

POSSIBILIDADES ACTUAIS DA TERAPÊUTICA CIRÚRGICA NO CARCINOMA HEPATOCELULAR.

A Propósito de Um Caso Clínico.

J. COUTINHO, R. CEIA, A COSTA SILVA, F. VEIGA FERNANDES

Serviço de Cirurgia I. Instituto de Anatomia Patológica Hospital de Santa Maria. Lisboa.

RESUMO

A melhoria recente dos resultados da terapêutica cirúrgica dos doentes portadores de carcinoma hepatocelular, baseia-se quer num diagnóstico precoce da lesão, quer na avaliação de um conjunto de factores de prognóstico e de ressecabilidade. Ao descrever-se um caso clínico de um carcinoma hepatocelular localizado ao lobo esquerdo de um fígado são, realça-se a importância da análise desses factores de avaliação prognóstica e de ressecabilidade, comparando-os aos obtidos no nosso caso. Propõem-se finalmente uma metodologia de rastreio diagnóstico tendo em atenção as possibilidades actuais no tratamento curativo e paliativo.

SUMMARY

Present possibilities of the Surgical Therapy in Hepatocellular Carcinoma

The recent improvement in surgical of therapy of carriers of hepatocellular carcinoma is due to both an early diagnosis of the illness and in the evaluation of set of prognostic and resectability factors.

On describing a clinical case of a hepatocellular carcinoma localized on the left lobe of a healthy liver, the importance of the analysis of those factors of prognostic and resectable evaluation is shown up, compared to those in our case.

Finally, a methodology is proposed for a diagnostic tracing in accordance with the present possibilities of curable and palliative therapeutics.

INTRODUÇÃO

O tumor primitivo do fígado, vulgarmente conhecido por carcinoma hepatocelular ou hepatoma, é um dos tumores mais comuns dos países Asiáticos e de algumas regiões subtropicais de África, aonde constitui um verdadeiro flagelo. Na África do Sul tem uma incidência de 65,5% do total das doenças malignas no homem e 31% na mulher¹. Na China e Japão é a 3.^a principal causa de morte no homem e a 4.^a na mulher^{2,3}. A incidência na Europa e na América do Norte, é significativamente menor⁴. Trata-se de um dos tumores com maior malignidade, cujo prognóstico, sem tratamento, é muito pobre. A sobrevida é inferior a 1 ano⁵, após o aparecimento dos sintomas e, são excepcionais os casos descritos de longa evolução, sem tratamento específico^{6,7}.

Os resultados da terapêutica estão directamente dependentes do estado evolutivo em que se faz o diagnóstico. Normalmente o diagnóstico da doença é tardio, em fase de disseminação tumoral, sendo o recurso a medidas paliativas muito contingente. Por outro lado, a permanente associação deste tumor com a cirrose, particularmente da variedade pós-viral (50-60%) e pós alcoólica (52-61%)^{8,9} impossibilita, muitas vezes, o recurso às grandes ressecções hepáticas.

Nas fases precoces da doença o único tratamento curativo do carcinoma hepatocelular é a ressecção cirúrgica. A sua utilização depende do conhecimento prévio da reserva funcional hepática do cirrótico, com a finalidade de prever a

repercussão dessa ressecção sobre o próprio fígado sendo ainda condicionada pela localização unicêntrica ou não que o carcinoma apresenta.

O caso clínico que apresentamos objectiva a necessidade de uma avaliação funcional e morfológica correcta do território hepático, com o fim de perspectivar uma indicação terapêutica e uma menor morbidade e mortalidade pós terapia.

CASO CLÍNICO

Doente (I.A.P.) do sexo masculino, de 70 anos de idade, reformado enviado ao Serviço de Propeidêutica Cirúrgica em Agosto de 1986, por tumor do lobo esquerdo do fígado. Antigo mecânico de aviões, em Luanda, durante 40 anos, residente na altura em Carcavelos.

Há 9 anos foi-lhe diagnosticado uma hepatite aguda, sem confirmação laboratorial.

