



**ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA**  
**CURSO DE MEDICINA**

**IANA CARVALHO DÜRR**

**ADENOMA HEPATOCELULAR EM HOMENS: UMA REVISÃO  
SISTEMÁTICA**

**TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO**

**SALVADOR - BA**

**2023**

**IANA CARVALHO DÜRR**

**ADENOMA HEPATOCELULAR EM HOMENS: UMA REVISÃO  
SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado à Escola Bahiana de  
Medicina e Saúde Pública para aprovação  
parcial no 4º ano de Medicina.

Orientador(a): André Luiz Aleluia da Silva

**SALVADOR**

**2023**

## **AGRADECIMENTOS**

Aos meus pais, Ângela e Frederico, por todo o apoio e por acreditarem no meu potencial.

Ao meu orientador prof. André Luiz Aleluia pelo apoio na elaboração deste trabalho e pela possibilidade de aprofundamento em um tema tão interessante e rico.

Ao prof. Ney Boa Sorte pelos ensinamentos e paciência.

Aos amigos Giuli, Pita e Leo Novais pelo amparo e companhia todos os dias.

Aos meus irmãos e cunhadas, Gabi e Doll, Guga e Stê, pela companhia e risadas que tornam a vida mais leve.

A todos os amigos e amigas que a faculdade me proporcionou e me apoiam todos os dias nessa caminhada de aprendizado eterno.

A EBMSF por possibilitar a elaboração deste trabalho.

## RESUMO

Durr I. C. Adenoma hepatocelular em homens: uma revisão sistemática. 2023;

**Introdução:** O adenoma hepatocelular é uma neoplasia benigna rara do fígado com risco de hemorragia espontânea. É mais incidente em mulheres com idade fértil e comumente associado ao uso de contraceptivos orais. No sexo masculino, associa-se ao uso de anabolizantes e apresenta maior risco de malignização. Costuma ser assintomático e de diagnóstico incidental, em exames de rotina. Suas maiores complicações são a hemorragia espontânea através da ruptura tumoral e malignização pela transformação em carcinoma hepatocelular. O prognóstico e tratamento dependem dos fatores de risco associados, a exemplo do uso de hormônios, hepatopatia crônica e obesidade. A ressecção é indicada em lesões maiores que 5cm. **Objetivo:** Analisar a influência do sexo/gênero na evolução, prognóstico e conduta do adenoma hepatocelular. **Metodologia:** revisão sistemática utilizando as bases de dados PubMed, Embase, LILACS e Scielo. Os artigos foram buscados adaptando os descritores o dicionário de palavras-chave de cada base e analisados usando a estratégia PRISMA. Foram incluídos os artigos que expressavam as diferenças na prevalência e desfecho do adenoma hepatocelular em homens e mulheres. **Resultados:** Dos 1876 artigos encontrados na busca, 75 foram rastreados para o presente estudo, 58 avaliados para elegibilidade e 8 foram incluídos na análise. A prevalência de adenoma hepatocelular foi superior no sexo feminino em 75% dos trabalhos, quando comparado ao sexo masculino. Em 75% dos trabalhos analisados, houve maior ocorrência de malignização do tumor no sexo masculino. Em contrapartida, 37,5% dos trabalhos relataram ruptura apenas no sexo feminino. Em relação ao uso de hormônios, 62,5% dos trabalhos registraram maior uso no sexo feminino. 37,5% dos artigos apontaram ocorrência de GSD nos indivíduos do sexo masculino com adenoma hepatocelular. Quanto aos adenomas com malignização, 50% dos trabalhos apontaram ocorrência de tumores únicos, com um média de diâmetro maior que 5cm em 100% dos casos, com apenas um trabalho não encontrando esse desfecho em diâmetros inferiores a 5cm. **Conclusão:** Os estudos revelam uma diferença entre os sexos no que tange a incidência, prognóstico e conduta do adenoma hepatocelular, sendo necessária uma abordagem mais agressiva no sexo masculino. Esta se dá devido a um maior risco de malignização em homens, mesmo em tumores menores que 5cm.

