

Departamento de Anatomia Patológica
Diretor: Prof. Dr. Altino A. A. Antunes

TUMORES PRIMÁRIOS DO FÍGADO (PRIMARY TUMORS OF THE LIVER)

Altino A. A. Antunes

Euclýdes Onofre Martins
Assistente

8 estampas (18 figuras)

São raros, no homem, os tumores primitivos do fígado, apresentando-se mais vezes os tumores metastáticos. As estatísticas referem-se, porém, quase exclusivamente, aos tumores malignos, especialmente carcinomas, silenciando ou quase sobre os tumores benignos.

Nos animais, segundo JOEST, os cânceres primitivos são mais freqüentes que os secundários e JACKSON diz estarem os tumores primários do fígado, nos mamíferos, colocados “entre os mais freqüentes neoplasmas epiteliais internos”.

Se percorrermos as estatísticas dos vários autores que se ocuparam do assunto, vamos encontrar números nem sempre concordes, pois, nisso também interfere o conceito para classificação.

TRIZZINO cita os dados de MANU que responsabiliza o carcinoma hepático por 0,05% das mortes; de GOLDZIEHER e von BOKAY que, em 60.000 necropsias, encontraram 18 casos ou seja 0,03%; de LICHTENSTERN, com 0,06%; de REDAELLI, com 0,03%; de CELLINI, com 2%, atribuindo ao fígado o oitavo lugar para localização de tumores e finalmente os da Sociedade Alemã para Estudo do Câncer que, em 97.819 necropsias feitas no biênio 1928-1929, fixou a média de 1 — 2%.

RIBBERT considera muito raros os cânceres primários do fígado e, em apoio dessa opinião, cita von HANSEMANN que, em 258 cânceres hepáticos, encontrou 6 ou, usando de maior rigor, 4 que eram primários. EPPINGER cita McNEE que no Hospital Guy, em 18.500 necropsias, encontrou 24 cânceres primitivos do fígado (0,13%), avaliando em 1:20 a 1:40 a relação entre cânceres primitivos e secundários do órgão. No Hospital John Hopkins, em 3.700 necropsias, foram encontrados 3 tumores primitivos ou seja 0,081%.

Esses números se referem ao homem e neles figuram apenas os cânceres, nada informando sobre os demais tumores.

As estatísticas veterinárias apresentam os seguintes dados de incidência: FELDMANN, em trabalho publicado em 1928, reuniu números de vários autores: de STICKER, onde, em 1206 carcinomas

primários de animais, o fígado figura com 35 (2,9%) tumores, sendo 3 em cavalos, 4 em bovinos, 5 em carneiros, 20 em cães, 2 em gatos e 1 em porco; de FADYEAN, com 63 casos de tumores, dos quais 6 hepáticos, sendo 3 em cães, 2 em carneiros e 1 em vaca; de HODGSON, com 1 caso em carneiro cujas vísceras não foram examinadas; de MURRAY, com 7 casos que rotulou de “adenomas malignos” do fígado, em um total de 24 tumores malignos e ainda mais 1 caso de “carcinoma de células colunares” no fígado de um cão, em um total de 49 casos de tumores múltiplos em cães; de ROSS, com um caso em cão; de COHRS, apresentando vários casos de tumores múltiplos em cães, havendo participação hepática e um caso em gato, associado a cistoadenoma dos dutos biliares; de FOX, com um adenoma simples do fígado de uma marmota; SIEDAM-GROTZKY, com um caso em galinha, dando metástases intestinais; de JOEST e ERNESTI, com 2 casos em uma série de 20 cânceres de aves, sendo um disseminado por todo o órgão; de TROTTER, com 119 casos de carcinoma em bovinos provindos do norte e nordeste da Irlanda, num total de 39.704, abatidos em Glasgow.

FOLGER cita os casos: MARKUS — 1 cistadenoma de dutos biliares em cavalo e outro em porco, associado a cistos renais; WÄTZOLD, 1 adenoma hepatocelular em bovino; WYSSMANN, um adenoma hepatocelular em vaca e um adenoma amarelo, também em vaca; KELLER, 1 adenoma em vaca; SQUADRINI, 1 cistadenoma múltiplo em vaca; JOEST, um adenocistoma das vias biliares em novilha; DIETRICH, um adenoma em veado; HOBAY, 1 adenoma em cão; WINOKUROFF, cistadenomas múltiplos de um cão velho, apresentando simultaneamente um sarcoma fusocelular retroperitoneal; STEPHAN, 2 adenomas de células hepáticas em cães, sendo um cístico; VALLILLO, um adenoma em cão; PETIT e GERMAIN, adenomas em cães e gatos; PLEHN, um cistadenoma em truta; ZELLHÜBER, um tumor viloso na vesícula biliar de bovino e GOZZINI, um adenoma da vesícula biliar.

RELAÇÃO COM A CIRROSE — É assunto muito discutido a relação que existe entre a cirrose e os tumores hepáticos. EWING escreve textualmente — “A cirrose é o principal fator predisponente, ocorrendo em 85% dos hepatomas e 50% dos tumores biliares (Eggel)? TRIZZINO ressalta a coincidência observada nas estatísticas, citando, além da porcentagem de EGGEL, as de SALTYSKOW, von BOKAY, GOLDZIEHER e HERXHEIMER, dando 82% de coexistência; de YAMAGIVA, com 74-75% e a opinião de HANSER que acha poder elevar-se essa porcentagem a 90%, si se excluírem os tumores calangiocelulares.

Estudando essa relação entre cirrose e tumor, TRIZZINO divide as opiniões a respeito, em três grupos: os que acham, como GRIESINGER, RINDFLEISCH, EBERT, FABOZZI, MARCKWALD, FISCHER, WEGELIN, GOEDZICHER, GABBI, BERTELLI, KINDT, PENNATO, CONTI, etc., ser a cirrose um seguimento do câncer, resultado da ação de substâncias tóxicas do tumor e de perturbações circulatórias sanguíneas e biliares; outro grupo onde se encontram PERLS, SCHMIEDEN, ORTH, RUNTE, SIMMONDS, EGGEL, WEISS, SABOURIN, CECI e TESTI, SOKOLOFF, LUNGHETTI, HERXHEIMER, HOPPELER, BONOME, BRAZZOLA, NAZARI, REDAELLI, BLUMBERG, etc., que admitem ser a cirrose primária e o câncer secundário, citando em apóio o fato de, em muitos casos, antes de aparecer o câncer, já haver a cirrose; finalmente, o terceiro grupo, com SCHÜPPEL, KELSCH e KIENER, MEYER, DARIER, HANOT e GILBERT, ENGELHARDT, D'ALLOCO, THOREL, CESARIS DEMEL, CAMINITI, WATZOLD, VANNUCCI, em cuja opinião tanto o câncer como a cirrose estariam subordinados aos mesmos fatores causais, como a estase biliar, a precedente fase degenerativa do parenquima hepático. Assim PEPERE fala em "cirrose-cancerosa", não excluindo contudo que a cirrose possa preceder o câncer.

Em trabalho ilustrado com três casos de tumores primitivos do fígado, ainda em estadio inicial, ARESU atribui a uma leve irritação das vias biliares, a afecção neoplásica, resultado do estímulo das células hepáticas que se transformariam em células blastomatosas enquanto que o aparelho reticular estimulado daria origem à cirrose. ARESU admite, porém, duas formas de "cancro-cirrose": uma, *primitiva*, em que o tumor se origina de elementos hepáticos que crescem simultaneamente com o tecido intersticial e outra, *secundária*, pela evolução maligna de focos de hiperplasia nodosa compensadora do fígado já apresentando cirrose.

Não cremos na subordinação dos tumores hepáticos à cirrose, embora ela possa preceder o tumor e lhe favorecer o desenvolvimento. Se existisse tal subordinação, certo encontraríamos mais freqüentes os tumores hepáticos primários, o que não se verifica, sendo, ao contrário, impressionante a desproporção de incidência de ambos embora sua coexistência seja notória. De outro lado, vemos, pelo menos nos animais, o aparecimento de tumor em fígados não cirróticos ou com cirrose apenas esboçada. Em nossos casos, seis não apresentavam cirrose, em um total de nove tumores. Para se aceitar essa dependência, como interpretaríamos os tumores congênitos e na infância? Parece-nos mais justo aceitarmos o ponto de vista dos que consideram

a cirrose e câncer relacionados ao mesmo fator que provocará ou não, dependendo de condições que ignoramos, um ou outro processo ou ambos, simultânea ou consecutivamente.

HISTOGÊNESE

EWING, estudando a histogênese dos tumores hepáticos, reporta-se às verificações de von Henkelon, minuciosamente descritas por Goldzieher e von Bokay, da transição entre a hiperplasia nodular, adenoma e carcinoma, transição essa que MUIR observou em um mesmo fígado, sem distinção essencial entre as formas tumorais benignas e malignas. “Durante a transição”, diz Ewing “as células podem manter o caráter granuloso das células hepáticas, corando-se, porém, mais intensamente pelas cores básicas ou podem perder os grânulos e pigmentos, tornando-se transparentes, supostamente de caráter embrionário, descrito por Adler. A secreção biliar diminui com o aumento da anaplasia, podendo desaparecer de todo nos adenocarcinomas maciços. A hipertrofia e hiper Cromasia nucleares são constantes, aparecem células gigantes multinucleadas e freqüentes figuras de mitose e amitose. Modificações notáveis são observadas nos núcleos do tecido hepático circunvizinho, constituindo o aspecto da hiperplasia colateral. As primeiras gerações de células tumorais são habitualmente grandes, tornando-se elas mais tarde pequenas e atípicas. A conservação e neoformação de capilares é caráter notável, podendo acompanhar-se de crescimento intravascular (Porcelier), atingindo sua maior atividade no chamado pseudo-sarcoma angioblástico”.