Em Janeiro de 1986, é-lhe diagnosticado, clínica e laboratorialmente, uma hepatite B. Tinha sintomas de astenia, anorexia, urinas côr de vinho do Porto, com transaminases e bilirrubinas aumentadas e Ag HBs positivo. Fez tratamento médico, com normalização dos valores laboratoriais (Março 1986).

Em Maio de 1986, começou com epigastralgias, inespecíficas, tendo sido detectado ao exame clínico uma hepatomegá-

lia. Fez um Rx. do Estômago e Duodeno que revelou uma compressão extrínseca da porção vertical da pequena curvatura. (Fig. 1) Foram-lhe administrados anti-espasmódicos com que melhorou.

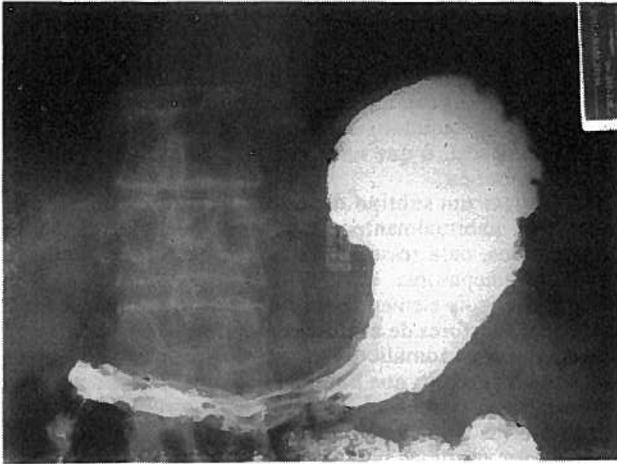


Fig. 1 — Radiografia do estômago mostrando a compressão produzida pelo lobo esquerdo sobre a pequena curvatura.

Em Julho de 1986, nova crise de epigastralgias, sobreponível à anterior. No estudo ecotomográfico da região hepática, é detectada uma massa com ecoestrutura heterogênea, no lobo esquerdo, de 121 × 78 × 94 mm de dimensões, compatível com um HEPATOMA (Fig. 2). Na T.A.C demonstrou-se a existência de uma massa tumoral, localizada ao lobo esquerdo, de contornos um pouco bosselados, heterogênea, com áreas hipodensas no seu interior, compatível com zonas de necrose e uma zona mais hiperdensa que circunda o tumor. Ao nível do segmento IV, existe uma pequena lingueta tumoral que parece ultrapassar a cápsula tumoral (Fig. 2).

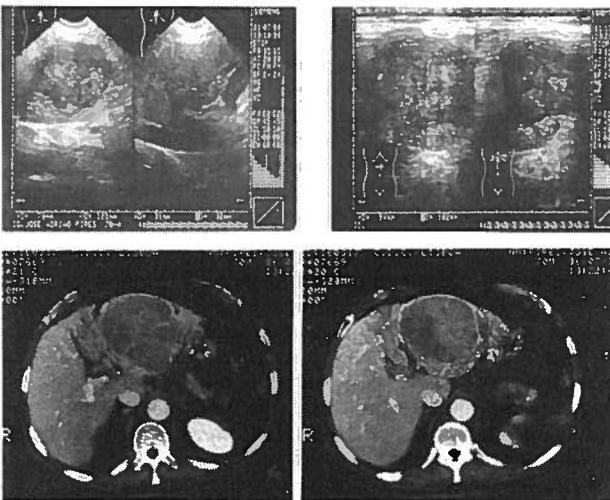


Fig. 2 — a) Ecografia hepática
b) TAC

Faz biópsia hepática, que dá o diagnóstico **CARCINOMA HEPATOCELULAR DE CÉLULAS CLARAS**.

A entrada, apresentava astenia, adinamia, emagrecimento de 10 kg em 8 meses, sem sinais de icterícia ou anemia. No exame clínico, é de realçar um razoável estado geral, com

uma hepatomegália de 7 cm na linha médio clavicular, dolorosa, sem esplenomeália, ascite ou circulação colateral.

