

TRANSFORMAÇÃO DE ADENOMA HEPÁTICO EM CARCINOMA HEPATOCELULAR EM PACIENTES COM USO PROLONGADO DE CONTRACEPTIVO ORAL

Paulo Herman, Marcel Autran Cesar Machado, Paula Volpe, Vincenzo Pugliese, Maria Regina Vianna, Telesforo Bacchella Marcel Cerqueira Cesar Machado e Henrique W. Pinotti

RHCFAP/2615

HERMAN, P. e col. – Transformação de adenoma hepático em carcinoma hepatocelular em pacientes com uso prolongado de contraceptivo oral. Rev. Hosp. Clín. Fac. Med. S. Paulo 49 (1): 31-34, 1994.

RESUMO: Os adenomas hepáticos são tumores benignos raros, cuja incidência vem aumentando desde a introdução dos contraceptivos orais. Estes tumores geralmente ocorrem em mulheres em idade fértil com história de utilização de anticoncepcionais orais.

O tratamento destas lesões permaneceu controverso durante muito tempo. O fato de que a hemorragia é uma complicação freqüente (15 a 33%), podendo levar a choque e óbito e a menor mortalidade das ressecções hepáticas, graças ao avanço tecnológico, fazem da ressecção cirúrgica a conduta de escolha no tratamento do adenoma hepático. Alguns autores acreditam que os adenomas hepáticos são lesões potencialmente malignas, com raros casos de transformação em carcinoma hepatocelular descritos na literatura.

O objetivo deste trabalho é relatar a experiência do nosso grupo tendo em vista a raridade e o pequeno número de observações relativas à associação entre o adenoma hepático e o carcinoma hepatocelular. Os autores apresentam dois casos de pacientes jovens, sexo feminino, com história de uso prolongado de contraceptivo oral cuja avaliação laboratorial demonstrou em ambos os casos aumento de fosfatase alcalina e γ GT sendo o restante dos exames laboratoriais normais. A sorologia para hepatite B e C era negativa. As pacientes foram submetidas a ressecção cirúrgica com hipótese diagnóstica de adenoma hepático na Disciplina de Cirurgia do aparelho Digestivo do Hospital das Clínicas – FMUSP. A análise dos espécimes ressecados revelou a presença de áreas focais de carcinoma hepatocelular entremeando o adenoma de células hepáticas num parênquima hepático sem sinais de hepatopatia. Esse nosso achado vem reforçar a teoria de que o adenoma hepático pode, em alguns casos, apresentar transformação maligna.

DESCRIPTORIOS: Tumor hepático. Adenoma hepático. Carcinoma hepatocelular. Contraceptivo oral.

Os adenomas hepáticos são tumores benignos raros, cuja incidência vem aumentando desde a introdução dos contraceptivos orais. Estes tumores geralmente ocorrem em mulheres em idade fértil com história de utilização de anticoncepcionais orais.

O tratamento destas lesões permaneceu controverso durante muito tempo. O reconhecimento de que a hemorragia intra-peritoneal é uma complicação freqüente (15 a 33%), podendo levar a choque e óbito e a menor mortalidade das ressecções hepáticas, graças ao avanço tecnológico, fizeram da ressecção cirúrgica a conduta de escolha no tratamento do adenoma hepático. De acordo com alguns autores, acredita-se que os adenomas hepáticos sejam lesões potencialmente malignas, com alguns casos de transformação em carcinoma hepatocelular descritos na li-

teratura, o que reforça a conduta cirúrgica nestas situações.

O objetivo deste trabalho é relatar a experiência do nosso grupo com respeito à associação entre o adenoma hepático e o carcinoma hepatocelular, dado o pequeno número de publicações relativas a esta situação.

RELATO DE CASOS

Caso 1

Paciente de 30 anos, sexo feminino com história de de oito dias de dor contínua em hipocôndrio direito de fraca intensidade, sem irradiação. Há trinta dias foi submetida a cesariana. Refere ter notado após o parto a presença de

tumoração em região epigástrica. Refere fazer uso de contraceptivo oral há 15 anos. O exame do abdome revela massa de consistência firme, móvel e dolorosa à palpação em região de hipocôndrio direito medindo 12x8 cm. Os exames laboratoriais revelaram: hemoglobina de 10,3 g/dL, TGO de 10 U/L, TGP de 11 U/L, γ GT de 87 U/L, fosfatase alcalina de 426 U/L, bilirrubina total de 2,3 mg/dL, bilirrubina direta de 0,7 mg/dL.