Nesse ponto de vista se colocam também Goedziehoer, Bokay, Schüppel, Kaufmann, Polak-Dannirls, Yamagiwa, Wegelin e outros.

EWING, distingue também os carcinomas biliares originados pelas proliferação dos dutos biliares em fígados cirróticos ou não, considerando abundantemente demonstrada na literatura a gradação do adenoma ao carcinoma (von Hippel, Fischer, Herxheimer) e as modificações precancerosas relatadas por Milne Yamagiwa sob forma de angiocolite proliferante. Mas, EWING não dá a entender que considera essa a origem de todos os tumores, como acreditam NAUNYN, FISCHER, WALDEYER, WEIGERT que lhes atribuem gênese colangítica pela semelhança de suas células com as células e elementos das vias biliares, pelas formações tubulares forradas por células cilíndricas como os canalículos biliares.

Hoje admite-se, como se vê claro na descrição de EWING, a existência de uma dupla origem para êsses tumores, e RIBBERT já

escrevia: “Os contrastes entre as duas formas principais deixam-se facilmente caracterizar em seus extremos. 1 — Os carcinomas de epitélio dos dutos biliares maiores (carcinomas de dutos biliares), isto é, de todos os canais que são forrados por epitélio cilíndrico, classificam-se como cânceres de células cilíndricas, não se distinguindo em essência do dos outros órgãos. De que tais tumores aparecem em estádios muito precoces, nos dá um bom exemplo o caso de Herxheimer. É um tumor ainda muito pequeno, do tamanho apenas de uma ervilha, mostrando claramente, pelo crescimento e estrutura muito típica, ser um câncer de células cilíndricas. O pequeno carcinoma jazia no meio do tecido hepático. 2 — Além do carcinoma primário derivado dos dutos biliares, há ainda outra forma que se constroi com os elementos funcionantes, que também por isso, em senso mais restrito, pode ser denominado de câncer hepático”, tendo, de há muito, sido denominada de “adenoma maligno” (Frohmann) porque suas células não só provém das células hepáticas, mas também porque mostram estrutura funcional e, em geral, também uma função, isto é, produzem bilis”.

HERXHEIMER se filia ao conceito da dupla origem desses tumores e com êle WINTERNITZ, atribuindo grande importância ao comportamento dos capilares e do estroma que é grosseiro e abundante nos colangiocelulares e escasso nos hepatocelulares, onde assume o tipo precolagênico.

Os estudos de LEWIS e outros, citado por TRIZZINO, sobre o desenvolvimento do fígado, vêm completar e esclarecer em muito a gênese desses tumores e, principalmente, dos tumores mistos. Assim, segundo LEWIS, “o fígado se desenvolveria de um divertículo do tubo entodérmico intestinal em cuja parede haveria células que, proliferando, se disporem em cordões anastomóticos; desses cordões derivar-se-iam as trabéculas hepáticas que, em segundo tempo, se disporem para delimitar luzes que corresponderiam às primeiras vias biliares (dutos biliares de I ordem de Meyenburg) enquanto que, do divertículo donde se origina a vesícula biliar se formariam as outras vias biliares (dutos biliares de II ordem de Meyenburg). Assim se deve admitir uma dupla origem para as formações tubulares (hépatocelular e colângio celular).

ROSENBUSCH sustenta que às formações tubulares encontradas nos carcinomas hepatocelulares correspondem aos dutos de I ordem de Meyenburg, considerando haver forma mista só quando, ao lado de estrutura certamente hepatocelular, se encontrarem outros túbulos seguramente originados dos dutos de II ordem (colângio-celulares).”

METASTASES

Antigamente acreditava-se que os cânceres hepáticos não davam metástases. Hoje é assunto pacífico. Embora raras as metástases extra-hepáticas, elas se observam em vários órgãos (pâncreas, rim, intestinos, ovários, tireóides, etc.), sendo mais frequentes e mais precoces nos colangiocelulares que nos hepatocelulares.

Elas apresentam estrutura organóide, podendo mostrar secreção biliar.

CLASSIFICAÇÃO

Várias têm sido as classificações adotadas pelos diferentes autores que se ocuparam com os tumores hepáticos. Já em 1890, ZIEGLER, adotando os conceitos de Rindfleisch, Eberth e Bonome, assinala a dualidade dos adenomas e adenocarcinomas hepáticos. KAUFMANN divide os carcinomas em: I — do tipo alveolar, II — com túbulos e cordões e III — adenocarcinomas; EGGEL, diferencia carcinomas de células hepáticas e de canalículos biliares, dividindo-os em sólidos e adenomatosos; HANOT e GILBERT consideram 1 — o câncer nodular, 2 — câncer com cirrose; PEPERE e WEGELIN falam em adenocarcinomas e carcinomas alveolares; GORNIER, CATHALE, MASSON referem-se aos epitelomas alveolares, trabeculares, acinosos ou vesiculosos e atípicos; MICREMET classifica os cânceres hepáticos em adenocarcinoma hepatocelular alveolar (sólido), adenocarcinoma colângiocelular alveolar (sólido) e adenocarcinoma colangiocelular. EWING denomina de "hepatoma" todos os tumores epiteliais do fígado e, em sua classificação, os relaciona com as hiperplasia. Essa expressão parece-nos feliz, mas alguns autores a têm usado para designar os tumores hepáticos malignos, trazendo confusão. SIMMONDS estabelece gradação entre as hiperplasias e adenomas e HERXHEIMER aconselha subdivisão para os adenomas e carcinomas, adotando o critério de Simmonds.

Parece-nos possível estabelecer-se uma classificação que abranja todos os tumores primários do fígado, completando e modificando a classificação de EWING.

I — Hiperplasia simples:

- a) Regenerativa
- b) Solitária congênita
- c) Nodular, na estase e cirrose
- d) Difusa (diabetes)

II — Neoplasmas epiteliais

- a) Hepato-celulares (Hepatoma)
 - 1) Adenomas: solitários, múltiplos
 - 2) Adenocarcinomas
 - 3) Carcinomas: solitários, múltiplos, atípicos
- b) Colangiocelulares (colangiomas)
 - 1) Adenomas: sólidos, císticos
 - 2) Adenocarcinomas
 - 3) Carcinomas
- c) Tumores mistos

III — Neoplasmas não epiteliais

- a) Angioma (cavernoma)
- b) Endoteliomas (ângio-endoteliomas)
- c) Sarcomas: globocelulares, fusocelulares, polimorfo-celulares

VI — Neoplasmas de tecido estranho

- a) Hipernefroma
- b) Corioneptelioma
- c) Teratomas
- d) Tumores mistos.

ADENOMAS DE CÉLULAS HEPÁTICAS

Os adenomas hepáticos, como vemos da classificação, podem ser hépato ou colangiocelulares, únicos ou múltiplos, sólidos ou císticos, variando, pois, seu aspecto macro e microscópico nos diferentes casos.

O adenoma de células hepáticas, adenoma de Rokitansky, aparece em todos os animais domésticos, principalmente em cães e bovinos, embora não muito frequentemente. São em geral solitários, nodulares, rodeados por uma pseudo-cápsula, de tamanho variando desde o de uma noz até o da cabeça de homem adulto. Localizam-se ora próximos da superfície, abaulando a cápsula de Glisson, ora profundamente (fig. 1 e 2), comprimindo o parênquima vizinho. Sua consistência é, em geral, mais mole que a do tecido hepático e sua superfície, quase sempre lisa, pode mostrar sulcos e depressões. A superfície de corte, de côr pardacenta em regra, pode ostentar uma coloração amarela (*adenoma flavum*) ou verde (*adenoma viride*), conforme o teor em bilis. Vê-se aí uma estrutura acinosa desordenada, salpicada não raro de zonas esbranquiçadas ou amareladas ou negras, correspondendo a áreas de necrose, degeneração gordurosa ou hemor-

rágias. Não é de estranhar a presença de zonas calcificadas. Histo-lógicamente, o tumor se apresenta constituído de células com caracteres das células hepáticas, porém, maiores, ordenadas em traves irregularmente dispostas, sem reproduzir a estrutura lobular normal, formando, pela separação por septos conjuntivos mais ou menos espessos, amontoados irregulares, simulando lóbulos de tamanhos variáveis sem veia central, porém com os capilares entre as traves. Não se vêem ductos biliares, embora, em alguns casos, haja formações tubulares que tornam difícil seu diagnóstico diferencial relativamente às formas mistas. Nas células tumorais encontramos gordura de teor variável, até riqueza que poderia simular lipoma.