**“Palavras-chave”:** adenoma hepatocelular, homens, malignização.

## ABSTRACT

Durr I. C. Hepatocellular adenoma in men: a systematic review. 2023;

**Introduction:** Hepatocellular adenoma is a rare benign liver tumor with a relatively frequent risk of spontaneous hemorrhage. It is more common in women of childbearing age and usually associated with the use of oral contraceptives. In males it is associated with the use of anabolic steroids and has a greater risk of malignancy. It most often occurs asymptotically and is diagnosed incidentally. The two major complications are spontaneous hemorrhage through rupture of the tumor and malignancy through transformation into hepatocellular carcinoma. The prognosis and treatment depend on the associated risk factors, such as hormone use, chronic liver disease and obesity. Resection is indicated for tumors larger than 5cm. **Objective:** To analyze the influence of sex/gender in the evolution, prognostic and conduct of the hepatocellular adenoma. **Method:** systematic review using the PubMed, Embase, LILACS and Scielo databases. The articles were searched by adapting the descriptors to the keyword dictionary of each database and analyzed using the PRISMA strategy. Articles that expressed differences in the prevalence and outcome of hepatocellular adenoma in men and women were included. **Results:** Of the 1876 articles found in the search, 75 were screened for the present study, 58 were assessed for eligibility and 8 were included in the analysis. The prevalence of hepatocellular adenoma was higher in females in 75% of studies, when compared to males. In 75% of the studies analyzed, there was a greater occurrence of tumor malignancy in males. On the other hand, 37.5% of the studies reported rupture only in females. Regarding the use of hormones, 62.5% of the studies recorded greater use in females. 37.5% of the articles reported the occurrence of GSD in males with hepatocellular adenoma. As for adenomas with malignancy, 50% of the studies indicated the occurrence of single tumors, with an average diameter greater than 5cm in 100% of cases, with only one study not finding this outcome in diameters less than 5cm. **Conclusion:** Studies reveal a difference between the sexes regarding the incidence, prognosis and management of hepatocellular adenoma, usually requiring a more aggressive approach in males. This is due to a greater chance of malignancy in men, even in tumors below 5cm.

**“Keywords”:** hepatocellular adenoma, men, malignancy.

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>7</b>
<b>2</b>	<b>OBJETIVO</b> .....	<b>9</b>
2.1	Objetivo geral .....	9
2.2	Objetivos específicos.....	9
<b>3</b>	<b>REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	<b>10</b>
<b>4</b>	<b>MÉTODOS</b> .....	<b>13</b>
4.1	Desenho de estudo .....	13
4.2	Pergunta de investigação .....	13
4.3	Base de dados e estratégias de busca.....	13
4.4	Identificação e seleção dos estudos.....	15
4.5	Critérios de elegibilidade e de exclusão.....	15
4.6	Variáveis .....	16
4.7	Análise dos dados .....	16
4.8	Considerações éticas .....	16
<b>5</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	<b>17</b>
<b>6</b>	<b>DISCUSSÃO</b> .....	<b>5</b>
<b>7</b>	<b>CONCLUSÃO</b> .....	<b>9</b>
<b>8</b>	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>10</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Adenoma hepatocelular é uma neoplasia benigna rara do fígado com risco de hemorragia espontânea<sup>(1)</sup>. É mais comum em mulheres em idade fértil, sendo associado ao uso de anticoncepcionais orais, com uma incidência anual de cerca de 1:100.000<sup>(2)</sup>. Sua incidência de mulheres:homens é de 10:1<sup>(3)</sup>. Apresenta maior risco de malignização no sexo masculino, sendo recomendado um tratamento mais agressivo nesta população<sup>(1)</sup>. Na maioria das vezes é assintomático, porém corre o risco de ocorrer hemorragia espontânea, uma das principais complicações desse tumor. Em homens, o uso de esteroides anabolizantes pode ter associação similar ao uso de contraceptivos orais por mulheres<sup>(4)</sup> e, em casos de homens jovens na segunda ou terceira década de vida, normalmente se dá devido ao acúmulo de glicogênio<sup>(5)</sup>. Desta forma, os maiores fatores de risco relacionados a adenomas hepatocelulares são o uso de contraceptivos orais, uso de anabolizantes, consumo de álcool, obesidade e síndromes metabólicas<sup>(6)</sup>.