A ultra-sonografia de abdome revelou presença de nódulo hiperecogênico compatível com hemangioma no lobo direito do fígado, massa heterogênea de 11x9 cm ocupando o lobo esquerdo, cisto na cauda pancreática (1,5 cm de diâmetro) e presença de circulação colateral junto ao hilo esplênico. A tomografia computadorizada mostrou tumoração em lobo esquerdo de fígado com áreas hipotenuantes no seu interior (Fig. 1).

Trabalho realizado na Disciplina de Cirurgia do Aparelho Digestivo do Departamento de Gastroenterologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

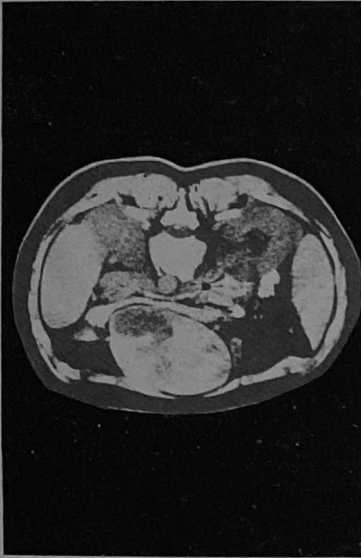


Fig. 1 - Tomografia computadorizada de abdome: observa-se massa sólida ocupando o lobo esquerdo do fígado com áreas hipotenuantes no seu interior.

A arteriografia seletiva do tronco celíaco revelou alterações da circulação do lobo esquerdo do fígado sugestivas de adenoma hepático (Fig. 2).

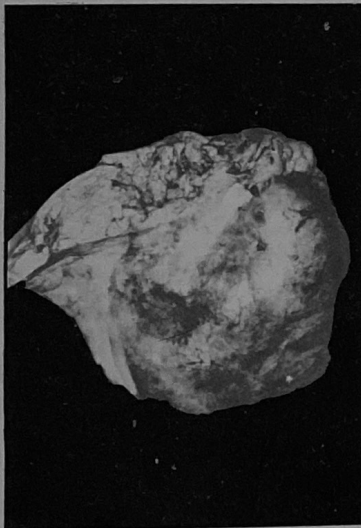


Fig. 2 - Arteriografia seletiva do tronco celíaco: observam-se alterações da circulação do lobo esquerdo do fígado sugestivas de adenoma hepático.

À laparotomia encontraram-se nódulo de 10 cm de diâmetro, no lobo esquerdo do fígado, de cor castanho-avermelhada (Fig. 3) hemangioma de 2,5 cm de diâmetro no segmento VIII; aneurisma de artéria esplênica de 2 cm de diâmetro em cauda de pâncreas; dilatação da artéria hepática

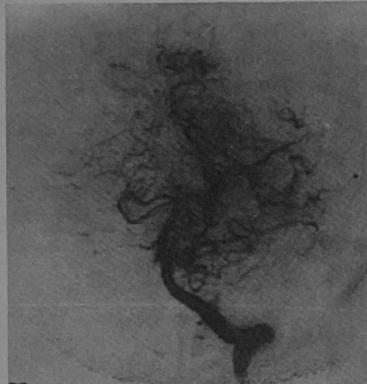


Fig. 3 - Produto de hepatectomia esquerda: observa-se nódulo de 10 cm de diâmetro.

e aneurisma de artéria ilíaca direita. Realizada ressecção do lobo esquerdo do fígado, pancreatectomia corpo-caudal e esplenectomia. O exame histológico revelou adenoma de células hepáticas com áreas de carcinoma hepatocelular, num fígado de parênquima normal (Fig 4).

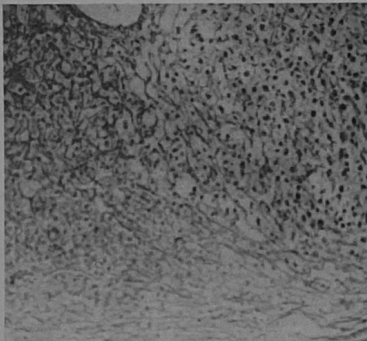


Fig. 4 - Aspecto histológico da zona de transição adenoma e carcinoma hepatocelular. (Reticulina 40 x)

Paciente evoluiu sem intercorrências, recebendo alta no 15º dia pós-operatório.

