

# Carcinoma Primitivo do Fígado: Aspectos Históricos e Estudo de 45 Casos

PROF. CÂNDIDO DE OLIVEIRA RIBEIRO  
*Do Departamento de Patologia do Hospital Mario Kroeff.  
Titular de Patologia na Faculdade de Medicina de Valença.*

As neoplasias genuínas do fígado, escreve Eppinger, constituem para o médico um triste capítulo. Elas são, tanto as benignas como as malignas, neoformações raras. O mesmo não se passa com as neoplasias secundárias, metastáticas, do fígado, que são freqüentes. O fígado é atingido pelas metástases cancerosas, numa proporção de 8:1 escreve Pellerano-Lede.

Dos tumores conjuntivos benignos, o mais freqüente é o HEMANGIOMA, vindo depois o FIBROMA, LINFOMA e o LIPOMA. Todos, porém, raros. Cornil e Gazalis descrevem em 1874 um caso de MIXOMA do fígado.

Os tumores epiteliais benignos do fígado são também raros. Entre eles o ADENOMA ocupa o primeiro lugar. Do ponto de vista histológico devem-se diferenciar duas variedades: uma constituída por células hepáticas; outra derivada das vias biliares.

O tumor epitelial maligno — CARCINOMA PRIMITIVO DO FÍGADO — é também neoformação rara. Ela foi individualizada em 1812 por Bayle e Cayol que a separaram da goma, do abscesso e da cirrose, com as quais se confundia. Mais tarde, Monneret descreve os dois grandes tipos patogênicos da doença, descrevendo separadamente as formas primitivas e as formas secundárias do câncer hepático. Em 1886 Gilbert faz sua tese sobre câncer maciço do fígado e em 1888 aparece o trabalho clássico de Hanot e Gilbert.

Hanot e Gilbert classificam o câncer primitivo do fígado, quanto a seu aspecto macroscópico, em três grupos principais — maciço, nodular e com cirrose. Depois desta classificação, outras apareceram, todas, porém, procurando catalogar o aspecto macroscópico do câncer primitivo do fígado em três grandes grupos mor-

fológicos. Destas, uma das mais simples é a de Eggel, vindo depois os trabalhos de Letulle, Eppinger, Ewing, e muitas outras.

As classificações modernas, entre elas a de Weinbren, também admitem ser o câncer primário do fígado — nodular ou multifocal, difuso e maciço. A forma maciça é encontrada nos fígados não cirróticos, sobretudo entre jovens e mulheres. A forma multifocal é o achado mais freqüente e quase sempre em associação com a cirrose. A forma difusa é relativamente rara. Na maioria das vezes encontra-se uma volumosa massa tumoral rodeada de pequenas massas tumorais satélites. No entanto, não está bem estabelecido se estas massas satélites representam uma disseminação intra-hepática do tumor, ou se elas mais a massa tumoral maior, formam uma única e mesma neoplasia, com vários focos celulares de origem.

**HISTOPATOLOGIA** — Aschoff classificou o câncer primitivo do fígado, em relação à natureza histológica de suas células, em neoplasmas originários das células hepáticas — câncer hepatocelular e neoplasmas que nascem das vias biliares — carcinoma colângiocelular.

Ymagiwa deu a esses tumores a denominação de HEPATOMA e COLANGIOMA, respectivamente. Essas duas denominações foram logo aceitas pelos patologistas e são elas hoje encontradas na grande maioria dos trabalhos. Todavia, a expressão hepatoma vem sendo pouco a pouco substituída pela denominação de HEPATOCARCINOMA.

**HEPATOMA** — A neoplasia formada por células do tipo das células hepáticas é composta de cordões ou massas de grandes células poligonais, com protoplasma granuloso e grandes núcleos arredondados, vesiculosos, tendo freqüentemente um ou dois nucléolos. Estas células estão agrupadas e podem simular lóbulos hepáticos irregulares, algumas vezes totalmente atípicos. O estroma intersticial é constituído por proliferação conjuntiva, não raras vezes bastante acentuada.

Há uma moderada ou acentuada anaplasia celular, caracterizada por variações na forma e no volume das células, bem como nas suas propriedades tintoriais. Encontram-se com freqüência formações gigantocelulares com presença de figuras de mitose atípicas. Na maioria dos casos a massa tumoral invade as veias e os linfáticos, podendo esta particularidade ser demonstrada pelo microscópio.