O adenoma hepatocelular pode ter três distintas apresentações clínicas: incidental; alterações clínico-laboratoriais; e emergencial<sup>(4)</sup>. Na apresentação incidental, o paciente não apresenta sintomas, sendo diagnosticado de forma acidental durante exames de rotina ou rastreamento relacionado a outra doença. As alterações clínico-laboratoriais são pequenas, com discreta dor abdominal e elevações enzimáticas que podem indicar sua presença e uma possível transformação maligna. A apresentação emergencial é sob a forma de abdome agudo hemorrágico, quando há ruptura do adenoma, umas das principais complicações desse tumor, estando relacionada a lesões maiores que 5cm<sup>(4)</sup>.

Outra complicação do adenoma hepatocelular é a malignização. Não existem muitos estudos sobre malignização, porém existe uma indicação de maior incidência em homens<sup>(2)(7)</sup>.

O prognóstico depende do tipo histológico e dos fatores de risco associados, sendo os tumores com maior risco de malignização e ruptura aqueles resultantes de mutação da  $\beta$ -catenina<sup>(8)</sup> e maiores que 5cm, respectivamente. A conduta, portanto, varia de caso a caso, sendo mais indicado

a ressecção em tumores maiores que 5cm devido a maior chance de complicações<sup>(9)</sup>.

Muitos estudos mostram a evolução e prognóstico dos adenomas hepatocelulares em mulheres, devido a sua maior incidência, porém ainda são poucos os que estudam seu impacto em homens. Este estudo tem como objetivo revisar a evolução, prognóstico e conduta em casos de adenomas hepatocelulares em pessoas do sexo masculino, comparando ao sexo feminino.

## **2 OBJETIVO**

### **2.1 Objetivo geral**

Analisar a influência do sexo/gênero na evolução, prognóstico e conduta do adenoma hepatocelular.

### **2.2 Objetivos específicos**

- Investigar os tratamentos de escolha para homens, comparado às mulheres, com adenoma hepatocelular;
- Investigar se existe maior risco de malignização de adenoma hepatocelular em homens do que em mulheres.

### 3 REVISÃO DE LITERATURA

O adenoma hepatocelular é um tumor benigno do fígado, sólido e de consistência macia, podendo ter uma pequena ou nenhuma cápsula fibrosa<sup>(4)(10)</sup>. Seu suprimento acontece através de arteríolas finas, sem elementos portais como ductos biliares<sup>(4)</sup>. Normalmente se apresenta como um tumor único<sup>(4)</sup>, porém o uso de métodos de imagem para rastreamento pode identificar múltiplas lesões<sup>(10)</sup>. Esse tumor se tornou mais vastamente conhecido a partir das décadas de 1960 e 1970, com a introdução do uso dos contraceptivos orais<sup>(11)</sup>.

Dentre os tumores hepáticos benignos, o adenoma hepatocelular é o 3º mais frequente, atrás do hemangioma e da hiperplasia nodular focal<sup>(12)</sup>. Apresenta consistência heterogênea<sup>(13)</sup>, podendo ser classificado em 4 subtipos diferentes. O primeiro é o subtipo inflamatório (I-HCA), que corresponde a cerca de 45% dos casos. Este pode ser acompanhado de mutações da  $\beta$ -catenina<sup>(13)</sup>.

O segundo subtipo (H-HCA) está relacionado a um maior índice de esteatose, obesidade e síndrome metabólica<sup>(4)</sup>. Possui alteração genética com inativação do fator nuclear do hepatócito  $\alpha$ 1 (H-HCA) e corresponde a cerca de 35% dos casos<sup>(13)</sup>.

O terceiro (b-HCA) está associado a uma maior taxa de transformação maligna, sendo mais comum no sexo masculino<sup>(4)</sup>. Apresenta alteração genética com mutação da  $\beta$ -catenina (b-HCA), correspondendo a cerca de 10% dos casos<sup>(13)</sup>.

O último é o inclassificável, cujas características genéticas e histológicas não são bem definidas<sup>(14)</sup>.

