup>. Acometem mais indivíduos do sexo masculino, com maior prevalência entre a 5.<sup>a</sup> e 7.<sup>a</sup> décadas da vida<sup>(7)</sup>.

Suas manifestações clínicas são pobres, o tempo de história é de curta duração e a evolução é rápida, o que leva a um diagnóstico quase sempre tardio, acompanhado de extenso comprometimento hepático, tornando a lesão irressecável<sup>(4)</sup>.

Nos últimos anos, com o surgimento de novos métodos de diagnóstico<sup>(11)</sup> e avaliação de populações de risco, número crescente de casos vem sendo diagnosticado, embora a perspectiva de vida continue sendo muito pobre, oscilando entre dois e seis meses<sup>(7,8)</sup>, com raros pacientes

ultrapassando cinco anos após a ressecção<sup>(4)</sup>. Sendo a ressecabilidade muito baixa, o tratamento se restringe praticamente à quimioterapia, mas que também proporciona poucos resultados<sup>(5)</sup>.

Neste trabalho, apresentamos nossa vivência com 21 casos de neoplasia maligna primária de fígado, seu tratamento e evolução.

## CASUÍSTICA E MÉTODOS

Durante um período de 23 anos (1969-1986), foram atendidos em nosso serviço 21 pacientes portadores de neoplasia maligna primária de fígado. Eram 15 homens e seis mulheres, com idades entre 12 e 72 anos (média de 54 anos e seis meses), 20 brancos e um amarelo.

Todos os diagnósticos foram firmados por estudo histopatológico em material oriundo de biópsia percutânea em quatro pacientes, de biópsia por laparotomia em 15 e através de ressecção de segmento hepático em dois. Neste estudo foram constatados 17 carcinomas hepatocelulares, três colangiocarcinomas e um hemangiossarcoma.

O paciente com hemangiossarcoma foi considerado separadamente. Dentre os demais, 20 puderam ser avaliados segundo o critério clínico de Primack e col.<sup>(10)</sup> e 16 segundo o critério cirúrgico de Bengmark e Hafs-

Trabalho do Serviço de Cirurgia, Rua Garibaldi, 1271, Ribeirão Preto, São Paulo. Recebido em 9/2/87. Aprovado para publicação em 29/3/87.

<sup>1</sup> Doutor em Medicina pela UNICAMP, Chefe do Serviço de Cirurgia, Gastroenterologista pela FGB, Membro Titular do CBC.

<sup>2</sup> Cirurgião do Serviço de Cirurgia.

<sup>3</sup> Residente do Serviço de Cirurgia.

TABELA 1

Principais dados clínicos na história dos pacientes portadores de neoplasia maligna primária de fígado

Dados clínicos	Pacientes	
	Nº	%
Dor	19	90,48
Alterações gastrintestinais	15	71,43
Anorexia	12	57,14
Icterícia	8	38,10
Astenia	7	33,33

TABELA 2

Distribuição do número e percentual de pacientes com alterações nos exames subsidiários

Exames subsidiários	Pacientes	
	Nº	%
Albumina (< 3,0mg%)	8	38,10
Bilirrubinas totais (> 3,0mg%)	8	38,10
Transaminases elevadas*	7	33,33
Fosfatase alcalina elevada*	14	66,66
Tempo de protrombina (< 100%)	14	66,66

\* Dosagens por vários métodos com limites de normalidade diferentes.

TABELA 3

Distribuição do número e percentual de pacientes segundo o estadiamento da doença pelos critérios clínico e cirúrgico

Estádio	Clínico <sup>(10)</sup>		Cirúrgico <sup>(11)</sup>	
	Nº	%	Nº	%
I	1	5,00	0	—
II	12	60,00	6	37,50
III	7	35,00	10	62,50

trom<sup>(1)</sup>. Pelo critério clínico são incluídos, no estágio I, pacientes sem ascite, perda de peso ou hipertensão porta e com bilirrubinas totais menores que 2,0mg%; no estágio II deve haver ascite e/ou perda de peso menor que 25% e bilirrubinas totais menores que 2,0mg%; no estágio III estão pacientes com perda de peso maior que 25%, hipertensão porta e bilirrubinas totais maiores que 2,0mg%. O critério cirúrgico considera a extensão do comprometimento hepático, sendo distribuídos, no estágio I, doentes com envolvimento de até 20% do parênquima hepático, no II, entre 20% e 70% e, no III, mais que 70%.