**COLANGIOMA** — O neoplasma dos canalículos biliares assume, em contraste com o tumor da célula hepática, aparência do adenocarcinoma. As células tumorais nestes casos variam nas suas formas, tomando às vezes uma forma

cúbica, outras vezes cilíndricas altas. Estas imagens estão na dependência das suas origens — se dos pequenos ou dos grandes canais biliares.

As células blastomatosas agrupam-se tentando tomar a forma tubular ou delimitam espaços alveolares atípicos, que podem lembrar os canalículos biliares normais. Não há nenhum sinal de secreção biliar no colangioma.

O estroma é completamente diferente daquele encontrado no hepatoma. Ele é composto de fibras e tecidos com discreta formação capilar. O citoplasma celular é usualmente claro, algumas vezes basófilo, com núcleos redondos, ovais, hiper cromáticos. Com o tempo, o tumor pode evoluir de simples proliferação atípica dos canalículos biliares até tomar a forma de verdadeiro adenocarcinoma. Como o hepatoma, o colangioma também invade as veias e os linfáticos.

**HÉPATO-COLANGIOMA** — Os autores descrevem ainda esta forma mista, de associação dos dois tipos tumorais primitivos do fígado. Estes casos vêm acompanhados de infiltração linfocitária sobretudo nos casos em associação com a cirrose hepática.

Wesley N. Warvi estuda em 1914 os casos de câncer primário do fígado observados no Cincinnati General Hospital, num período de vinte e seis anos, tendo como finalidade o arranjo de uma classificação e o estudo dos sinais clínicos desses tumores.

Ele estuda o hepatoma, o colangioma, e prefere para o grupo de tumores mistos a denominação de colângio-hepatoma.

**METÁSTASES** — Escreve Aschoff que tanto o hepatoma como o colangioma produzem metástases intra e extra-hepáticas. O carcinoma hepatocelular do fígado tende a formar metástases intra-hepática através da veia porta ou

por intermédio da veia supra-hepática.

O tumor colângio-celular produz com maior freqüência metástases intra-hepáticas em comparação com o carcinoma hepatocelular. Lichtman é de opinião que a disseminação intra-hepática é a mais comum, sendo que o carcinoma originário da célula hepática propaga-se através da corrente sanguínea enquanto que o colangioma segue a via linfática.

A neoplasia hepatocelular (hepatoma) produz maior número de metástases extra-hepáticas que o carcinoma colângio-celular, numa proporção de dois terços para o primeiro e de um terço para o segundo. Eggel em 163 casos de câncer primário do fígado por ele estudados, somente em 46 casos, ou seja, em 28% não encontrou metástases.

As metástases extra-hepáticas atingem com maior freqüência os pulmões e os gânglios linfáticos periféricos. Fox e Bartels, citados por Greene, encontraram em 80 casos por eles revistos, metástases em 40% sendo em 26,3% com localização pulmonar. Os casos estudados por Greene deram metástases ganglionares em 31%, os pulmões foram afetados em 28% e o sistema porta em 18%.

O carcinoma primitivo do fígado pode dar metástases para os ossos, especialmente para as costelas e vértebras. Em 5% dos casos encontram-se metástases no mesentério e em 3% nas glândulas supra-renais afirma Lichtman. Para Smith, as glândulas supra-renais foram atingidas por metástases em 5 dos seus 23 casos de carcinoma primário do fígado.

As metástases ósseas são extremamente raras. Bolker e seus auxiliares reviram a literatura médica neste particular, tendo encontrado somente nove casos de metástases ósseas decorrentes do carcinoma primitivo do fígado. Já

em 1897, Schmidt estudou um caso de câncer primário do fígado com metástases para o frontal, esterno e pélvis. Existiam também, neste caso, metástase para a *dura mater* e para os pulmões.

Um outro aspecto interessante do câncer primário do fígado é aquela particularidade que ele possui de se estender através dos vasos sanguíneos produzindo trombose cancerosa.

Eggel encontrou essa trombose em 30% dos casos, sendo a expansão tumoral limitada às veias porta e supra-hepática. A invasão dos canais biliares pela massa tumoral, dentro do parênquima hepático, quando se processa, produz uma obstrução parcial ou total com retenção de bile.