Dadas essas associações de risco, a determinação do tipo histológico é de extrema importância para a definição da conduta a ser tomada, uma vez que a transformação maligna pode ser prevenida em paciente com maior risco.

Seguindo esse contexto, o adenoma hepatocelular possui aspecto clínico variável<sup>(4)</sup>. A maior parte desses tumores é descoberta de forma incidental, devido ao amplo uso de exames de imagem atualmente<sup>(11)</sup>, se apresentando principalmente de forma assintomática. Devido a isso, a verdadeira incidência do adenoma hepatocelular se torna difícil de estabelecer<sup>(15)</sup>. Pequenas alterações

laboratoriais e dor abdominal discreta também podem estar presentes<sup>(4)</sup>. Em alguns casos, há ruptura do tumor e conseqüente hemorragia abdominal, configurando um quadro de abdome agudo hemorrágico e necessitando abordagem cirúrgica emergencial<sup>(4)(10)</sup>.

O adenoma hepatocelular é comumente associado ao uso de anticoncepcionais orais (ACO)<sup>(16)</sup>, sendo este considerado um dos principais fatores de risco para esse tumor. Embora o real risco desse uso em relação ao surgimento do adenoma ainda não seja bem definido, uma vez que carecem estudos sistemáticos recentes sobre como exatamente os ACO causam esse tumor<sup>(4)(11)</sup>, considera-se maior quanto maior a dosagem e o tempo de uso<sup>(17)</sup>. O adenoma hepatocelular é mais raro em países asiáticos, muito provavelmente devido às diferentes políticas de controle de natalidade, sendo que nestes locais costumam estar baseadas em outros métodos contraceptivos<sup>(13)(17)</sup>.

Análogo ao uso de ACO, o uso de esteroides anabolizantes, seja para tratamento de doenças como anemia de Fanconi ou para ganho de performance atlética, pode estar associado ao surgimento da doença no sexo masculino<sup>(6)(13)</sup>. Outros fatores de risco para o surgimento do adenoma hepatocelular incluem: obesidade e síndromes metabólicas<sup>(18)</sup>, consumo excessivo de álcool, principalmente no sexo masculino<sup>(3)</sup>; *Glicogen Storage Disease* (GSD), uma doença que afeta o armazenamento do glicogênio e é frequentemente associada a adenomas com mutação de  $\beta$ -catenina<sup>(19)</sup>.

As principais complicações relacionadas ao adenoma são ruptura espontânea e malignização, que é compreendida pela transformação desse em carcinoma hepatocelular<sup>(1)</sup>. Esses desfechos ocorrem principalmente em indivíduos do sexo masculino, em tumores com diâmetro superior a 5 centímetros e em tumores associados à mutação da  $\beta$ -catenina<sup>(10)(20)(21)</sup>, podendo ocorrer em tumores únicos ou múltiplos.

Em relação à conduta nesta patologia, a ressecção é aconselhada em tumores com diâmetro superior a 5 cm ou de qualquer tamanho em indivíduos do sexo masculino<sup>(2)</sup>. Esse tratamento mais agressivo se dá pelo risco de malignização nos casos mencionados. Em casos assintomáticos, tumores pequenos e associados ao uso de ACO e a síndromes metabólicas, é possível

conduzir o tumor de forma mais conservadora, adotando mudança de estilo de vida e suspendendo o uso de ACO<sup>(22)</sup>.

Sendo assim, no cenário atual, a conduta a ser adotada para adenomas hepatocelulares deve ser mais individualizada, levando em conta o tamanho, tipo histológico e sexo do paciente, visando sempre uma menor morbimortalidade<sup>(4)</sup>.

## 4 MÉTODOS

### 4.1 Desenho de estudo

Trata-se de um estudo de revisão sistemática de ensaios clínicos e estudos de coorte.

### 4.2 Pergunta de investigação

A pergunta de investigação segue o mnemônico PECO:

- Paciente: indivíduos com adenoma hepatocelular
- Exposição: sexo masculino
- Controle: sexo feminino
- *Outcome*: etiologia, evolução, prognóstico e conduta

Dessa maneira, a pergunta de investigação é: em indivíduos com adenoma hepatocelular, ser homem comparado a ser mulher, resulta em mudança na etiologia, evolução, prognóstico e conduta?