Caso 2

Paciente 37 anos, sexo feminino com quadro de dor súbita em hipocôndrio esquerdo. A dor permaneceu por aproximadamente 10 dias, de forma contínua com piora em decúbito lateral esquerdo. Refere emagrecimento de 15 kg no período de um ano. Refere uso de anticoncepcional oral por 20 anos e etilismo social. Ao exame físico apresentava-se descorada, com fígado palpável a 2 cm do rebordo costal direito, de consistência normal, indolor. Os exames laboratoriais revelavam: hemoglobina de 13,7 g/dL, TGO de 8 U/L, TGP de 8 U/L,

γGT de 87 U/L, fosfatase alcalina de 849 U/L, bilirrubina total de 0,9 mg/dL, albumina de 4,6 g/dL e tempo de protrombina de 98%. Sorologia para hepatite B e C negativas.

A ultra-sonografia de abdome revelou várias áreas hipocogênicas, heterogêneas, de limites mal definidos, nos segmentos II, III e IV do fígado. A tomografia computadorizada de abdome mostrou múltiplos nódulos, esparsos pelo parênquima hepático, sendo o maior com 4,5 cm de diâmetro e com características de atenuação diferente dos demais nódulos (Fig. 5).

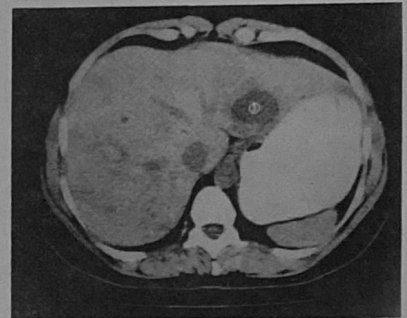


Fig. 5 - Tomografia computadorizada de abdome: observa-se nódulo de 4,5 cm de diâmetro hipotenuante localizado em lobo esquerdo do fígado (seta).

A ressonância magnética mostrou imagem de contornos irregulares, arredonda, com cerca de 4,0 cm de diâmetro, no lobo esquerdo do fígado com sinais sugestivos de hemorragia. No lobo direito, observaram-se três outras imagens de características distintas da anterior e sugestivas de hemangioma (Fig. 6).

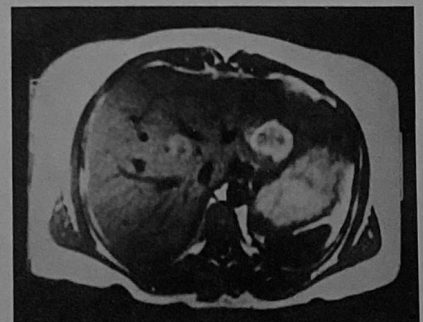


Fig. 6 - Ressonância magnética: Imagem de contornos irregulares medindo 4,0 cm de diâmetro no lobo esquerdo do fígado caracterizado em T1. Observa-se outra formação em lobo direito caracterizado por discreto hiperssinal em T1 sugestivo de hemangioma.

A cintilografia com DISIDA mostrou área focal de hipoconcentração em porção superior de lobo esquerdo.

A laparotomia, observou-se em superfície anterior do lobo esquerdo (segmento IV) área de 4,5 cm de diâmetro de aspecto compatível com hemangioma, lesão cística e outra lesão esbranquiçada, amolecida, nodular em segmento lateral esquerdo. Realizada biópsia de congelação do nódulo em segmento lateral esquerdo do fígado com diagnóstico de tumor benigno. Optou-se pela segmentectomia lateral esquerda do fígado. O exame histológico revelou adenoma de células hepáticas com áreas focais de carcinoma hepatocelular num parênquima hepático sem alterações (Fig. 7).

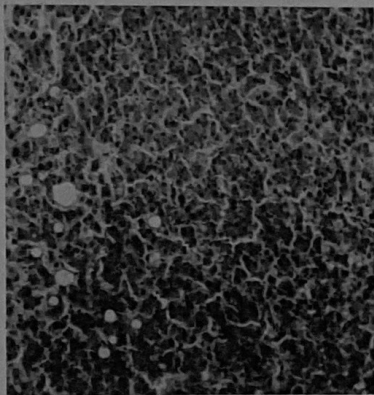


Fig. 7 - Aspecto histológico do foco de carcinoma hepatocelular presente no interior do adenoma hepático (HE 40x).