Para complementação diagnóstica, foram realizados exames subsidiários incluindo dosagens séricas de bilirrubinas, transaminases, fosfatase alcalina, tempo de protrombina e exames por imagem, como tomografia axial computadorizada em cinco doentes, ultra-sonografia em três e cintilografia em três.

Foi realizada quimioterapia em oito pacientes: quatro com 5-fluorouracil, um com trietilenotiofosforamida e um com vincristina; em dois pacientes foi realizada poliquimioterapia com 5-fluorouracil, metotrexato e ciclofosfamida, um deles submetido subsequentemente a um esquema com 5-fluorouracil, doxorrubicina e cisplatina.

## RESULTADOS

O tempo de história dos pacientes variou de um a oito meses, com média de três meses e nove dias e mediana de três meses. Os principais dados clínicos encontram-se apresentados na tabela 1. Como alterações gastrintestinais havia vômitos, peso epigástrico pós-prandial, constipação intestinal e diarreia. Perda de peso foi encontrada em 15 doentes (71,43%), variando esta perda de 5,5% até 29,27% do peso corporal; três pacientes perderam até 10% do peso corporal, nove entre 11% e 20% e três mais de 20%. As alterações encontradas nos exames subsidiários estão apresentadas na tabela 2. Dentre os exames de imagem, a tomografia axial computadorizada foi compatível com a lesão neoplásica do fígado em todas as cinco vezes, a ultra-sonografia apenas uma vez em três e, das três cintilografias realizadas, todas foram compatíveis com a lesão hepática.

Foi encontrada cirrose hepática concomitante à neoplasia no exame histopatológico em cinco doentes (23,81%), todos portadores de carcinoma hepatocelular.

A sobrevida dos pacientes, contada a partir do início dos sintomas, variou de dois a 12 meses, com média de cinco meses e 25 dias e mediana de cinco meses e 22 dias, excluído um paciente vivo com 22 meses, portador de colangiocarcinoma. Considerando-se a sobrevida a partir da época do diagnóstico, ela variou de quatro dias a nove meses, com média de dois meses e 16 dias e mediana de um mês e 22 dias, estando o doente vivo com 19 meses. Os dois pacientes submetidos à hepatectomia parcial sobreviveram, respectivamente, quatro meses e quatro meses e 20 dias, ambos falecendo pelo câncer.

O estadiamento dos pacientes, segundo critérios clínico<sup>(10)</sup> e cirúrgico<sup>(11)</sup>, encontra-se apresentado na tabela

3. Nos pacientes em estágio II, a sobrevida média foi de dois meses e 29 dias e mediana de dois meses e sete dias, a partir do diagnóstico. No estágio III, ela foi, em média, três meses e 12 dias, com mediana de um mês e 15 dias.

Os pacientes que receberam quimioterapia tiveram sobrevida média (igual à mediana) de três meses e 15 dias e os que não receberam sobreviveram, em média, um mês e 27 dias (mediana de 18 dias).

## DISCUSSÃO

As neoplasias malignas primárias de fígado têm como característica evolução insidiosa e curso silencioso, o que torna extremamente difícil seu diagnóstico precoce<sup>(4)</sup>. O tempo de história, contado a partir do início dos sintomas, é curto, oscilando em nossa casuística ao redor de três meses, em média, mas muito pouco se sabe sobre a velocidade de crescimento do tumor, desde o início da carcinogênese até os primeiros sinais e sintomas clínicos<sup>(9)</sup>. Quando eles aparecem, a doença geralmente já se encontra em fase adiantada da evolução<sup>(6)</sup>. A anorexia foi a queixa mais precocemente observada em nossos doentes, seguida cronologicamente por distúrbios gastrointestinais, como vômitos, sensação de peso epigástrico, constipação intestinal ou, por vezes, diarreia. A dor aparece mais tardiamente, quando o crescimento da massa tumoral envolve estruturas sensitivas do fígado e distende sua cápsula; a icterícia, quando há comprometimento da excreção biliar.