Dos exames complementares ressalta os seguintes valores laboratoriais: no Hemograma, uma HB: 14 g%, HT: 42, Plaquetas: 286 000; VS: 65; T.H.: 2; APTT: 23/33 sg; Fibrinogénio: 480 mg/100 ml; T.Quik: 12,8/12 sg.; Factores de Coag.: II = 100%, VII = 80%, V = 100%; Curva à Glicose: N; Transaminases: N; Bilirrubinas: N; F. Alcalina: N; Y-GT: N; L.D.H.: N; Prot. Totais: 7,2 gr%; Electroforese das Proteínas: N; Alfa-fetoproteína: 100 ng/ml; Ag HBs = positivo. No RX TORAX, existia uma discreta elevação da cúpula diafragmática direita.

A ECOGRAFIA mostrava uma lesão ocupando todo o lobo esq. de 121 × 78 × 94 cm de dimensões, heterogênea, sem invasão das supra-hepáticas, da veia porta ou seus ramos; sem nódulos satélites, sem gânglios peri-hepáticos e sem ascite (Fig. 2).

Uma CINTAGRAFIA HEPÁTICA com coloides de S99 m TC, confirmou uma imagem fria ocupando todo o lobo esq. do fígado.

A ARTERIOGRAFIA SELECTIVA do TRONCO CELÍACO revelava múltiplos vasos tortuosos e irregulares, nascendo do ramo esq. da artéria hepática comum, ocupando toda a área hepática esq. e envolvendo uma massa hipervascular. Na fase venosa observava-se uma imagem tumoral irregular e densa com áreas de necrose central, com o sistema portal permeável. (Fig. 3)

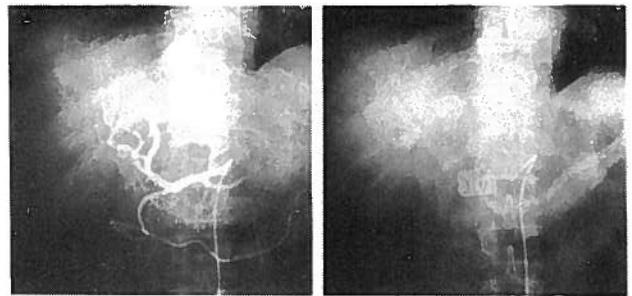


Fig. 3 — Arteriografia selectiva do tronco Celiaco
a) Tempo arterial: massa Lipervascular, com distorção da ramificação arterial.
b) Tempo venoso: imagem tumoral irregular e densa com áreas de necrose central. Sistema Porta permeável.

INTERVENÇÃO CIRÚRGICA

Foi decidida, apesar da idade avançada do doente e da grande dimensão do tumor, atendendo a que o tumor parecia localizado a todo o lobo esquerdo do fígado.

Na exploração intra-operatória existia um tumor hepático ocupando os segmentos II/III e parte do IV. O restante fígado não tinha lesões macroscópicas, os gânglios não pareciam invadidos e não existia ascite.

Fez-se HEPATECOTOMIA ESQUERDA e COLECISTECTOMIA. A margem de ressecção passou aproximadamente 1 cm do tumor.

A peça operatória ressecada mostrava um tumor encapsulado de 150 × 80 × 100 cm, com uma zona posterior ultrapassando a cápsula e uma grande área de necrose intracapsular, ao corte (Fig. 4), não existindo evidência de invasão vascular ou de metástases contralateral, no lobo direito.

ANATOMIA PATOLÓGICA

Carcinoma hepatocelular bem diferenciado de tipo trabecular e com áreas de células claras. Fígado com portal e

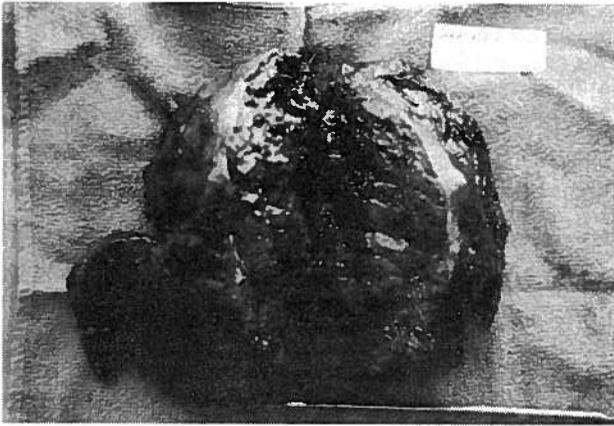


Fig. 4 — Peça operatória pondo em evidência um tumor encapsulado com uma necrose intra-capsular.