JOEST cita FRANKEL que encontrou em adenomas de ovelhas e bovinos, "focos celulares especiais constituídos de eritroblastos, megocariocitos e células hematogênicas primitivas (hemogônias), que se assemelham grandemente aos focos hematogênicos encontrados no fígado embrionário (*adenoma hepatocelular haemoplasticum*)".

É delicado o diagnóstico diferencial entre as hiperplasias nodulares e adenomas verdadeiros bem assim entre êsses e os carcinomas, pois os caracteres morfológicos não são suficientes para uma delimitação, salientando os vários autores a necessidade de se verificar se houve ou não invasão das veias, sendo êste um critério altamente valioso, pois, no adenoma não se nota êsse fato enquanto que, nos carcinomas, os vasos são penetrados.

OBSERVAÇÃO

Recebemos de frigoríficos de São Paulo fragmentos de fígado de bovino, apresentando tumores e entre êsses, os que receberam n.º 998 e 1.004 no registro do Departamento de Anatomia Patológica foram classificados como adenomas hepatocelulares.

O n.º 998 (fig. 1) mostrava tumor volumoso, medindo 10x12 cms., revestido por espessa pseudo-cápsula conjuntiva fibrosa. A superfície de corte apresentou-se irregular, de côr amarelo-acinzentada, deixando perceber septos conjuntivos, separando porções do tumor e conferindo ao todo um aspecto alveolar grosseiro. Em algumas áreas, da parte central, notavam-se cavidades cheias de uma substância gelatinosa e em outras, pontos escuros como de hemorragia.

O n.º 1004 (fig. 2) era um tumor localizado junto do bordo ventral do fígado, medindo 14 cms. de diâmetro e mostrando forma esférica, estando separado do parênquima normal por delicada pseudo-cápsula conjuntiva. A superfície de corte, de côr amarelo-acinzentada

da clara, mostra o mesmo aspecto do precedente, porém, menos irregular, vendo-se em sua parte central uma área fibrosa ricamente vascularizada. Há zonas de necrose e pontilhado hemorrágico.

De ambos os tumores foram retirados fragmentos para exame após cortes em congelação e inclusão em parafina e coloração pela hematoxilina-eosina, Van Gieson, Sudan IV e Perdrau para retículo.

N.º 998 — O exame histológico mostrou tumor constituído de células morfológicamente semelhantes às hepáticas, porém, em geral menores com núcleos grandes escuros ou claros, com dois nucléolos bem nítidos. Os núcleos apresentam certo polimorfismo, sendo de tamanhos diferentes e variando também na forma que ora é esférica, ora oval ou fusiforme grosso. As células se dispõem em traves irregulares de tamanho diferentes, havendo-as em blocos ou, às vezes, insulados em pequenos amontoados de poucos elementos. Em alguns pontos, notam-se esbôços tubulares com luz mal formada. Vêm-se traves conjuntivas de espessura variável, separando blocos celulares, dando, em certas áreas, aspecto alveolar ao tumor que está envolvido por uma pseudo-cápsula fibrosa espessa. Encontram-se hemorragias e extensas áreas de necrose, não se observando o arranjo lobular normal do fígado nem ductos biliares (fig. 3 e 4).

No parênquima hepático, observam-se sinais de compressão, dissociação das traves, edema e hemorragia, por vezes, mas, não se evidenciou cirrose.

N.º 1004 — O quadro histológico deste tumor se superpõe ao anterior, havendo a mais formações cavitárias que também se encontram no parênquima não tumoral, revestidas por uma camada de células cúbicas baixas ou achatadas e por vezes destacadas e parcialmente soltas na luz, parecendo tratar-se de cistos congênitos.

O fígado mostra, na parte não tumoral, cirrose do tipo porta, porém, não muito acentuada (fig. 5).

A coloração pelo Sudan IV revelou a presença de gordura em ambos os tumores, mais no último, e também no parênquima hepático não tumoral.

ADENOMA DOS DUTOS BILIARES

Os adenomas de dutos biliares (colangiocelulares) aparecem em todos os animais, particularmente no cão, como tumores solitários ou múltiplos; sólidos ou císticos, de tamanho variando do de uma ervilha ao da cabeça de criança, sendo mais freqüentes os tamanhos médios, podendo mostrar uma pseudo-cápsula que os separa do parênquima vizinho. A superfície de corte se mostra sêca, de côr branco-amarelada ou amarela, consistência dura ou elástica — adenoma

sólido, podendo, porém, mostrar cavidades maiores ou menores irregulares, apresentando o todo uma imagem esponjosa — adenoma cístico.

Histologicamente, o tumor é constituído por tubos glandulares, semelhantes aos dutos biliares, revestidos por epitélio cúbico ou cilíndrico monoestratificado, podendo, em algumas áreas se apresentar com mais de uma camada — adenoma sólido. Nos cistoadenomas, há formação de cavidades dilatadas, separadas por septos conjuntivos delgados, revestidos por epitélio achatado, podendo, pela compressão, romper-se a parede e haver comunicação entre duas ou mais cavidades. Às vezes, notamos proliferação do septo conjuntivo que penetra na luz das cavidades, revestido pelo epitélio, lembrando a imagem do fibroadenoma intracanalicular.

JOEST assinala, chamando a atenção para o diagnóstico diferencial, o fato de, nas cirroses, se encontrar, muitas vezes, proliferação de dutos biliares metidas no conjuntivo espessado, podendo simular um adenoma, porém, tal proliferação não é circunscrita e sim difusa. “Se dessas proliferações dos dutos biliares”, diz JOEST “podem provir verdadeiros adenomas dos dutos biliares, é muito duvidoso. Em regra, a ausência observada de modificações cirróticas e semelhantes, nos fígados atacados de verdadeiros adenomas biliares, fala contra esse conceito”.

OBSERVAÇÃO

Não observamos, no material que pudemos obter, até agora, o adenoma colangiocelular típico, mas, encontramos dois casos em cães, os de registro n.º 6 e n.º 1.021, que classificamos de cistoadenoma congênito de dutos biliares, adotando o critério de JOEST ao referir-se, quando estuda os citos congênitos do fígado, aos conglomerados císticos: “Como, em relação aos últimos, não se trata apenas de uma simples alteração de desenvolvimento dos canais biliares, mas, deve-se considerar também como existindo ao mesmo tempo uma proliferação local, os conglomerados de cistos são habitualmente considerados tumores, sendo designados como “adnocistomas” ou “cistomas” dos canais biliares”.

O de registro n.º 6 apresenta uma particularidade curiosa — é parcialmente um cistoma e parcialmente um cistodenocarcinoma, podendo-se ver (fig 6 e 7) a transição entre ambos os tumores, dando-nos a impressão de o carcinoma se originar da malformação cística adenomatosa.

Na parte não cancerizada, encontramos porções de câncer, (fig. 7) fazendo contraste com ela. Aqui, as cavidades, por vezes rotas e confluentes, estão revestidas por epitélio em geral achatado, podendo-se contudo, em certas áreas verificar que é cúbico baixo com núcleos hipercromicos colocados basalmente.

Na parte cancerizadas, vemos formações cavitárias irregulares, de tamanhos variados, dutos e, às vezes, formações sólidas em blocos ou cordões celulares com estroma conjuntivo mais ou menos desenvolvido. Nas cavidades, que freqüentemente confluem, há um revestimento epitelial de células cúbicas ou cilíndricas e, não raro proliferação epitelial sob forma papilar (fig. 9) salientando-se na luz; outras vezes, observa-se o tecido conjuntivo penetrando na luz e revestido de epitélio, formando pseudo-papilas (fig. 8 e 9). Não se nota grande anaplasia, mas, é nítido o caráter infiltrativo do tumor. O estroma é em geral bem desenvolvido e formado de tecido conjuntivo fibroso maduro. O fígado não apresentava cirrose.

No registro n.º 1.021, tratava-se do fígado de um cão apresentando cistoadenoma congênito constituído de cavidades irregulares, proliferadas (fig. 10), revestidas por epitélio achatado (fig. 11), mas, podendo-se evidenciar em algumas áreas ser êle cúbico. Na luz das cavidades que eram na maioria vasias, via-se, em algumas, sangue ainda bem conservado e em outras havia epitélio descamado de mistura com detritos celulares. O estroma conjuntivo fibroso abundante invadia freqüentemente a luz cavitária, dando imagem pseudo-papilar. Não se notava anaplasia ou tendência infiltrativa do tumor que era bem localizado.

Na porção não tumoral do fígado notava-se dissociação das traves, com imagem da hepatite serosa, mostrando-se as células em inchação turva e degeneração gordurosa, havendo sinais de cirrose não muito intensa.