A neoplasia primitiva do fígado pode atingir a aurícula direita em casos raros, seja através da veia cava inferior, seja por expansão direta através do diafragma. Strong e Pitts observaram uma trombose tumoral da aurícula direita resultante da expansão direta da massa tumoral do fígado através do diafragma e da parede da própria aurícula.

Humberto de Menezes, em Pernambuco, nos seus casos, em número de nove, encontrou por duas vezes metástases pulmonares e uma embolia de células cancerosas na veia renal direita. Tibiriçá e Lourival Santos, em São Paulo, em quatro casos, verificaram somente uma metástase pulmonar.

**PATOGENIA** — Várias são as causas que procuram explicar a origem do carcinoma primitivo do fígado — distribuição geográfica, cirrose, carência nutricional, ambiente, produtos químicos cancerígenos, infestações parasitárias. Destas causas, certamente, a distribuição geográfica e a cirrose, são fatores proeminentes.

**DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA** — As estatísticas provam de maneira irrefutável

que o carcinoma primitivo do fígado é neoplasia rara, das mais raras entre os tumores em geral. Mas, o que as estatísticas também sugerem é que essa raridade obedece a uma determinada distribuição geográfica — sendo rara nos países ocidentais e freqüente nos países orientais e no sul da África.

Boyd escreve: "Primary cancer of the liver has a curious geographic distribution" e Pirie, no South Africa Institute for Medical Research, em 3.000 necrópsias feitas em rotina, encontrou nada menos de 52 casos de hepatocarcinoma, pondo em evidência que o câncer primitivo do fígado é a mais freqüente forma de tumor entre os nativos africanos, numa raça em que a neoplasia maligna é fato excepcional.

É a mais freqüente neoplasia entre os nativos da África Meridional, sendo sua maior incidência entre os Bantu e em Moçambique. É também freqüente entre os Yoruba na Nigéria, no Havaí e no sudeste asiático — China, Singapura, Tailândia, Malásia e Indonésia. No Japão sua incidência é moderada.

Procurando explicar o porquê desta elevada incidência regional, os autores modernos, não mais acreditando na influência racial, passam a considerar o ambiente, a pobreza rural existente nestas áreas, como o agente capaz de condicionar o aparecimento do câncer primitivo do fígado.

Robbins, concluindo, assim escreve: "Existem, portanto, muitas sugestões de que o câncer do fígado seja até certo ponto, uma doença relacionada com o meio ambiente".

Na Europa, nos Estados Unidos, nos países com elevado índice de vida social e econômica, a incidência do carcinoma primitivo do fígado, sempre foi e continua baixa. Para Higginson, em 1970,

esta incidência é também baixa nas Américas Central e do Sul.

**CIRROSE** — Existe uma relação muito estreita entre cirrose e o carcinoma primitivo do fígado. Já Lichtman, em 1949, considerava a cirrose um fator etiológico do câncer hepático e na Mayo Clinic, nesta mesma época, cerca de 70% dos casos de câncer hepático eram associados com cirrose. Reitano, por sua vez, considerava a cirrose uma lesão pré-cancerosa.

As estatísticas modernas confirmam hoje a justeza dessas observações, quando afirmam que a incidência do câncer primitivo do fígado com cirrose, varia entre as diferentes regiões da terra. Na Inglaterra e nos Estados Unidos o câncer hepático é encontrado nas necrópsias em 5 a 10% dos pacientes com cirrose. Em Maputo (Lourenço Marques) em Moçambique, esta incidência é muito maior. É encontrada em 40% das pacientes com cirrose.

Não se deve esquecer, por outro lado, que o carcinoma primitivo do fígado pode também ocorrer em fígado não cirrótico sobretudo em pessoas jovens.

Fácil é concluir que o risco de um carcinoma complicando a cirrose é muito maior nas regiões tropicais, a despeito do fato de o carcinoma em fígado não cirrótico ser também comum nestas regiões. O que está hoje, mais ou menos estabelecido, é que a cirrose associada ao carcinoma é, sobretudo, do tipo macronodular, sendo esta associação mais freqüente nos trópicos. Procurando explicar esta associação os autores encontraram várias causas, entre elas causas tóxicas, infecciosas e sobretudo a hepatite B.