periportal mas sem imagens de cirrose e com esteatose ligeira. Portador de AgHBs sem AgHbc. (Fig. 5)

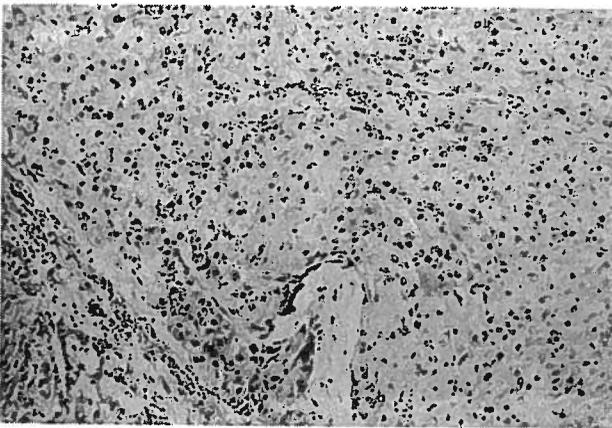


Fig. 5 — Carcinoma Hepatoceleular de células claras H.E. 250 X.

PÓS-OPERATÓRIO HOSPITALAR

Sem complicações. ALTA no 15.º dia pós-cirurgia.

EVOLUÇÃO PÓS-OPERATÓRIA

Observação periódica (3/3 meses), com controlo clínico, laboratorial e ecográfico. Durante este período o doente passou bem.

No 8.º Mês: ICETERÍCIA OBSTRUTIVA de aparecimento súbito, por disseminação tumoral no 9.º mês em insuficiência hepática.

COMENTÁRIO

Ao analisarmos a experiência dos vários centros especializados no tratamento de tumores primitivos do fígado, deparamos com varios grupos de factores chave na avaliação prognóstica e de ressecabilidade dos mesmos.

Em primeiro lugar, há factores de ordem geral dependentes do tipo de cirrose concomitante e da sua positividade ou não para o Ag HBs. O tumor que se desenvolve num fígado cirrótico, tem uma agressividade maior o que limita a possibilidade de se poder fazer uma larga exceresê. Nestes casos a

reserva funcional hepática é habitualmente muito pobre, a associação com hipertensão portal é frequente, e a possibilidade de se fazer cirurgia curativa é muito pequena, excedendo a mortalidade operatória, em vários centros, os 60%.

Relativamente aos tumores que se desenvolvem num fígado sem lesão hepatocelular, o seu prognóstico é muito melhor, sendo bastante elevada aos 5 anos nestes casos, quer no Oriente quer no Ocidente¹⁰.

Segundo Popper¹¹, o hepatoma desenvolvido em fígado cirrótico, comporta-se igualmente como um tumor com origem multifocal, enquanto o que se desenvolve em fígado são, é sempre unifocal, o que naturalmente facilita uma possível ressecção hepática.

É de realçar um subtipo distinto, o hepatoma fibromelar, aparecendo habitualmente em doentes jovens com fígados não cirróticos, cuja ressecabilidade e sobrevida, é maior do que o vulgar hepatoma.

Existem depois elementos semiológicos de grande importância como factores de avaliação prognóstica.

Os tumores sintomáticos são de pior prognóstico que os assintomáticos, dado que habitualmente o aparecimento dos sintomas é significativo do grande desenvolvimento do mesmo e invasão das estruturas vizinhas. Em contrapartida, são raros os sintomas nos pequenos tumores de dimensões menores que 3 cm, localizados a um dos lobos do fígado.

A histologia, apesar de ser para alguns autores, um factor sem importância (Domeiri e al., Buchamman, Huvos)^{12,13}, tem para outros (Lai Cl., Wu Pc.)¹⁴ um interesse prioritário. Para estes últimos, por exemplo, o hepatoma de *celulas claras* tem um desenvolvimento e evolução mais lento e uma sobrevida maior.