CARCINOMA HEPATOCELULAR

Esse tumor se encontra em todos os animais embora tenha preferência pelos bovinos e ovinos. JACKSON considera não haver relato seguro sobre êsses tumores em cães, gatos e cavalos. São em geral solitários, podendo, porém, ser múltiplos. De tamanhos geralmente grande, tomam lobos inteiros ou mesmo todo o fígado, distinguindo-se nitidamente do tecido circunvizinho e mostrando-se, não raro, rodeados por pequenos nódulos-filhos, correspondentes a propagação por continuidade, ou hematógica ou linfógena. A superfície externa é irregular e nodosa e, nos caso mais demorados, não se nota

separação entre o tumor primitivo e os nódulos secundários que se unem, formando um todo. Sua cor é em geral cinzenta, variando de tonalidade segundo as alterações sofridas pelo tumor (necrose, degenerações, hemorragia, impregnação biliar). Sua consistência é variável, podendo ser maior que a do órgão normal, mas, podendo, às vezes apresentar flutuação. A superfície de corte é muito nítida em relação ao parênquima normal, saliente, acinzentada, com várias tonalidades inclusive esverdeada. Não mostra estrutura especial, estando semeada de áreas hemorrágicas e necróticas e, quando houve confluência dos nódulos filhos, vêm-se traves conjuntivas ou pseudo-cápsulas os separando, assumindo o todo a imagem de uma cirrose nodosa que, quando atinge todo o órgão, é denominada de “cirrose carcinomatosa”.

É o próprio EWING quem afirma não haver distinção nítida entre esse tumor, o câncer maciço e o carcinoma que segue a cirrose e JOEST, por outro lado, considera morfológicamente insegura a distinção com o adenoma, exigindo para o diagnóstico de carcinoma, mormente na forma solitária, a presença de nódulos-filhos ou de penetração vascular.

RIBBERT chama o câncer de células hepáticas de “adenoma maligno” (Frohmann) e reconhece apenas o câncer colangiocelular como adenocarcinoma que seria o verdadeiro câncer hepático.

Histologicamente, os carcinomas hepatocelulares podem se apresentar como formações sólidas (carcinoma sólido) de células arredondadas ou poliédricas, assemelhando-se às células hepáticas, mas, de tamanho maior, com citoplasma mais claro, núcleo maior e mais intensamente corável, mostrando um ou mais nucléolos. Essas células podem se dispôr sob várias formas de arranjo que EWING esquematiza nos seguintes tipos: “1 — “Adenocarcinoma trabecular”, composto de cordões de grandes células granulosas acidófilas, semelhantes às grandes células hepáticas e separadas pelos capilares. Há abundância de células gigantes de grandes dimensões, nessas áreas. Essas células foram descritas por Hanot e Gilbert e por C. P. White como um aspecto característico. 2 — “Adenoma alveolar”. Essas áreas apresentam grupos compostos de epitélio granuloso menor, nitidamente limitados por numerosos capilares amplos. 3 — Áreas periteliomatosas compostas de capilares rodeados por uma ou mais fileiras de células granulosas cúbicas. Essa estrutura foi vista por Goldzieher e Bokay, Yamagiwa e outros. 4 — “Carcinoma difuso”. Em muitas áreas amolecidas ou necrosadas, desapareceu qualquer traço de arranjo ordenado das células e o tumor é constituído de células redondas, poliédricas ou fusiformes difusas

com núcleos fortemente hiperocrômicos". O tecido fibrilar, no tumor, está ausente ou muito reduzido. As vezes notamos formações tubulares com luz mais ou menos nítida e numerosa, podendo observar-se a luz dos ou de vários túbulos cheios de bilis. Esta seria a imagem segundo alguns (Joest, etc.), do adenocarcinoma.

OBSERVAÇÃO

Dessa variedade de tumores, em nosso arquivo havia três casos, de (n.º 342) em rato, um (n.º 395) em boi e um (n.º 1489) em galinha.

O registro n.º 342 era relativo ao fígado de rato com adenocarcinoma hepatocelular. Constava o tumor de cordões e blocos celulares sólidos, irregularmente constituídos nitidamente infiltrantes. As células mostravam imagem lembrando as células hepáticas normais, porém, polimorfas, em geral maiores, às vezes poliédricas, outras esféricas ou ovais ou afiladas, havendo muitas células gigantes polinucleadas, atípicas. Os núcleos também polimorfos, em geral ovais ou arredondados, mostravam-se hiperocrômicos ou às vezes claros, ostentando um ou dois nucléolos. Por toda parte viam-se lagos sanguíneos limitados pelas células blastomatosas que, muitas vezes, se dispunham ao redor dos vasos, conferindo ao todo aspecto periteliomático. No tumor não se notava estroma, porém, em certas áreas, um fino retículo separava amontoados celulares em formações de tipo alveolar. Rodeando porções maiores do tumor, embora sem os delimitar de todo, viam-se por vezes, traves conjuntivas fibrosas que, quando largas, continham em seu meio, blocos e cordões celulares, como nos esquilos. Áreas necrosadas e outras infiltradas intensamente de linfócitos e os abscessos, não eram muito raras. A coloração pelo Sudan IV revelou escassa quantidade de gordura no tumor (figs. 12 e 13).

O fígado mostrava cirrose discreta do tipo porta.

Registro 395 — Adenocarcinoma hepatocelular em bovino.

Tratava-se de um tumor constituído de células grandes, variando porém seu tamanho, poliédricos ou esféricos e, por vezes, de contornos mal delimitados, com núcleos grandes e alguns monstruosos, esféricos, ovais ou em salsicha, excêntricos em geral, com desigual teor em cromatina que se apresentava em grânulos grosseiros, tendo um ou dois nucléolos. Essas células que lembram as hepáticas, formam cordões ou blocos sólidos nitidamente infiltrantes (fig. 14), deixando perceber em alguns pontos, uma luz pequena. Em outras partes do tumor (fig. 15), abundam formações de tipo tubular, onde as células, geralmente em uma só camada, se dispõem ao redor de uma

luz, assumindo elas então a forma cúbica. Tem-se impressão de serem blocos sólidos que se canalizaram. O estroma é prevalentemente vascular, havendo invasão venosa e presença de metástases regionais. Rodeando parcialmente o tumor, ve-se uma pseudo-cápsula conjuntiva de espessura variável, também infiltrada pelas células blastomatosas que infiltram também o parênquima hepático vizinho. O fígado mostra compressão do parênquima próximo ao tumor, com desorganização estrutural, atrofia celular e degeneração gorda, havendo, em alguns pontos proliferação de dutos biliares. Discretos sinais de cirrose hepática.

Registro n.º 1489 — Adenocarcinoma hepatocelular em galinha.

O tumor é constituído de células semelhantes às hepáticas, com pequena atipia celular e presença de raras células gigantes, polinucleadas. Essas células se dispõem em amontoados sem ordem e sem estroma perceptível. Esses amontoados celulares são ora compactos, ora frouxos (fig. 16), deixando perceber formações raras onde as células assumem a forma cúbica, mostrando certa semelhança com a dos dutos biliares (dutos de I ordem de Meyenburg?).

Não havia cirrose no parênquima não tumoral.

CARCINOMAS COLANGIOCELULARES

JACKSON diz textualmente “No homem o carcinoma colangio-celular é raro, enquanto que o hepatocelular, comparativamente, é comum. Nos carnívoros domésticos o carcinoma colangio-celular é comum, o hepatocelular desconhecido. Nos ruminantes, o carcinoma hepatocelular é extremamente comum enquanto que os colangio-celulares são considerados raros. A coleção de Onderstepoort contém quatro exemplares de carcinoma colangio-celular em bovinos e um em cão”.

Esses tumores se apresentam como nódulos em geral múltiplos, não raro confluentes, mal delimitados, sem cápsula, estendendo-se a grandes zonas ou à totalidade do órgão, sendo, muitas vezes multicêntricos de origem e não apresentando, como os hepatocelulares, extensas hemorragias e necrose. Sua cor é branco-amarelada ou esverdeada e, à superfície de corte, podem-se perceber já macroscopicamente, cavidades correspondendo aos dutos biliares dilatados.

Histologicamente o tumor se apresenta como adenocarcinoma ou como cistoadenocarcinoma, cujo arranjo estrutural os assemelha aos dutos biliares. São constituídos de cordões celulares ramificados em forma de túbulos com ou sem luz, constituídos por células cilíndricas altas ou baixas ou cúbicas que revestem também as cavidades císticas onde podem proliferar sob forma papilar, fazendo saliência

na luz. Os núcleos das células são esféricos ou afilados, localizando-se basalmente. Encontram-se formações celulares sólidas em algumas áreas e formações em “rosetas” bem características o que aliás pode ocorrer também no tumor hepatocelular. As formações epiteliais são rodeadas por tecido mais ou menos ricamente fibrilar. Contrastando com os tumores hepatocelulares, nota-se aqui um estroma colagênico bem desenvolvido, havendo ausência de penetração vascular.

Nos casos em que há grande anaplasia, essas imagens celular e tubular desaparecem, dificultando o diagnóstico. Alguns autores admitem formas de transição entre êsses tumores e os hepatocelulares, justificando-se indecisão de pronunciamento em certos casos.

OBSERVAÇÃO

Dessa variedade de tumores, no arquivo do Departamento de Anatomia Patológica, há três casos: o de n.º 6 (figs. 6, 7, 8 e 9), em cão, já descrito no capítulo do cistoadenoma colangiocelular, pois, havia associação dos dois tipos blastomatosos; o de n.º 380, em cão e o de n.º 854, em galinha.

Registro n.º 380 — Adenocarcinoma colangiocelular em cão (fig 17).