### 4.3 Base de dados e estratégias de busca

A busca de artigos e outras fontes foi realizada nas seguintes bases de dados: PubMed, Scielo, Embase e LILACS. Os descritores utilizados foram os mesmos para todas as bases de dados citadas, utilizando os operadores booleanos “and” e “or” para busca. Devido ao fato de cada base de dados ser única em sua estratégia de busca, esses descritores foram adaptados adequadamente para cada uma. Os termos utilizados envolveram a população de estudo (indivíduos com adenoma hepatocelular), como demonstrado no Quadro 1.

Os descritores utilizados, portanto, foram: adenoma hepático; adenoma hepatocelular; *hepatic adenoma*; *hepatocellular adenoma*; *liver tumor*; *liver cell adenoma*; *men*; *adults*.

Quadro 1 - Estratégias de busca utilizadas de acordo com as bases de dados empregadas.

PLATAFORMA DE BUSCA	ESTRATÉGIA DE BUSCA	RESULTADOS
PubMed	'adenoma hepatocelular' and homens and adultos or 'hepatic adenoma' and adults and men or 'hepatocellular adenoma' and adults or 'liver cell adenoma' and adults	40
Scielo	adenoma hepatocelular OR adenoma hepático OR hepatocellular adenoma OR hepatic adenoma OR liver cell adenoma OR liver adenoma	54
Embase	((('adenoma hepatocelular' OR ('adenoma'/exp OR adenoma) AND hepatocelular)) AND ('men'/exp OR men) OR 'hepatic adenoma'/exp OR 'hepatic adenoma' OR (hepatic AND ('adenoma'/exp OR adenoma))) AND ('men'/exp OR men) OR 'hepatocellular adenoma'/exp OR 'hepatocellular adenoma' OR (hepatocellular AND ('adenoma'/exp OR adenoma))) AND ('men'/exp OR men) OR 'liver cell adenoma'/exp OR 'liver cell adenoma' OR (('liver'/exp OR liver) AND ('cell'/exp OR cell) AND ('adenoma'/exp OR adenoma))) AND ('men'/exp OR men)	1652
LILACS	(adenoma hepatocelular) OR (hepatocellular adenoma) OR (liver cell	130

	adenoma) OR (hepatic adenoma) AND (men)	
--	---	--

#### 4.4 Identificação e seleção dos estudos

Entre maio e junho de 2023 foi realizada a busca, seleção e aplicação dos critérios de elegibilidade.

Os estudos recuperados em cada uma das plataformas de busca foram importados para o gerenciador de referências *Mendeley*, para exclusão das duplicatas. Em seguida, os estudos que permaneceram foram exportados para a plataforma *Rayyan*, aplicativo *Web* desenvolvido para realizar revisão sistemática (identificação, triagem, elegibilidade e inclusão)<sup>(23)</sup>.

Após leitura de títulos e resumos (fase 1), foram aplicados os critérios de elegibilidade descritos no item 4.5. Os artigos considerados elegíveis foram lidos por completo (fase 2) e, os que permaneceram após essa etapa, foram para a etapa de extração de dados (fase 3).

Quando os dados necessários para análise de um estudo não estavam disponíveis no artigo na íntegra, foi tentado contato direto com os autores, por e-mail do autor correspondente de cada estudo, solicitando envio dos dados, se possível. Também foi realizada busca ativa nas referências dos artigos originais selecionados na fase 3.

#### 4.5 Critérios de elegibilidade e de exclusão

Foram incluídos estudos com delineamento longitudinal, cujos participantes tenham diagnóstico de adenoma hepatocelular, com participantes de ambos os sexos (masculino e feminino), sem restrição de idioma e localização.

Os critérios para exclusão incluíram trabalhos que não possuem os desfechos de interesse ou dos quais não foi possível extrair os dados necessários.