Muitos estudos têm sido feitos, nestes últimos tempos, sobre a relação entre a hepatite B e doenças outras do fígado. Todos estão concordes

em admitir ser ela a maior causa de doenças hepáticas nas áreas onde o carcinoma hepático é freqüente. Por outro lado, estudos recentes, sobre a presença da hepatite B antígeno (HBAg) no soro dos pacientes com câncer hepático, segundo Tong e Moertel, têm dado resultados contraditórios. O que levou Weinbrein a afirmar "The evidence relating to the role of viral infection in hepatic carcinogenesis must for the present be regarded as debatable".

**SUBSTÂNCIAS CANCERÍGENAS** — Uma variedade de compostos químicos são capazes de produzir câncer do fígado em animais. Por outro lado, existem substâncias cancerígenas que constituem uma ameaça constante para o homem; entre elas, certas plantas, micotoxinas, nitrosamina, hormônios andrógenos anabólicos, dióxido de mercúrio.

Entre as micotoxinas capazes de produzir câncer primário do fígado, certamente, a mais importante é a aflotoxina, uma toxina derivada de um fungo — o *Aspergillus Flavus*. É a aflotoxina uma substância cancerígena bem documentada em ratos, aves e peixes, sendo também bastante difundida na natureza, sobretudo nos alimentos mal conservados: milho, arroz, amendoim, trigo e outros grãos.

Tudo leva a crer que o crescimento deste fungo tem um papel importante no aparecimento do câncer primário do fígado, sobretudo entre as tribos africanas, onde o consumo de milho e amendoim mofados é feito em grande quantidade.

Aflotoxinas produzindo *Aspergillus Flavus* são encontradas nas regiões onde a incidência do câncer hepático é elevada, justamente em áreas onde a contaminação alimentar pelo fungo é grande e generalizada.

**INFESTAÇÕES PARASITÁRIAS** — Os autores, de

modo geral, admitem que as infestações parasitárias crônicas, quando provocadas por certos parasitas, podem ter como complicação final um câncer primitivo do fígado. Citam como exemplo as infestações provocadas pelo *Clo-norchis Sinensis* e pelo *Opis-thorchis Viverrine*, parasitas existentes em certas regiões do oriente, principalmente nas Filipinas, Laos e Japão. Elas provocam, quase sempre, uma neoplasia dos canais biliares (colangioma), freqüente naquelas áreas.

Tivemos ocasião de estudar nada menos que 45 casos de carcinoma primitivo do fígado em 4.541 necrópsias. Estas necrópsias foram realizadas no Hospital Geral da Santa Casa, no Hospital Escola São Francisco de Assis, no Hospital Pedro Ernesto (Faculdade de Ciências Médicas), serviços médicos onde trabalhamos durante nossas atividades profissionais.

Sem querer tirar conclusões, apenas analisar os nossos casos, simples trabalho de casuística, podemos assinalar presença de 38 hepatomas, 6 colangiomas e um hepatocarcinoma. A cirrose esteve presente em 18 casos, trombose da veia porta em 6, e as metástases foram observadas em 29 localizações, assim distribuídas:

Pulmões . . . . .	14.
Supra-renal . . . . .	2.
G. Linfáticos . . . . .	7.
Tecido ósseo . . . . .	1.
Pleura . . . . .	1.
Diafragma . . . . .	2.

Estes achados, no entanto, estão dentro das regras que norteiam a evolução biológica do câncer do fígado. As estatísticas, em toda a parte, afirmam maior freqüência do hepatoma sobre o colangioma, a concomitância da cirrose e das metástases.

Por outro lado, é bem verdade que a nossa porcentagem de carcinoma primitivo do fígado é pequena e não nos permite fazer interroga-

ções quanto à etiologia e o motivo da presença desta tumorização em nosso meio. Estas interrogações, certamente, para serem respondidas, exigem um trabalho mais demorado, mais minucioso, de cuidadosa pesquisa. Nossa intenção no presente trabalho é simplesmente mostrar a casuística.

Continuando a analisar os nossos casos, vamos encontrar a presença de 23 brancos, 15 pretos e 7 pardos, em 42 brasileiros e três portugueses. As mulheres eram em número de 18 e os homens 27. Em relação à idade encontramos que a incidência do câncer do fígado é dos 40 aos 60 anos de idade.