A paciente evoluiu sem intercorrências, recebendo alta hospitalar no 12º pós-operatório.

DISCUSSÃO

Os adenomas hepáticos são tumores benignos raros, cuja incidência vem aumentando desde a introdução dos contraceptivos orais. Desde o primeiro relato feito por Baum² relacionando o adenoma hepático com uso de contraceptivo oral, vários relatos semelhantes têm sido publicados. Ocorrem quase que exclusivamente em mulheres com mais de 30 anos com história de uso de contraceptivo oral por período superior a 5 anos. A maioria dos adenomas hepáticos ocorre em fígados sem hepatopatia e alguns regredem após interrupção do uso de contraceptivo oral³. Sabe-se porém que os tumores podem recidivar com a reintrodução do anticoncepcional^{17, 23}. Alguns autores acreditam que o risco de desenvolver adenoma hepático é proporcional ao

tempo de uso do contraceptivo oral²³. As duas pacientes aqui relatadas, apresentava, mais de 30 anos de idade no momento do diagnóstico e haviam feito uso de contraceptivos por períodos de 15 e 20 anos, respectivamente. O exame histológico das peças cirúrgicas revelou que o restante do parênquima hepático era normal.

A relação causal entre o contraceptivo oral e adenoma hepático está estabelecida; no entanto, relação etiológica similar entre a droga e o carcinoma hepatocelular é incerta. Desde a década de 70, surgiram vários relatos de carcinoma hepatocelular em mulheres fazendo uso de contraceptivo oral⁷. Apesar destes relatos e dos dados epidemiológicos que sugerem relação direta entre o uso dos anticoncepcionais e desenvolvimento de adenoma hepático, a literatura não é unânime em aceitar o papel destas drogas na gênese do carcinoma hepatocelular^{1, 4, 8, 10, 14, 19}. Além disso, se o adenoma hepático pode transformar-se em carcinoma hepatocelular é uma questão ainda não resolvida. Estudos do carcinoma hepatocelular em mulheres jovens, fazendo uso de contraceptivo oral, e outros dados epidemiológicos sugerem possível relação causal^{5, 6, 11}. Casos de transformação maligna do adenoma hepático têm sido relatados na literatura^{9, 13, 22}.

As taxas de mortalidade em pacientes com carcinoma hepatocelular não aumentaram na maioria dos países industrializados com a introdução do contraceptivo oral⁵, porém dados epidemiológicos indicam que o risco de desenvolvimento deste tumor aumenta com uso de contraceptivo oral^{6, 19} sobretudo em mulheres com uso deste por período superior a 8 anos¹⁸. La Vecchia em estudo de caso-controle, mostrou que a paridade também constitui fator de risco para o desenvolvimento de carcinoma hepático e este risco permanece com o tempo¹⁵. Os dois casos aqui descritos apresentavam gestações prévias.

Na literatura existem poucos casos bem documentados descrevendo transformação de adenoma hepático em carcinoma hepatocelular pelo uso de contraceptivo oral^{9, 10, 13, 22}. A maioria destes trabalhos relatam adenoma e carcinoma ocorrendo simultaneamente na mesma lesão, supondo degeneração maligna do adenoma hepático. Gyorffy e col.¹⁰ concluíram que os adenomas hepáticos induzidos pelo uso de contraceptivos orais são

potencialmente pré-malignos. Embora muitos autores concordem com esta idéia, o mecanismo pelo qual ocorre transformação maligna do adenoma hepático permanece sem explicação.

Tao e col.²¹ propuseram um mecanismo de transformação do adenoma hepático em carcinoma hepatocelular associado ao uso de contraceptivo oral (Fig. 1), com processo somente reversível no primeiro passo, com a retirada do agente externo. Uma vez mantido o uso da droga, formar-se-iam alterações celulares no adenoma, tornando o processo irreversível mesmo com a suspensão desta.

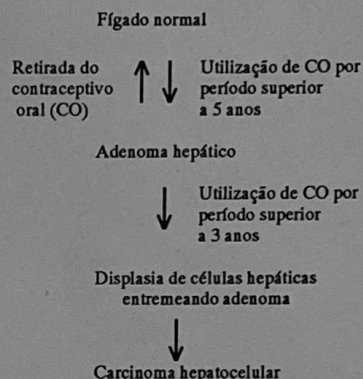


Gráfico 1 - Mecanismo de degeneração de adenoma de células hepáticas em carcinoma hepatocelular segundo Tao²³.