Trata-se de um tumor parcialmente sólido e parcialmente cavitário, constituído de células cujas imagem se aproxima da dos dutos biliares, com núcleos em geral basais, hipercrômicas, com 1 ou 2 nucléolos. As células se dispõem, na maior parte do tumor, ao redor de uma cavidade contendo, geralmente uma substância que se cora mal pela eosina, havendo também células descamadas e detritos celulares com linfócitos e, às vezes, algumas hemátias. Aí, elas são cúbicas altas ou cilíndricas, às vezes altas, em uma ou duas fileiras. A anaplasia é discreta, mas, com freqüência vê-se proliferação desse epitélio, formando papilas que fazem saliência na luz. Às vezes, há formação de tubos largos tortuosos e irregulares. Outras vezes as células se dispõem em blocos sólidos, rodeados por parênquima não tumoral ou por tecido fibroso, assumindo aspecto alveolar; outras vezes, finalmente, formam cordões raros e irregulares. A tendência infiltrativa é clara. A coloração pelo Sudan IV revelou gordura em porção apreciável mesmo nos elementos tumorais. Não havia cirrose.

Registro n.º 854 — Adenocarcinoma colangiocelular em galinha (fig. 18).

Neste caso a imagem é próxima da anterior, havendo apenas prevalência da parte sólida sobre a cavitária e ausência de gordura no tumor. Não havia cirrose hepática.

Nos arquivos do Departamento de Anatomia Patológica da Faculdade de Medicina Veterinária, estão registrados 221 tumores, havendo apenas 9 primários do fígado, isto é 0,24%.

Dêses nove tumores, um era em rato, dois em galinhas, 3 em cães e 3 em bovinos, sendo 2 adenomas hepatocelulares em bovinos, 2 adenomas colangiocelulares em cães, 1 carcinoma hepatocelular em rato, 1 em galinha e 1 em bovino, 1 carcinoma colangiocelular em galinha e 2 em cães (neste total há um caso a mais, pois o de registro n.º 6 era misto).

A cirrose apareceu em apenas um terço dos casos relatados.

RESUMO

Neste artigo apresentam-se 9 casos de tumores primários do fígado dos animais, estudando-se sua freqüência, histogênese, relação com a cirrose e a morfologia macro e microscópica dos vários tipos relatados. Considera-se não ser a cirrose responsável pelo aparecimento do câncer, mas, dependente do mesmo fator que determina o câncer, condicionada a incidência de um ou de outro a causas ainda não determinadas.

SUMMARY

Nine cases of primary tumours of the liver in animals are studied in this paper.

The incidence, histogenesis, macroscopic and microscopic pattern and the relation between cirrhosis and cancer are discussed in it.

BIBLIOGRAFIA

- AREY, L. B. — 1941 — Developmental Anatomy. 4th ed.: 222-6. Philadelphia, W. B. Saunders Co.
- BOOKER, W. M. — WEBB, A. C. — 1946 — Primary carcinoma of the liver of a dog. *Arch. Path.*, 41: 548-9
- BOYD, W. — 1945 — A text-book of Pathology. 4th ed.: 535-7. Philadelphia, Lea & Febiger
- ENGELBRETH-HOLM, J. — 1942 — Leukaemia in animals. Edinburg, Oliver & Boyd.
- EPPINGER, H. — 1940 — Enfermedades del hígado. Versión española: 672-82. Buenos Aires, Editorial Labor, S. A.
- EWING, J. — 1941 — Neoplastic diseases. 4th ed.: 735-61. Philadelphia, W. B. Saunders Co.
- FABRIS, A. — 1923 — Fegato, vie biliari e pancreas. *in* Pio Foá, Trattato di Anatomia Patologica: Parte speciale, 1 (5): 76-86. Roma, Unione Tipografico-Editrice Torinese
- FELDMAN, W. H. — 1932 — Neoplasms of domesticated animals: 179-90, 298-300, 332. Philadelphia, W. B. Saunders Co.

- FELDMAN, W. H. — 1928 — Primary carcinoma of the liver: two cases in cattle. *Am. J. Path.*, 4: 593-600
- FIESSINGER, N. — ALBEAU-FERNET, M. et CHIGOT — 1938 — Étude anatomique d'un cancer du foie d'évolution très lente. *Ann. Anat. Path.*, 15: 784-8
- FITTIPALDI, C. — 1938 — Sull'istogenesi degli angioblastomi primitive maligni del fegato (endoteliomi, periteliomi, reticulo-endoteliomi). *Temori*, 12: 479-98
- FOLGER, A. F. — 1917 — Geschwülste bei Tieren. *Erg. Allg. Path.*, 18 II Abt.: 559-61
- HALLMAN, E. T. — 1938 — A rare type of malignant endothelioma of the liver a dog. *Jour. Amer. Vet. Med. Ass.*, 93: 390-1
- HERXHEIMER — 1930 — in Henke-Lubarsch, *Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie*, 5 (1): 797-1030. Berlin, Julius Springer
- JACKSON, C. — 1936 — The incidence and pathology of tumors of domesticated animals in South Africa. *Onderstepoort Jour.*, 6: 135-95
- JOEST, E. — 1936 — *Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie der Haustiere*. 2 Auf. 2: 213. Berlin, R. Schoetz
- KAUFMANN, E. — 1931 — *Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie*. 9 u. 10 Auf. 1: 893-914. Berlin, Walter de Gruyter & Co.
- KITT, TH. — 1923 — *Lehrbuch der pathologischen Anatomie der Haustiere*. 5 Auf. 2: 109-10, 170-83. Stuttgart, Ferdinand Enke
- LORDY, C. — ORIA, J. — AQUINO, J. T. — *Embriologia humana e comparada*: 392-402. São Paulo, Comp. Melhoramentos
- MACCALLUM, W. G. — 1937 — *A text-book of Pathology*. 6th ed.: 1166-7. Philadelphia, W. B. Saunders Co.
- MERY, F. — LUCAM, M. — 1939 — Un cas de cancer du foie à forme atypique chez le chien. *Bull. Acad. Vét. France*, 12: 103-9
- MEYER, J. R. — 1930 — Sarcoma transplantavel da galinha. *Arch. Inst. Biol.*, São Paulo, 3: 209-18
- NIEBERLE, K. — COHRS, P. — 1931 — *Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie der Haustiere*: 403-7. Jena, Gustav Fischer
- POUJOL, G. — LAGROT, F. — 1924 — Contribution à l'étude de la lésion du foie dite adéno-cancer nodulaire avec cirrhose. Paris, Gaston Doin, 1924. *Sep. Arch. Françaises Path. Gén. et d'Ann. Path.*, (9)
- RIBERT, H. — 1911 — *Das Karzinom des Menschen*: 101-6, 188, 414-8, 480-1. Bonn, Friedrich Cohen
- RIBERT, H. — MONCKBERG, J. G. — 1928 — *Patologia geral y Anatomia patológica*. Trad. 9.^a ed. alemana: 529-30. Barcelona, Editorial Labor, S. A.
- SAMES, S. — MACCALLUM, J. D. — 1942 — Primary carcinoma of the liver. *Am. J. Path.*, 18: 675-83
- ZIEGLER, E. — 1890 — *Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie*. 6 Auf. 2: 602-7. Jena, Gustav Fischer

EXPLICAÇÃO DAS FIGURAS

- Fig. 1 — Adenoma hepatocelular em fígado de bovino.
- Fig. 2 — Adenoma hepatocelular em fígado de bovino.
- Fig. 3 — Reg. 998 — Adenoma hepatocelular em bovino mostrando traves conjuntivas rodeando blocos celulares. Obj. 20, Oc. 9.
- Fig. 4 — Reg. 998 — com maior aumento. Obj. 40, Oc. 9.
- Fig. 5 — Reg. 1004 — Adenoma hepatocelular. Zona frouxa junto de uma trave fibrosa. Obj. 20, Oc. 9.
- Fig. 6 — Reg. 6 — Cistoadenoma colangiocelular com cistoadenocarcinoma papilífero em cão. Blocos cancerosos em áreas adenomatosas. Obj. 8, Oc. 9.
- Fig. 7 — Reg. 6 — Área adenomatosa, vendo-se transição de epitélio para proliferação de tipo carcinomatoso. Obj. 20, Oc. 9.
- Fig. 8 — Reg. 6 — Adenocarcinoma papilífero dos dutos biliares em cão. Obj. 20, Oc. 9.
- Fig. 9 — Reg. 6 — Mesmo caso anterior com maior aumento. Obj. 40, Oc. 9.
- Fig. 10 — Reg. 1021 — Cistoadenoma congênito em cão. Obj. 8, Oc. 9.
- Fig. 11 — Mesmo caso anterior, com maior aumento, para morfologia celular. Obj. 20, Oc. 9.
- Fig. 12 — Reg. 342 — Adenocarcinoma hepatocelular em rato. Obj. 20, Oc. 9.
- Fig. 13 — Reg. 342 — Adenocarcinoma hepatocelular em rato, mostrando também a proliferação do estroma. Obj. 20, Oc. 9.
- Fig. 14 — Reg. 395 — Adenocarcinoma hepatocelular em bovino. Obj. 20, Oc. 9.
- Fig. 15 — Reg. 395 — Adenocarcinoma hepatocelular em bovino, mostrando formação tubulares. Obj. 20, Oc. 9.
- Fig. 16 — Reg. 1489 — Adenocarcinoma hepatocelular em galinha. Obj. 20, Oc. 9.
- Fig. 17 — Reg. 380 — Adenocarcinoma colangiocelular em cão. Obj. 20, Oc. 9.
- Fig. 18 — Reg. 854 — Adenocarcinoma colangiocelular em galinha. Parte cística e parte sólida. Obj. 20, Oc. 9.