Nos antecedentes, 23,07% dos pacientes apresentavam história de etilismo crônico, fato de relevância pela concomitância entre alcoolismo, cirrose e câncer de fígado, principalmente em portadores de Ag HBs positivos<sup>(7)</sup>. Também tem sido ressaltada a relação entre hepatite B com neoplasia maligna primária de fígado. Trabalhos recentes<sup>(9)</sup> têm demonstrado que portadores do vírus da hepatite B (HBV) apresentam incidência maior de neoplasia hepática. Em nossa casuística, apenas 4,54% dos doentes apresentavam história prévia de hepatite, fato compreensível, uma vez que grande parte das hepatites tem curso anictérico. Acredita-se também que a cirrose e o carcinoma coexistam<sup>(2)</sup> (provavelmente a cirrose precedendo o carcinoma e tendo relação causal), possivelmente devido ao processo de reparação e fibrose consequente à sucessiva necrose das células hepáticas na periferia dos lóbulos. Esse processo de reparação e regeneração torna o fator cardeal da doença quando, por mecanismo não esclarecido, escapa das influências controladoras do pro-

cesso e se multiplica de maneira caótica<sup>(2)</sup>. Considerando nossa casuística, em cinco doentes (23,81%) havia lesão de cirrose à histopatologia. Essa incidência menor de cirrose, em contraposição à literatura mundial<sup>(3)</sup>, já havia sido notada por Fonseca<sup>(6)</sup> e pode estar ligada a características de evolução patológica do câncer de fígado em nosso meio.

Para o diagnóstico dessas neoplasias, a evolução técnica dos últimos anos, com o emprego da cintilografia, da ultra-sonografia e da tomografia computadorizada, veio trazer valiosas informações não apenas quanto ao diagnóstico, mas também quanto à extensão do comprometimento hepático e localização das lesões<sup>(11)</sup>. No entanto, nenhum desses métodos se presta para a detecção precoce da neoplasia, pois apenas lesões acima de 2-3cm podem ser evidenciadas com eles. Em nossos casos, todos em fase avançada (estádios II e III), a tomografia realizada em cinco oportunidades sempre foi compatível com a lesão hepática, assim como a cintilografia, nas três vezes em que foi solicitada. Já a ultra-sonografia apenas uma vez em três evidenciou massa hepática. Recentes estudos têm demonstrado que os melhores meios para o diagnóstico mais precoce são a angiografia hepática e a dosagem de alfa-fetoproteína, esta de grande importância no acompanhamento de populações de risco, como nos cirróticos portadores de HBV. A angiografia, embora seja método mais invasivo, chega a atingir 94% de diagnóstico correto em pequenas lesões<sup>(11)</sup>.

A evolução patológica do câncer primário de fígado parece ter diferenças regionais, tendo sido demonstrado comportamento diferente nos Estados Unidos, África do Sul, França, Tailândia e Japão não apenas no grau de diferenciação, mas também no modo de desenvolvimento, principalmente quanto aos tipos uni ou multicêntrico<sup>(9)</sup>. Esse fato tem importância relevante no tratamento, pois enquanto as ressecções têm melhor prognóstico nas lesões unicêntricas, em regiões com predomínio do desenvolvimento multicêntrico, como acontece na África do Sul, o sucesso da ressecção é menor<sup>(9)</sup>.

Mesmo com métodos auxiliares de diagnóstico por imagem, a avaliação macroscópica da extensão do tumor é muito difícil. A multicentricidade pode fazer com que seja ressecada uma lesão hepática, submetendo o paciente a elevada taxa de mortalidade operatória<sup>(4)</sup>, sem nenhum benefício se ficarem outras lesões remanescentes.

Todas as características inerentes às neoplasias hepáticas levam a uma ressecabilidade muito baixa<sup>(7)</sup>, em função de que várias outras formas de tratamento te-