O mecanismo acima poderia explicar porque nem todos os adenomas hepáticos associados ao contraceptivo oral apresentam degeneração maligna, podendo inclusive regredir após a retirada deste. Por outro lado, pode-se também entender que em casos de displasias ou degeneração maligna focais à suspensão da droga pode levar a regressão do adenoma mantendo-se o foco maligno que pode continuar a crescer. Pode-se utilizar este mesmo raciocínio nos relatos de caso de Gordon⁹ e Tesluk²². No primeiro, o adenoma hepático confirmado por biópsia regrediu dois anos após interrupção do contraceptivo oral mas cinco anos depois encontrou-se um carcinoma hepatocelular na mesma área. O outro caso, também confirmado por biópsia, teve diminuição importante de tamanho (16 cm para 5 cm) mas três anos após, diagnosticou-se carcinoma hepatocelular entremeando o adenoma. Nestes dois trabalhos, os adenomas hepáticos regrediram com a retirada do contraceptivo oral mas focos ou áreas de displasia dentro do tumor persistiram

e progrediram. Isto pode acontecer pois a displasia é uma alteração irreversível e pode progredir para malignização. Além disto, a não interrupção do uso do contraceptivo oral pode acelerar o processo de transformação maligna²¹.

Atualmente, existem evidências de que contraceptivos orais que contêm estrógeno e progesterona, induzam à ocorrência de tumores hepáticos benignos e provavelmente também dos tumores malignos. Estudos experimentais também forneceram indicações de que o estrógeno exógeno exerce papel no desenvolvimento tu-

moral. De modo análogo, o uso de esteróides anabolizantes pode induzir a formação de lesões hepáticas benignas e até malignas^{12, 20}. O mecanismo exato destes eventos ainda não está bem estabelecido.

Acredita-se que isto ocorra através de duas maneiras: ação farmacológica inespecífica e ação mediada por receptores hormonais.

Lesões benignas associadas ao uso de contraceptivo oral, como o adenoma hepático, foram estudadas por alguns autores que verificaram elevada concentração de receptores de estrógeno no tumor. Isto sugere a possibili-

dade de este desenvolvimento ser mediado por receptores hormonais¹⁶.

Além da possibilidade de degeneração maligna, os adenomas podem apresentar hemorragia numa frequência de 15 a 33%, levando a uma mortalidade de cerca de 6%. Por este motivo, acreditamos que todos os adenomas de células hepáticas devem ser ressecados, uma vez que os riscos da ressecção hepática vem decrescendo com o aperfeiçoamento da técnica cirúrgica e com o avanço tecnológico.

SUMMARY

RHC/FAP/2615

HERMAN, P. et al. – Liver cell adenoma and hepatocellular carcinoma. *Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. S. Paulo* 49(1): 31-34, 1994.

Liver cell adenomas were relatively rare until the use of oral contraceptives. Most of these tumors have occurred in otherwise healthy young

women who have been exposed to oral contraceptives.

The treatment of this condition remained controversial for a long time. However, bleeding is still a frequent complication and can lead to a significant mortality rate. The better surgical results in hepatic resection, due to technological advances, has contributed to the indication of surgical mana-

gement as therapeutic option in hepatic cell adenoma.

Some authors believe that liver cell adenomas were potentially premalignant and could degenerate into hepatocellular carcinoma but there is very few well documented reports of this transformation.