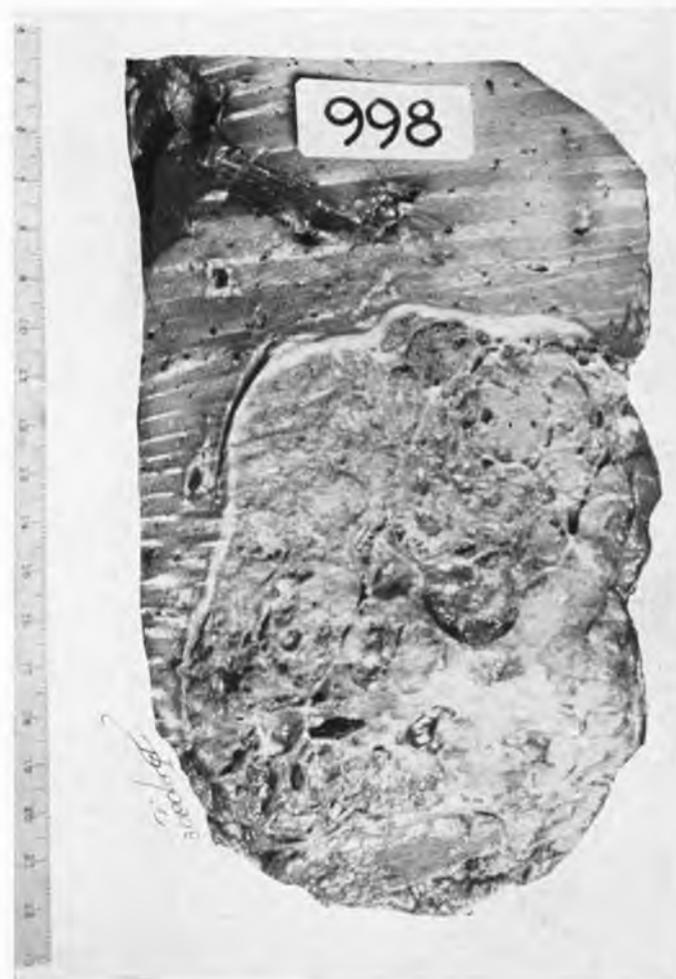


Fig. 1

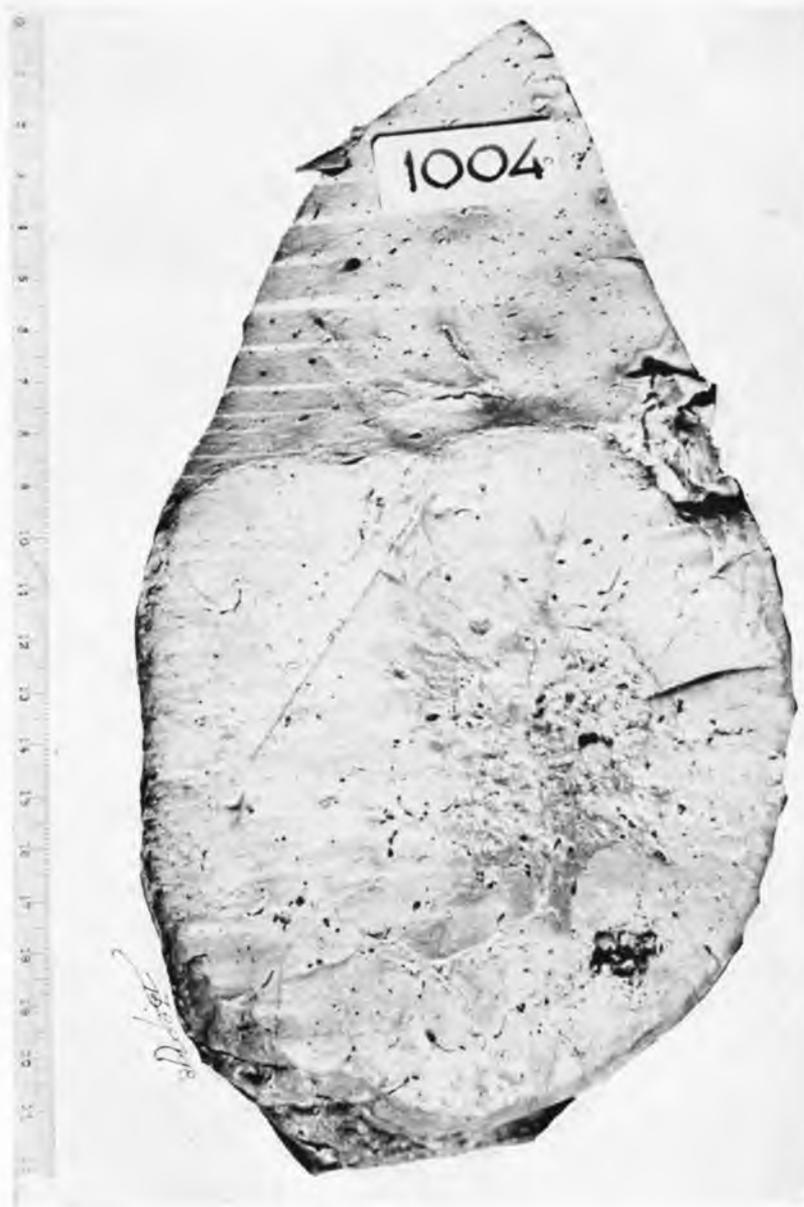


Fig. 2

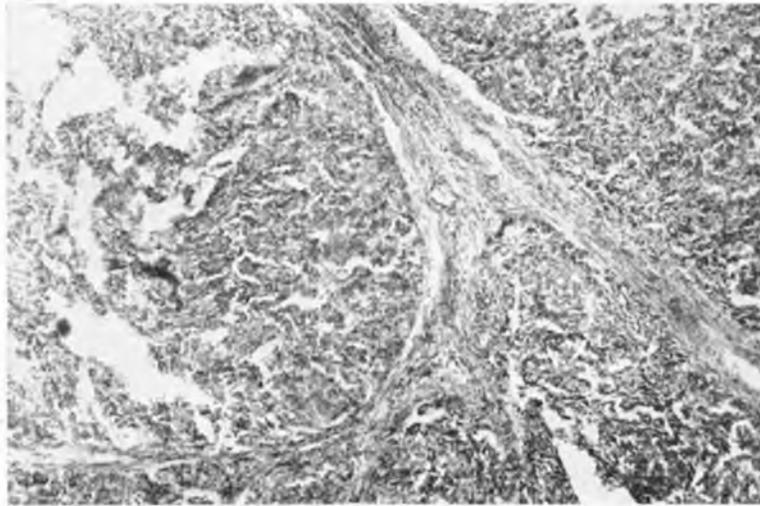


Fig. 3

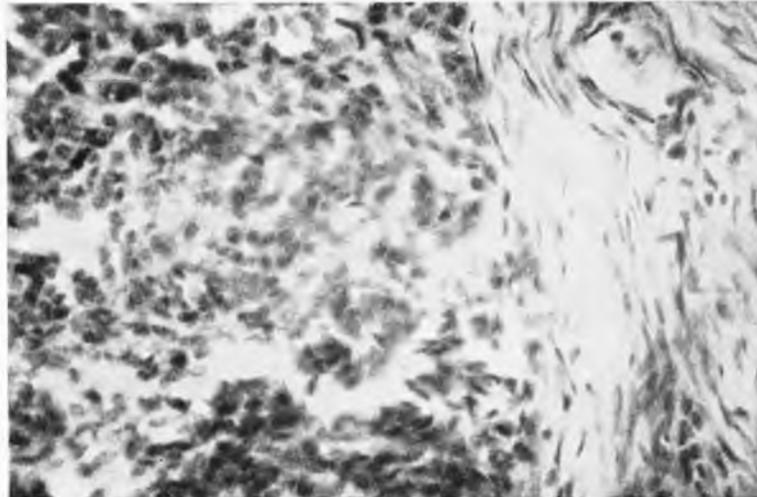


Fig. 4

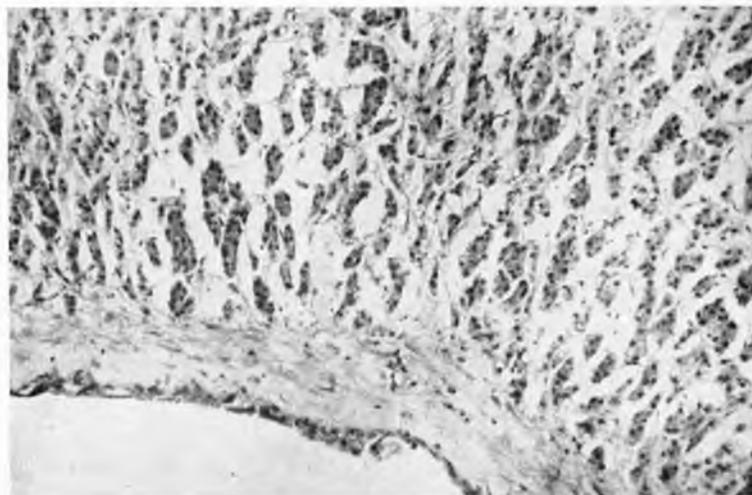


Fig. 5

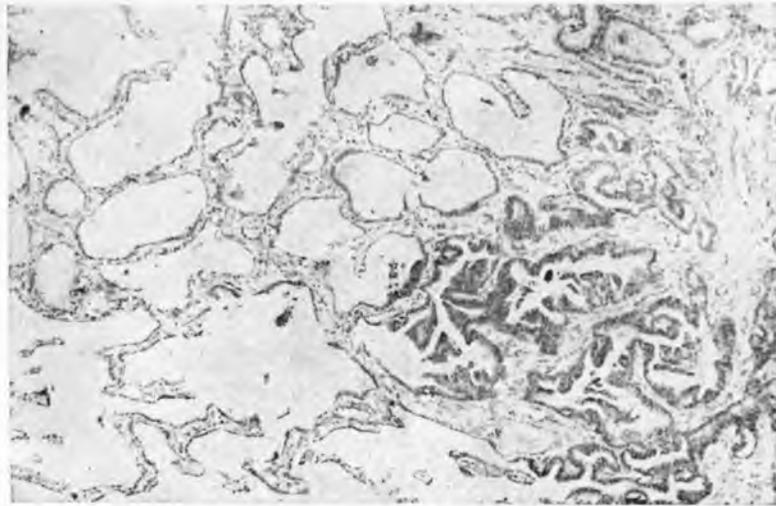


Fig. 6