tenham sido procuradas e realizadas, como quimioterapia sistêmica ou intra-arterial seletiva, embolização ou ligadura arterial hepática, imunoterapia, radioterapia, injeção intratumoral de agentes necrotizantes, hipertermia associada à quimioterapia, dentre outras<sup>(9)</sup>. O uso de agentes citostáticos sistêmicos parece constituir a modalidade de tratamento que oferece melhores perspectivas de controle da doença<sup>(5)</sup>, não havendo vantagens demonstradas no emprego da via intra-arterial. A radioterapia, praticamente abandonada no passado, é atualmente empregada em casos selecionados ou com finalidade antiálgica. O único tratamento realmente eficaz é a cirurgia, mas que é restrita a pacientes com lesões localizadas e sem sinais de cirrose hepática<sup>(7)</sup>. As hepatectomias totais com transplantes de fígado encontram-se ainda em fase inicial de desenvolvimento técnico, sem casuística e seguimento suficientes para melhor avaliação. Tivemos a oportunidade de proceder, em duas ocasiões, a hepatectomia parcial em pacientes em estágio II. A sobrevida desses pacientes foi, em média, quatro meses e dez dias, apenas dois meses maior que a média geral. A quimioterapia proporcionou um aumento de dois meses na média da sobrevida. A melhor resposta terapêutica foi observada com emprego de poliquimioterapia com 5-fluorouracil, doxorrubicina e cisplatino, indicada para o colangiocarcinoma, mas sem possibilidade de se concluir sobre ela, pois foi usada em apenas um doente até agora, estando vivo com 19 meses.

## CONCLUSÃO

O presente estudo vem mostrar-se concorde com praticamente toda a literatura no que se refere ao prognóstico das neoplasias malignas primárias de fígado. O prognóstico é extremamente pobre e os tumores sempre avançados à época do diagnóstico, o que limita o tratamento cirúrgico. As demais formas de terapia têm-se mostrado pouco eficazes, aumentando, quando o fazem, semanas ou poucos meses a sobrevivência dos doentes. O avanço tecnológico não tem mostrado eficácia significativa em aumentar o número de casos precoces, exceto em grupos de risco, para os quais deve ser voltada nossa atenção.

## SUMMARY

*Twenty-one patients (15 men and 6 women) with primary liver cancer were analysed in the present paper. The average age of these patients was of 54.5 years. Se-*

*venteen underwent laparotomy with 2 partial hepatectomy and 15 biopsies. Four patients only had needle biopsies.*

*The average time of history was of about 3 months, and 95% of the patients had advanced cancer (stages II and III).*

*The average survival time was of about 6 months since the initial complaints, and of about 2.5 months since the detection of the cancer.*

*The 8 patients who received chemotherapy had an average survival time of 3.5 months (since the detection of the cancer), and the others survived 27 days.*

*The authors conclude that the prognosis of primary liver cancer is very poor with a low resectability. At the time of the detection almost all patients had advanced cancer and further efforts must be done toward early detection.*

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BENGMARK, S & HAFSTROM, LO The natural history of primary and secondary malignant tumours of the liver: I. the prognosis for patients with hepatic metastases from colonic and rectal carcinoma verified by laparotomy. *Cancer*, 23: 198-202, 1969.
- BLATCHFORD Jr, FW Primary carcinoma of the liver: a critical analysis of sixteen cases. *Gastroenterology*, 21: 238-244, 1952.
- EDMONDSON, HA & STEINER, PE Primary carcinoma of the liver: a study of 100 cases among 48,900 necropsies. *Cancer*, 7: 462-503, 1954.
- EL-DOMEIRI, AA et al Primary malignant tumors of the liver. *Cancer*, 27: 7-11, 1971
- FALKSON, G et al Primary liver cancer: an eastern cooperative oncology group trial. *Cancer*, 54: 970-977, 1984.
- FONSECA, MO Câncer primitivo do fígado: análise de 25 casos. *Folha Med.* 77: 51-56, 1978.
- NAGASUE, N et al The natural history of hepatocellular carcinoma: a study of 100 untreated cases. *Cancer*, 54: 1.461-1.465, 1984.
- NELSON, RS; ELIZALDE, R; HOWE, CD Clinical aspects of primary carcinoma of the liver. *Cancer*, 19: 533-537, 1966.
- OKUDA, K Primary liver cancer: quadriennial review lecture. *Dis. Sci.* 31 (suppl): 122S-146S, 1986.
- PRIMACK, A et al A staging system for hepatocellular carcinoma: prognostic factors in ugandan patients. *Cancer*, 35: 1.357-1.364, 1975.
- TAKASHIMA, T et al Diagnosis and screening of small hepatocellular carcinomas: comparison of radionuclide imaging, ultrasound, computed tomography, hepatic angiography, and alpha<sub>1</sub>-fetoprotein assay. *Radiology*, 145: 635-638, 1982.