O exame macroscópico dos casos de cirrose evidenciou um fígado grande, pesado, endurecido, amarelo-açafraão, às vezes amarelo-cinza-escuro, deformado por granulações grosseiras ou do tipo macronodular. As formações tumorais eram, na sua grande maioria, multifocais, com presença de pequenas massas tumorais satélites. A forma málica esteve presente somente em quatro casos. Em nenhum dos casos estudados encontramos cirrose do tipo Laennec.

O exame histológico destes casos mostrou uma arquitetura tecidual na maioria das vezes multilobular, ao lado de uma mesenquimatose impressionante. Notava-se ainda hipertrofia celular e hiperatividade regeneradora bastante acentuada. Não encontramos, em nenhum dos casos, degeneração gordurosa do fígado.

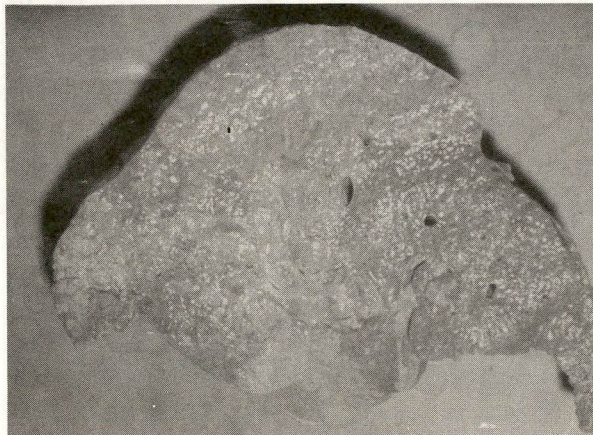
Analisando estes achados, sem poder tirar conclusões, porém apenas sugerindo, como programa, roteiro para trabalho, aventamos a hipótese de ser a cirrose quando associada ao câncer hepático, de um tipo diferente das demais cirroses — uma cirrose condicionada, decorrente da própria neoplasia primária do fígado.



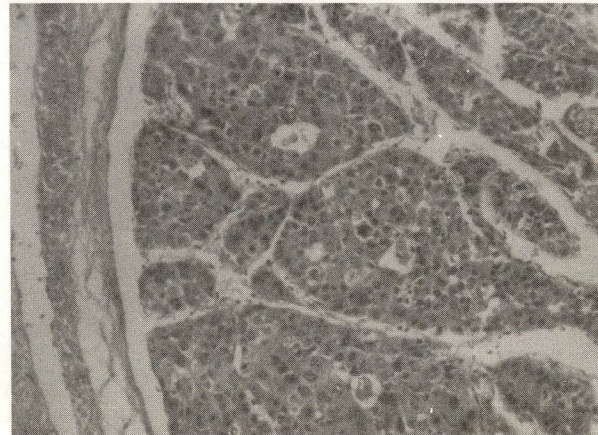
**Figura 1** – Hepatoma multifocal. Parênquima hepático cinza-pardacento.



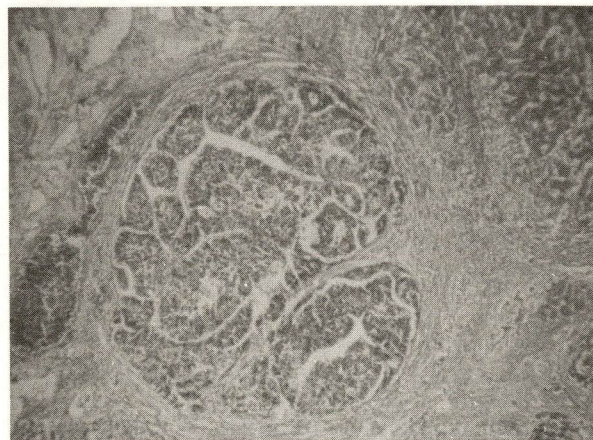
**Figura 2** – Hepatoma multifocal. Presença de pequenas massas tumorais satélites.



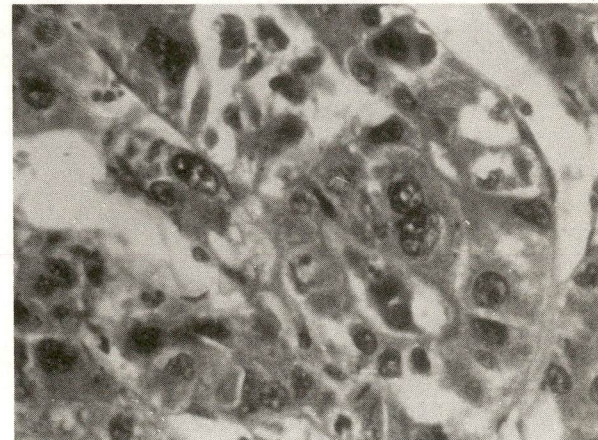
**Figura 3** – Hepatoma em fígado cirrótico.