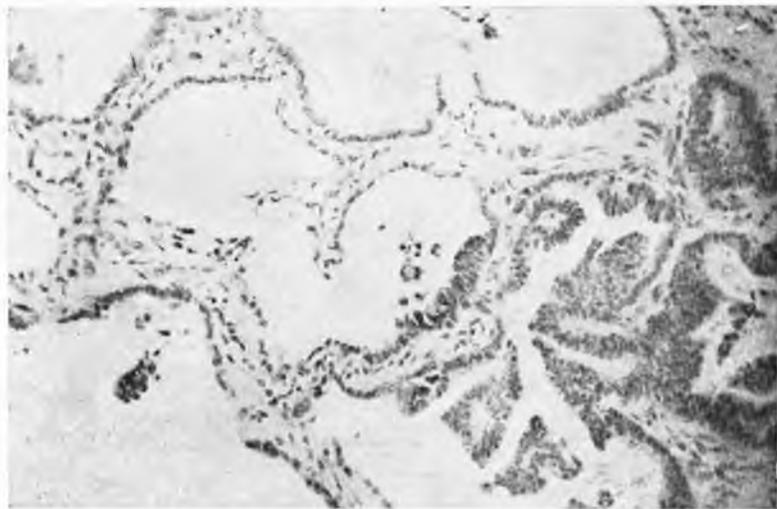


Fig. 7

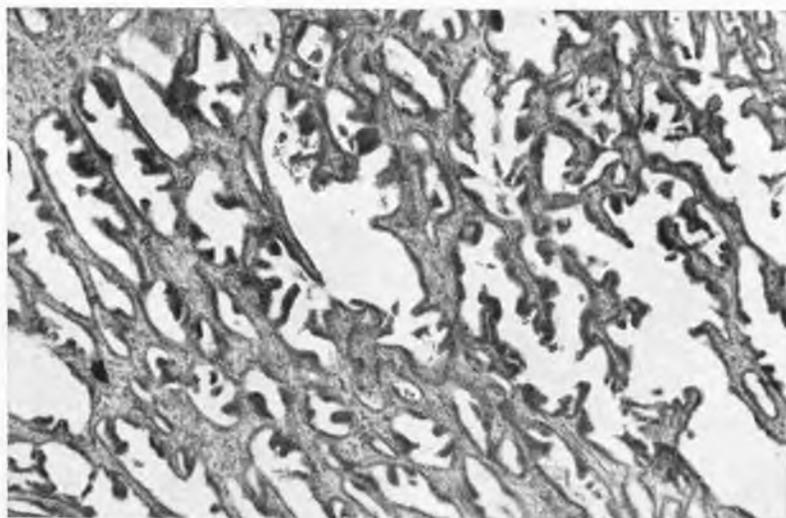


Fig. 8

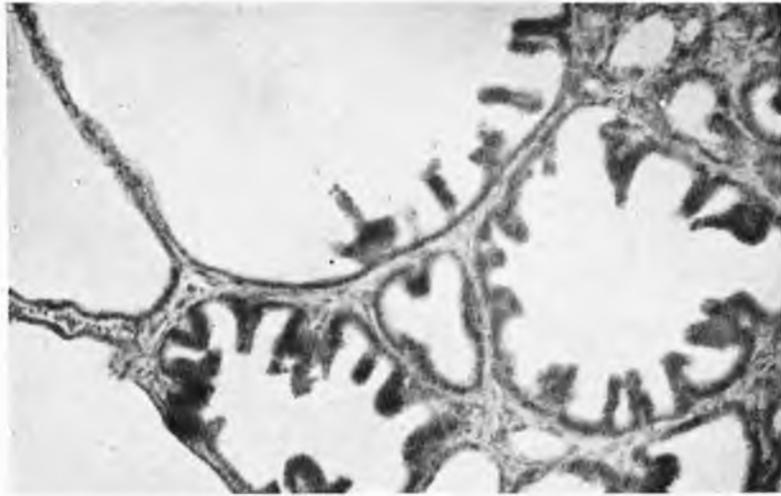


Fig. 9

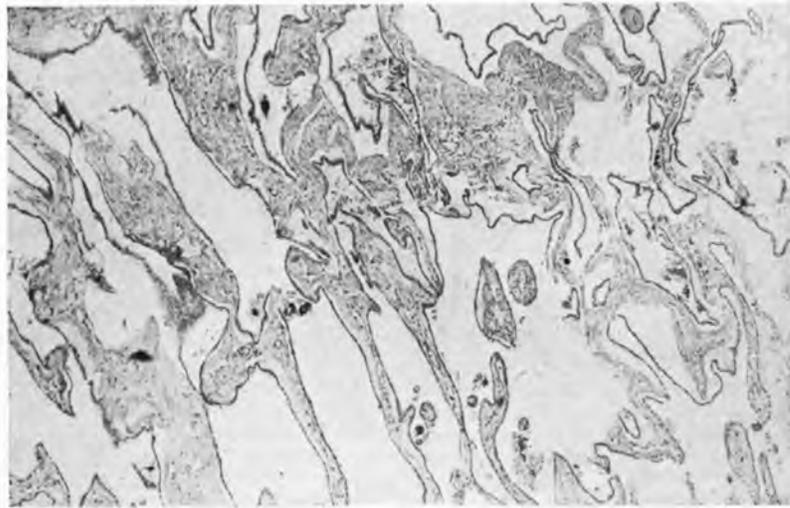


Fig. 10

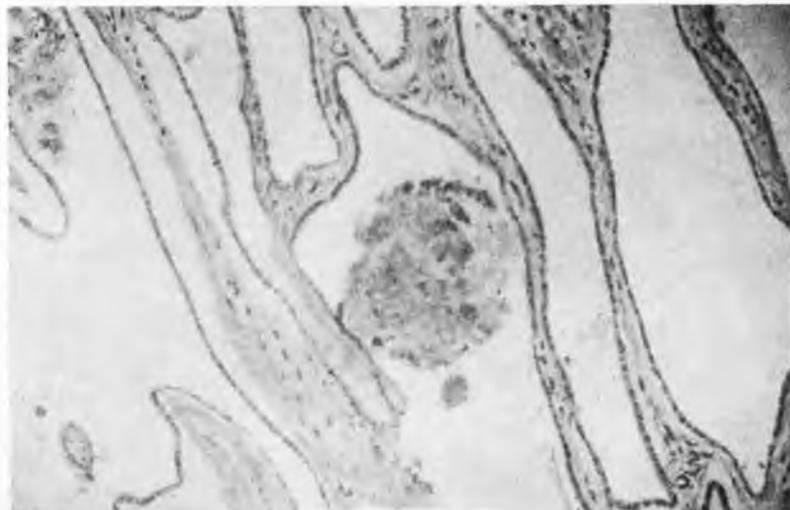


Fig. 11

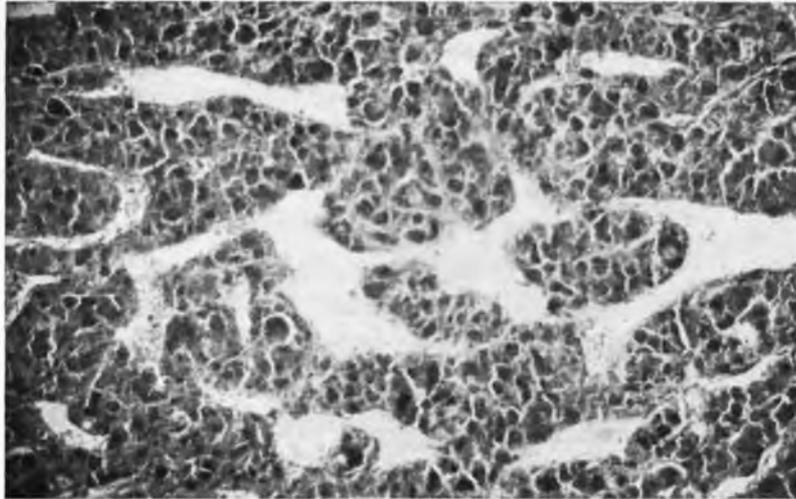


Fig. 12