#### **4.6 Variáveis**

Gênero

- Masculino
- Feminino

Fatores de risco

- Uso de anticoncepcional oral
- Uso de anabolizantes
- Fatores genéticos
- Obesidade
- Tipo histológico
- Tabagismo
- Alcoolismo
- Doenças do fígado

Prognóstico, conduta e tratamento

- Tamanho
- Ruptura
- Hemorragia
- Malignização
- Ressecção
- Involução

#### **4.7 Análise dos dados**

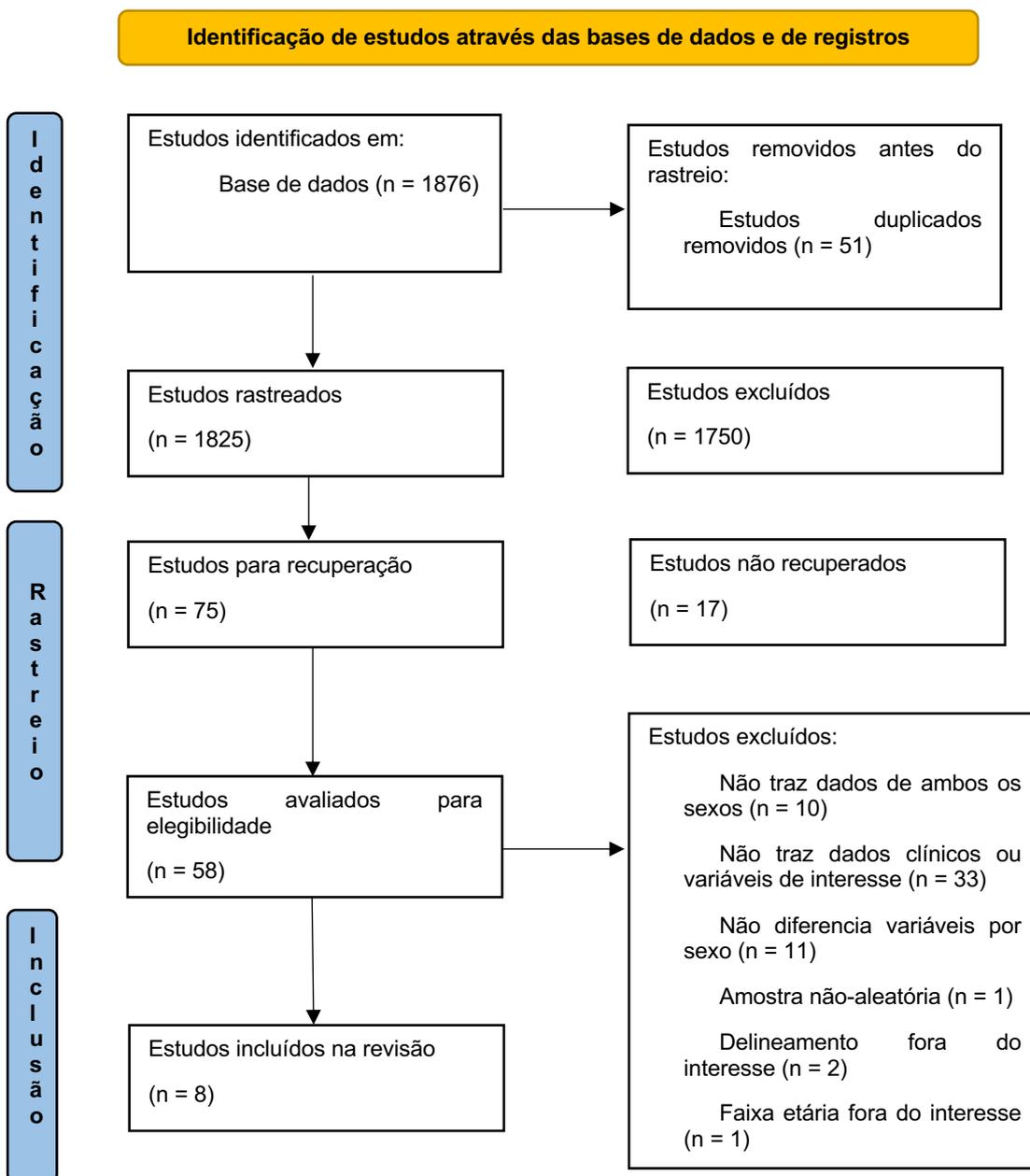
Os dados coletados nos artigos, considerando as características de interesse, foram apresentadas em formato de tabelas, com as variáveis de interesse, previamente citadas.