A idade para a maioria dos autores não é um factor prognóstico importante.

Em relação à previsão da ressecabilidade, vários factores são de considerar. Esta, varia entre os 7,3% e os 35%, com um valor médio de 10%¹⁶, havendo contudo uma grande discrepância entre os autores Ocidentais e os Orientais.

A principal razão dos melhores números apresentados pelos segundos, baseia-se no diagnóstico precoce da lesão e descoberta do chamado *pequeno hepatoma* com o diâmetro menor que 2 cm (de acordo com o Japan Liver Cancer Study Group em 1983)¹⁷.

Para estes autores japoneses, o pequeno hepatoma permite sempre uma ressecção curativa, mesmo em presença de fígado cirrótico, e em caso de recidiva, não é de excluir nova cirurgia, desde que, a ressecção executada inicialmente tenha sido limitada e regrada¹⁵. Por outro lado, a tendência que os tumores têm para a invasão intravascular e extracapsular é praticamente nula se as dimensões forem inferiores a 2 cm¹⁸.

Outro factor de importância, invocado pelos mesmos autores, é a existência de uma cápsula hialinizada e fibrótica ou de uma pseudocápsula composta por estroma reticular comprimido, que envolve o parênquima hepático tumoral. Este achado é frequente nas séries Orientais^{15,16,17,18}, e seria o principal responsável pelo lento desenvolvimento tumoral. O mecanismo que determina este tipo de evolução não é contudo claro, parecendo existir uma estreita relação com as pequenas dimensões do próprio hepatoma.

A possibilidade de se poder fazer uma ressecção tumoral depende de vários elementos: da possibilidade de se poder deixar uma margem de segurança de pelo menos 1 cm, a ausência de envolvimento da veia porta e/ou seus ramos, quer pelo tumor quer pelo tronco tumoral, a não existência de nódulos satélites, de metastases ganglionares, ou de invasão local ou regional das estruturas vizinhas e, ainda, o próprio contorno irregular do tumor.

A existência isolada de qualquer um deles, naturalmente contraria qualquer tipo de cirurgia de ressecção.

Outro elemento de primordial interesse, tanto do ponto de vista de prognóstico como de ressecabilidade, é a alteração da função hepatocelular¹⁹, nomeadamente, a elevação da fosfatase alcalina, a existência de uma bilirrubina maior que 1,5 mg/dl, de uma albumina menor que 3,5 g/dl, ou de uma I.C.G. maior que 30%²⁰, assim como do aparecimento de alterações de factores de coagulação (inferiores a 60%) ou da curva de tolerância à glucose²¹.

Estes elementos são factores de risco, não só por aumentarem a morbidade e a mortalidade cirúrgica mas, também por poderem constituir entrave à indicação cirúrgica. A icterícia, não sendo à priori uma contra-indicação à cirurgia, poderá contar como factor de alto risco no critério de ressecabilidade.

Se agora confrontarmos estes elementos com os dados clínicos e morfológicos do nosso doente, parece-nos importante realçar os seguintes pontos. Apesar da idade avançada o doente além de um estado geral razoável, não estava icterico e não parecia ser portador de qualquer alteração da função hepatocelular. Independentemente das grandes dimensões do tumor, este era capsulado macroscopicamente, encontrando-se apenas localizado no lobo esquerdo de um fígado não cirrótico. Não havia compressão da veia porta ou dos seus ramos, invasão do diafragma ou de qualquer outro órgão vizinho, metástases ganglionares ou ascite. A margem de segurança da ressecção cirúrgica foi de aproximadamente 1 cm. A sobrevida inferior a 1 ano que tivemos neste caso, obriga-nos a considerar que provavelmente o factor de prognóstico mais significativo, tal como é evidenciado pelos autores japoneses, deverá ser a dimensão do tumor. Na realidade, no nosso caso, aparentemente este seria o único factor de mau prognóstico e, foi ele que provavelmente, condicionou a limitada sobrevida pós-operatória.