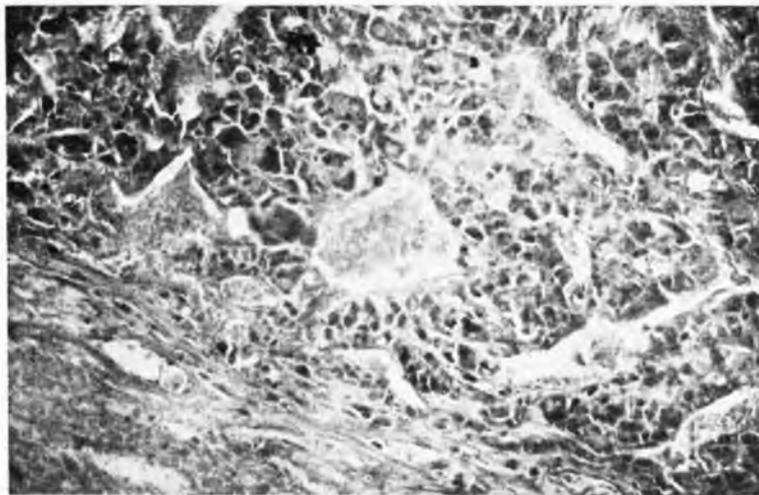


Fig. 13

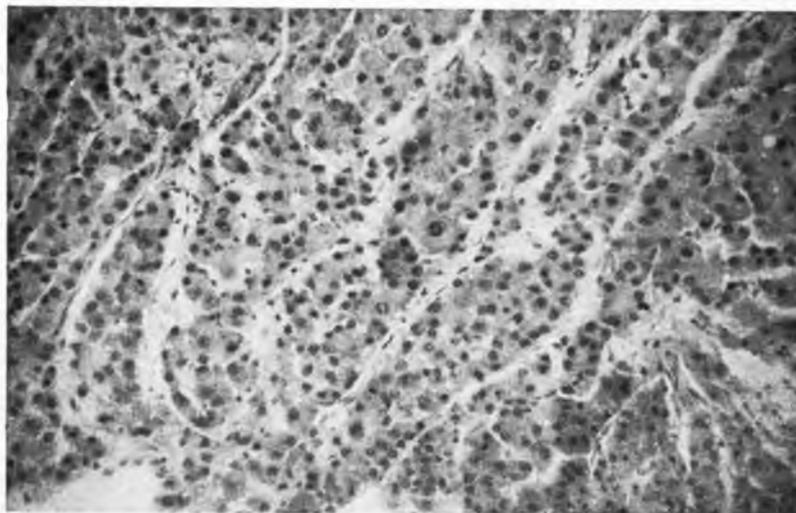


Fig. 14

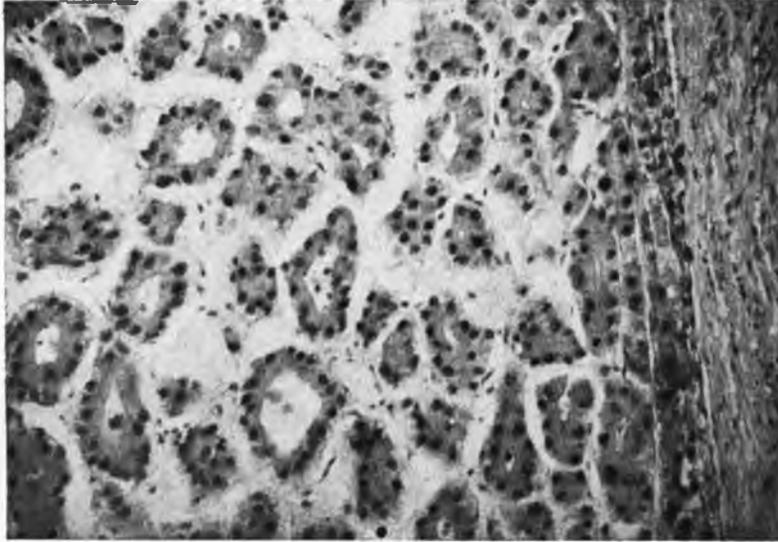


Fig. 15

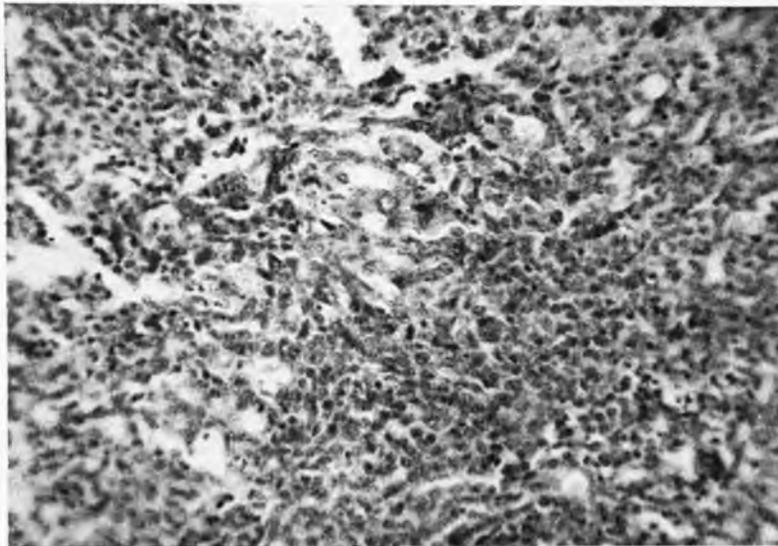


Fig. 16

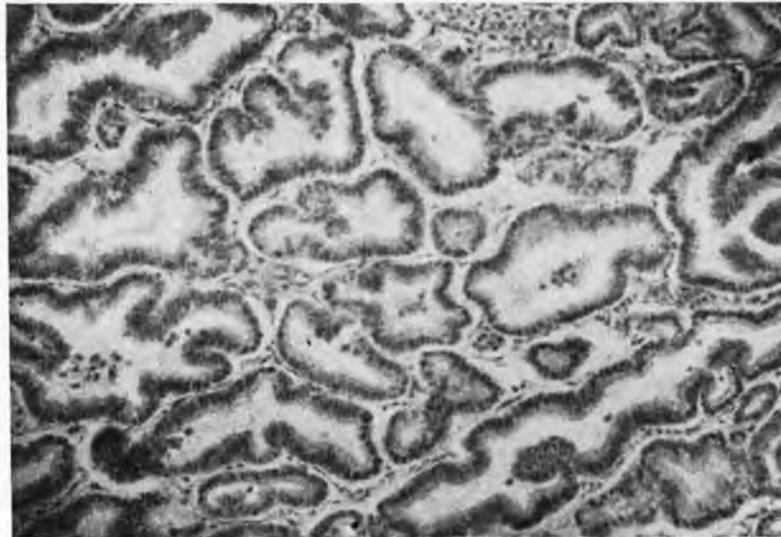


Fig. 17

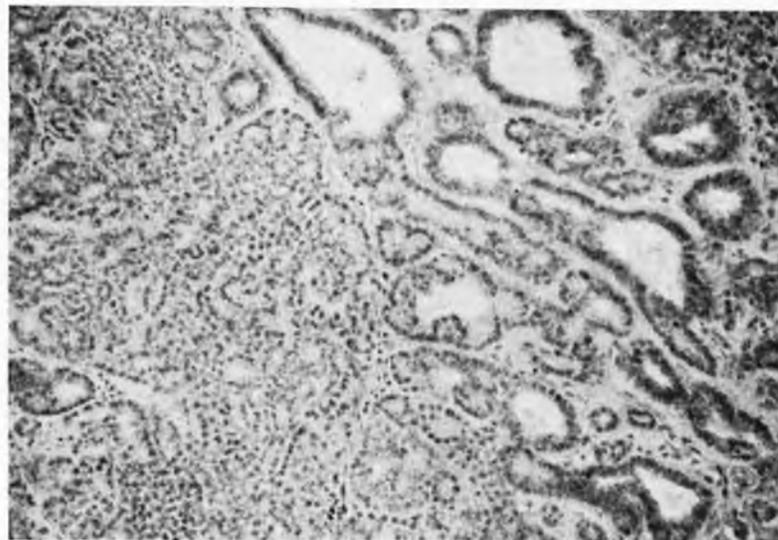


Fig. 18