**Micro 1** – Carcinoma primitivo do fígado. Estrutura histológica do tumor.



**Micro 2** – Hepatoma. Nódulo tumoral em meio a fibrose intersticial.



**Micro 3** – Hepatoma. Detalhe das células tumorais.

**REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. EPPINGER, H. — *Enfermedades del Hígado*. Editorial Labor, S.A. Argentina, 1940.
2. PELLERANO & LEDE — *Curso de Anatomía y Fisiología Patológicas*. Tomo 11. Librería y Editorial "El Ateneo", 1941.
3. HANOT ET GILBERT — *Études sur les Maladies du Foie*. Libraires de la Faculté de Médecine, Paris, 1888.
4. GILBERT, A. — *Contribution á l'étude du cancer primitif du foie. Du cancer massif du foie*. Th. doct. Paris, 1886.
5. ASCHOFF, L. — *Tratado de Anatomía Patológica*. Tradução da sétima edição alemã, tomo 11. Editorial Labor, 1934.
6. CORNIL & GAZALIS — *Citado por Lichtman*.
7. LICHTMAN, S.S. — *Diseases of the Liver, Gallbladder and Bile Ducts*. Second Edition, Lea & Febiger. Philadelphia, 1949.
8. YAMAGIWA — *Citado por Jiménez Diaz*.
9. JIMÉNEZ DIAZ — *Lecciones de Patología Médica*. Tomo VI. Editorial Científico-Médica. Madrid-Barcelona, 1948.
10. WEINBREN, K. — *Systemic Pathology*. Second edition, Churchill Livingstone, Volume 3, Edinburgh-Londres, 1978.
11. WARVI, W.N. — *Primary Neoplasma of the Liver*. Arch, Pathology, 1944.
12. EGGEL — *Citado por Karsner e por Lichtman*.
13. KARSNER, H.T. — *Human Pathology*. Seventh Edition, Lippincott Company, 1949.
14. EWING, J. — *Neoplastic Diseases*. Fourth Edition, Saunders Company, 1941.
15. SMITH, K.J. — *Lab. and Clin. Med.*, 18:915, 1933.
16. GREEN, J.M. — *Intern. Abstract. Surg.*, 69:231, 1939.
17. SCHMIDT — *Citado por Lichtman*.
18. STRONG, G.F. AND PITTS, H.G. — *Arch. Pathology*, 46:105, 1930.
19. HUMBERTO DE MENEZES — *Carcinoma primitivo do fígado*. Rev. Brasileira de Medicina, Vol. IV, 509, 1947.
20. PAULO TIBIRIÇA E LOURIVAL SANTOS — *Carcinoma primário do fígado*. Separata dos Anais da Faculdade de Medicina de São Paulo, 1932.
21. BOYD, W. — *A text-book of Pathology*. Eighth edition, 1970.
22. PIRIE, J.H. — *M.J. South Africa*. 17:87, 1921.
23. ANTHONY, P.P. — *Em Pathology of Liver*. Churchill Livingstone, Ediburgh, Londres e New York, 1979.
24. ANTHONY PETER, P. — *Recent Advances in Pathology*, 1978.
25. ROBBINS — *Patologia Estrutural e Funcional*. Interamericana, 1975.
26. HIGGINSON, J. — *The epidemiology of primary carcinoma of the liver*. In Tumours of the Liver, Springer, Berlin, 1970.
27. MUIR'S — *Textbook of Pathology*. Ninth Edition, 1974.
28. HANS POPPER AND FENTON SCHAFFNER — *Progress in Liver Diseases*. Volume VI, 1979.
29. QUENÚN, C. E. RICHIR, C.I. — *Répartition Géographique du Cancer Primive du Foie en Afrique Noire*. Jornadas Francesas de Gastroenterologia, Paris, 1963.
30. DELARUE, J. et FRÜHLING L. — *Cancer Primitif fu Foie et des Voies Biliares*. Masson & Cia., 1958.