Este facto obriga-nos a meditar sobre o problema de diagnóstico precoce e nos métodos de rastreio mais geralmente utilizados.

De um modo geral este tipo de diagnóstico assenta nas seguintes permissas: 1 — os hepatomas, nas grande maioria, estão associados a doentes cirróticos e a portadores de Ag HBs positivos. 2 — a alfa-feto-proteína é o teste serológico com maior especificidade para o tumor. 3 — a ectomografia é, no momento actual, o exame de maior sensibilidade para o diagnóstico dos pequenos tumores hepáticos (1-2 cm = 94,7%, 2-3 cm = 92,8%)²² 4 — Em caso de dúvida na interpretação dos dados, poder-se-à recorrer ao uso do LIPIODOL, de acordo com o descrito por vários autores japoneses²³, ou à ectomografia per-operatória através de uma mini-laparotomia.

Utilizando estes princípios, é possível descobrir pequenos tumores ressecáveis que garantem sobrevivências aos 5 anos em grande número, quer utilizando, como os autores japoneses, rastreios de controle com ectomografia e alfa-feto-proteína, de 3 em 3 meses, quer de 6 em 6 meses como os autores ocidentais.

É de realçar a importância do papel que os clínicos gerais poderão ter, na realização de programas de rastreio nos grupos de risco, tornando possível o diagnóstico mais precoce da lesão, levando a um tratamento mais eficaz e, a uma melhoria da sobrevida à distância.

Nas formas de dimensões reduzidas o tratamento preferencial é a exeresse do tumor. Com o uso da ectomografia per-operatória²⁴, é possível actualmente efectuar ressecções regradas e limitadas a segmentos hepáticos, com reduzidos riscos, mesmo em doentes cirróticos.

Se a exeresse não é possível, como por exemplo em tumores multifocais, de localização central ou irressecáveis, têm sido aconselhados vários métodos de tratamento paliativo, como a embolização com Spongostan ou Lipodol-Smanes²⁵, pré-operatório, a desarterialização ou a quimote-

moterapia intra-arterial. Todos estes métodos paliativos poderão desencadear quadrosoclusivos vasculares graves, desencadeando insuficiências hepáticas severas, que podem culminar com a morte do paciente.

A transplantação hepática tem sido tentada por alguns grupos com resultados contraditórios. Em geral a sobrevida à distância tem sido reduzida, excepto em relação à variedade fibrolamelar dos hepatocarcinomas, cujo prognóstico, à luz da experiência dos grandes centros de transplantação, parece ser mais favorável.