We report our experience in the management of liver cell adenoma

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ADAMI, H.O.; PERSSON, I.; HOOVER, R.; SCHAIRER, C. & BERGKVIST, L. – Risk of cancer in women receiving hormone replacement therapy. *Int. J. Cancer* 44:833-9, 1989.
- BAUM, J.K.; HOLTZ, F. & BOOKSTEIN, J.J. – Possible association between hepatomas and oral contraceptives. *Lancet* 2:926-9, 1973.
- EDMONSON, H.A.; REYNOLDS, T.B.; HENDERSON, B. & BENTON, B. – Regression of liver cell adenomas associated with oral contraceptives. *Ann. Intern. Med.* 86:180-2, 1977.
- FERRARA, B.E. & RUTLAND, E.D. – Liver tumor in long-term user of oral contraceptive. *Postgrad. Med.* 84:107-9, 1988.
- FORMAN, D.; DOLL, R. & PETO, R. – Trends in mortality from carcinoma of the liver and the use of oral contraceptives. *Brit. J. Cancer* 48:349-54, 1983.
- FORMAN, D.; VINCENT, T.J.; & DOLL, R. – Cancer of the liver and the use of oral contraceptives. *Brit. Med. J.* 292:1357-61, 1986.
- GALA, K.V. & GRIFFIN, T.W. – Hepatomas in young women on oral contraceptives: Report of two cases and review of literature. *J. Surg. Oncol.* 22:11-4, 1983.
- GOODMAN, Z.D. & ISHAK, K.G. – Hepatocellular carcinoma in women: Probable lack of etiologic association with oral contraceptive steroids. *Hepatology* 2:440-4, 1982.
- GORDON, S.C.; REDDY, K.R.; LIVINGSTONE, A.S.; JEFFERS, L.J. & SCHIFF, E.R. – Resolution of a contraceptive-steroid-induced hepatic adenoma with subsequent evolution into hepatocellular carcinoma. *Ann. Intern. Med.* 105:547-9, 1986.
- GYORFFY, E.J.; BREFELDT, J.E. & BLACK, W.C. – Transformation of hepatic cell adenoma to hepatocellular carcinoma due to oral contraceptive use. *Ann. Intern. Med.* 110:489-90, 1989.
- HENDERSON, B.E.; PRESTON-MARTIN S.; EDMONSON, H.A.; PETERS, R.L. & PIKE, M.C. – Hepatocellular carcinoma and oral contraceptives. *Brit. J. Cancer* 48:437-40, 1983.
- JOHNSON, F.L.; FEAGLER, J.R. & LERNER, K.G. – Association of androgenic-anabolic steroid therapy with development of hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2:1273-6, 1972.
- KLATSKIN, G. – Hepatic tumors: Possible relationship to use of oral contraceptives. *Gastroenterology* 73:386-94, 1977.
- LA VECCHIA, C.; NEGRI, E. & PARAZZINI, F. – Oral contraceptive and primary liver cancer. *Brit. J. Cancer* 59:460-1, 1989.
- LA VECCHIA, C.; NEGRI, E.; FRANCESCHI, S. & D'AVANZO, B. – Reproductive factors and the risk of hepatocellular carcinoma in women. *Int. J. Cancer* 52:351-4, 1992.
- NAGASUE, N.; KOHNO, H.; CHANG, Y.C.; HAYASHI, T.; UTSUMI, Y.; NAKAMURA, T. & YUKAYA, H. – Androgen and estrogen receptors in hepatocellular carcinoma and the surrounding liver in women. *Cancer* 63:112-6, 1989.
- NEUBERGER, J.; NUNNERLEY, H.B.; DAVIS, M.; PORTMANN, B.; LAWS, J. W. & WILLIAMS, R. – Oral contraceptive-associated liver tumors: Occurrence of malignancy and difficulties in diagnosis. *Lancet* 1:273-6, 1980.
- NEUBERGER, J.; FORMAND, D.; DOLL, R. & WILLIAMS, R. – Oral contraceptives and hepatocellular carcinoma. *Brit. Med. J.* 292:1355-7, 1986.
- PALMER, J. R.; ROSENBERG, L.; KAUFMAN, D. W.; WARSHAUER, M.E.; STOLLEY, P. & SHAPIRO, S. – Oral contraceptive use and liver cancer. *Amer. J. Epidemiol.* 130:878-82, 1989.
- SWEENEY, E. C. & EVANS, D. J. – Hepatic lesions in patients treated with synthetic anabolic steroids. *J. Clin. Pathol.* 29:626-33, 1976.
- TAO, L.C. – Oral contraceptive-associated liver cell adenoma and hepatocellular carcinoma. *Cancer* 68:341-7, 1991.
- TESLUK, H. & LAWRIE, J. – Hepatocellular adenoma: Its transformation to carcinoma in a user of oral contraceptives. *Arch. Pat. Lab. Med.* 105:296-9, 1981.
- VANA, J. & MURPHY, J.P. – Primary malignant liver tumors: Association with oral contraceptives. *N.Y. St. J. Med.* 79:321-5, 1979.

Recebido para publicação em 15/9/93.