#### **4.8 Considerações éticas**

Sendo uma revisão sistemática, com coletas de dados disponíveis publicamente, não foi necessário submissão ao Comitê de Ética. Não foi realizado registro em bases de dados de protocolos de Revisão Sistemáticas.

## 5 RESULTADOS

No período do estudo, após as diferentes etapas do processo de revisão, foram identificados 08 artigos que se encaixavam nos critérios de elegibilidade, conforme esquematizado na figura 1.



As características gerais e aspectos da amostra dos estudos selecionados estão listadas por ordem alfabética dos autores dos estudos (Tabela 1). Todos os artigos selecionados foram publicados em inglês.

Tabela 1 – Características dos estudos incluídos na revisão sistemática.

<b>Autor, Ano, País</b>	<b>Período da coleta</b>	<b>Delineamento</b>	<b>Tamanho da amostra</b>	<b>Sexo (Mulher/Homem)</b>	<b>Idade em mediana (mín-máx)</b>
An (2015), China	Janeiro 1991 a Dezembro 2011	Estudo retrospectivo	n = 22	(10/12)	33 (27-71)
Bossen (2017), Dinamarca	1997 a 2012	Estudo retrospectivo	n = 67	(58/09)	37.2 (31-48)
Deneve (2009), EUA	Janeiro 1997 a Dezembro 2006	Estudo retrospectivo	n = 124	(116/08)	39 (28-50)
Dokmak (2009), França	Janeiro de 1990 a Dezembro de 2004	Estudo retrospectivo	n = 122	(108/14)	36,7 (16-62)
Farges (2010), França	1993 a 2008	Estudo retrospectivo	n = 218	(184/34)	48 (20-75)
Garcovich (2018), Itália	2008 a 2017	Estudo retrospectivo	n = 19	(16/03)	36 (28-51)
Huang (2019), Taiwan	Janeiro de 1995 a Dezembro de 2018	Estudo retrospectivo	n = 45	(19/26)	35 (15-80)
Izu (2020), Japão	Não informado	Estudo retrospectivo	n = 38	(20/18)	43,2 (15-79)

Os estudos foram realizados na China<sup>(24)</sup>, Dinamarca<sup>(25)</sup>, Estados Unidos da América<sup>(21)</sup>, França<sup>(10)(19)</sup>, Itália<sup>(26)</sup>, República de Taiwan<sup>(27)</sup> e Japão<sup>(28)</sup>. Os tamanhos das amostras dos estudos variaram entre 19 e 218 pacientes. Em seis dos estudos houve maior prevalência do tumor no sexo feminino<sup>(10)(19)(21)(25)(26)(28)</sup>.

Dentre as características analisadas nos estudos (Tabela 2), obesidade e consumo excessivo de álcool foram as menos informadas, sendo descritas em apenas quatro<sup>(19)(24)(27)(28)</sup> e três<sup>(24)(27)(28)</sup> estudos, respectivamente. Dos 08 artigos que contém o desfecho de interesse, seis apontam maior ocorrência de malignização no sexo masculino<sup>(10)(19)(24)(25)(27)(28)</sup>. Em dois estudos, todos os pacientes com malignização eram do sexo masculino<sup>(24)(25)</sup> e os outros apresentaram a porcentagem de homens de 60%<sup>(10)</sup>, 69,5%<sup>(19)</sup> e 66,7%<sup>(27)(28)</sup> dentre os pacientes com malignização. Por outro lado, um dos artigos encontrou maior taxa de malignização no sexo feminino<sup>(21)</sup> e um não apontou ocorrência de malignização em nenhum indivíduo da amostra<sup>(26)</sup>. Em relação à ruptura do tumor e consequente hemorragia, três artigos não informaram sobre esse desfecho<sup>(19)(25)(28)</sup>, dois artigos relataram que não encontraram esse desfecho em nenhum paciente<sup>(24)(26)</sup> e três artigos relataram encontrar maior taxa de ruptura no sexo feminino<sup>(10)(21)(27)</sup>. Em relação ao uso de hormônios, incluindo anticoncepcionais orais (ACO) e anabolizantes, a maior parte dos artigos encontrou prevalência no sexo feminino<sup>(10)(19)(26)(27)(28)</sup>, um dos artigos não diferenciou o uso entre os sexos<sup>(21)</sup>, um relatou que não houve uso por nenhum paciente<sup>(24)</sup> e um não informou sobre o uso<sup>(25)</sup>. Os fatores genéticos descritos nos artigos incluíram principalmente *Glycogen Storage Disease* (GSD) e anemia de Fanconi em um paciente no trabalho de Farges, 2010. A prevalência desse desfecho foi no sexo masculino em três artigos<sup>(10)(19)(24)</sup>, no sexo feminino em dois artigos<sup>(26)(28)</sup>, igual para ambos os sexos em um artigo<sup>(27)</sup> e não informados nos outros dois<sup>(21)(25)</sup>. Nenhum dos artigos trouxe dados relevantes sobre as variáveis tabagismo e involução do tumor.