BIBLIOGRAFIA

1. NEW MC, GEDDES EW — Hepatocellular Carcinoma in Rural Southern African Blacks. *Medicine* 1982; 61: 98-108.
2. YU SZ — Epidemiology of Primary Liver Cancer. in: Tang Zy, ed. *Subclinical Hepatocellular Carcinoma*. Beijing, China: China Academic Publishers 1985; 189-211.
3. DEPARTMENT OF HEALTH AND WELFARE — Annual Report of Demographic Statistics in Japan. 1985, Tokyo, Japan: Health and Welfare Statistics Associations, 1986: 54-58.
4. L. BERTRAND, J.L. BRUNIN, F. BLANC. — Le Cancer primitif du Foie Chez L'Européen. *Étude Monocentrique sur 230 Cas*. *Sem Hip*. Paris, 10987; 63: 17, 1383-1389.
5. SUNG JL, WANG TH, YU YY. — Clinical Study on Primary Carcinoma of The Liver in Taiwan. *Am. J. Dig. Dis.* 1967; 12: 1036-49.
6. DAVIDSON AR, TOMLINSON S, CALNE RY, WILLIAM R. — The Variable Course of Primary Hepatocellular Carcinoma Br. *J. Surg.* 1974; 61: 349-52. *Tumors*. Philadelphia, 1977, WB Saunders, pp. 76-9.
7. FOSTER JH, BERMAN MM. — The Natural History of Liver Cancer — in Foster JH, Berman MM, editors: *Solid Liver Tumors*. Philadelphia, 1977, WB Saunders, pp. 76-9.
8. GIRARD M, PLANCHU M, CHAPUY H. — Le Cancer Primitif du Foie Chez L'Adult Européen: Propos de 90 Observations. *J. Med. Lyon*, 1970; 771-796.
9. TAMBUNO C, LEE H. — Primary Hepatic Cancer in Alcoholics. *Clinics Gastroenterol.* 1981; 10: 457-477.
10. FOSTER JH, BERMAN MM. — Solid Tumors. In *Primary Epithelial Cancer in Adults*. Philadelphia, 1977, WB Saunders Co, p. 86.
11. POPPER H. — Pathologic Aspects of Cirrhosis. *A Reviv AM. J. Pathol.* 1977; 87: 228-264.
12. EL-DOMEIRI AA, HUVOS AG, GOLDSIMTH HS. — Primary malignant Tumors of The Liver. *Cancer* 1971; 27: 7-1.
13. BUCHANNAN TF, HUVOS AG. — Clear-Cell Carcinoma of The Liver: A Clinicopathologic Study of 13 Patients. *Am. J. Clin. Pathol.* 1974; 61: 529-539.
14. LAI CL, WU PC, LAM KC. — Histologic Prognosis Indicators In Hepatocellular Carcinoma *Cancer* 1980; 44: 1677-1683.
15. C. LEE, J. SUNG, L. HWANG, J. SHEN, D. SHEN, T. LIN, P. BEASLEY. — Surgical Treatment of 109 Patients With Symtomatic and Asymptomatic Hepatocellular Carcinoma *Surgery* 1986; vol. 90, 4: 481-490.
16. N. NAGASUE, H. YUKAYA, Y. OGAWA, Y. SASAKI, Y. CHANG, K. NUMI. — Clinical Experience With 118 Hepatic Resections For Hepatocellular Carcinoma *Surgery* 1986; vol. 99, 6: 694-702.
17. K. OKUDA. — Early Recognition of The Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology*. 1986; vol. 6, 4: 729-738.
18. H. HSU, J. SHEN, Y. LIN, D. SHEN, C. LEE, L. HWANG, P. BEASLEY. — Prognostic Histologic Features of Resected Small Hepatocellular Carcinoma (HCC) in Taiwan. *Cancer* 1985; 56: 672-680.
19. N. W. LEE, J. WONG and G. B. ONG. — The Surgical Management of Primary Carcinoma of The liver. *World J. Surg.* 1982; 6: 66-75.
20. E. OKAMOTO, A. KYO, N. YAMANAKA, N. TAMKA, K. KUWATA. — Prediction of The Safe Limits of Hepatectomy By Combined Volumetric and Functional Measurements In Patients With Hepatic Functio. *Surgery*. 1984; vol. 95. 5: 586-591.

21. K. OZAWA, T. IDA, Y. YAMADA, I. HONGO. — Significance of Glucose Tolerance As Prognostic Sign In Hepatectomized Patients. *The Am. J. Surg.* 1976; vol. 131, May, 541-546.
22. J. SHEN, J. SUNG, D. CHEN, J. YU, T. WANG, C. SU, TSANG. — Ultrasonography of Small Hepatic Tumors Using High-Resolution Linear-Array Real-Time Instruments. *Radiology* 1984; 150; 797-802.
23. Y. YUMOTO, K. YIMO, K. TOKUYAMA, Y. ARAKI, T. ISHIMITSU, H. MAEDA, T. KOMO, S. IWAMOTO, K. OHNISHI, K. OKUDA. — Hepatocellular Carcinoma Detected By Iodized Oil. *Radiology* 1985; 154: 19-24.
24. J. SHEN, C. LEE, J. SUNG, D. CHEN, P. YANG, T. LIN. — Intraoperative Hepatic Ultrasonography — An Indispensable Procedure In Resection Of Small Hepatocellular Carcinoma. *Surgery* 1985; vol. 97,1: 97-103.

Pedido de Separatas:
J. Coutinho
Serviço de Propedêutica Cirurgia
Hospital de Santa Maria
1699 Lisboa Codex