Tabela 2 - Características de interesse descritas em cada estudo.

<b>Autor, Ano, País</b>	<b>Uso de hormônios<sup>1</sup></b> Total(M/F)	<b>Fatores Genéticos<sup>2</sup></b> Total(M/F)	<b>Obesidade (IMC &gt;25Kg/m<sup>2</sup>)</b> Total(M/F)	<b>Consumo excessivo de álcool</b> Total(M/F)	<b>Ruptura</b> Total(M/F)	<b>Malignização</b> Total(M/F)	<b>Ressecção</b> Total(M/F)
An (2015), China	0 (0/0)	1 (1/0)	7 (3/4)	5 (2/3)	0 (0/0)	5 (5/0)	3*
Bossen (2017), Dinamarca	Não informado	Não informado	Não informado	Não informado	Não informado	8 (8/0)	15 (1/14)
Deneve (2009), EUA	68*	Não informado	Não informado	Não informado	31 (3/28)	5 (1/4)	119*
Dokmak (2009), França	97(2/95)	3 (2/1)	Não informado	Não informado	26 (2/24)	10 (6/4)	118*
Farges (2010), França	8 (2/6)	1 (1/0)	6 (6/0)	Não informado	Não informado	23 (16/7)	Não informado
Garcovich (2018), Itália	12 (1/11)	3 (0/3)	7*	0 (0/0)	0 (0/0)	0 (0/0)	4*
Huang (2019), Taiwan	3 (0/3)	2 (1/1)	9 (4/5)	5 (5/0)	5 (2/3)	6 (4/2)	35*
Izu (2020), Japão	4 (0/4)	6 (1/5)	6 (5/1)	6 (4/2)	Não informado	3 (2/1)	38 (18/20)

<sup>1</sup>Inclui anticoncepcionais orais (ACO), anabolizantes, terapias de reposição hormonal e uso de hormônios para tratamento de disforia de gênero e infertilidade.

<sup>2</sup>Inclui GSD tipo Ia e anemia de Fanconi

\*Artigo informa apenas quantidade total de pacientes, sem diferenciar entre homens e mulheres

Dados do tamanho médio, tipo histológico e quantidade de tumores com malignização estão descritos na Tabela 3. Em um dos trabalhos<sup>(26)</sup>, devido ao fato de não ter encontrado malignização na amostra, os dados não foram descritos na tabela. Os adenomas foram classificados em sua maioria como únicos em quantidade em quatro trabalhos<sup>(10)(19)(21)(24)</sup>, como múltiplos em um dos trabalhos<sup>(28)</sup> e não tiveram sua quantidade informada em dois deles<sup>(25)(27)</sup>. Quanto ao tipo histológico, os adenomas foram descritos principalmente como do subtipo  $\beta$ -catenina mutado ou inclassificáveis. Em dois dos trabalhos<sup>(19)(27)</sup>, os adenomas que foram classificados como inflamatórios também possuíam mutação de  $\beta$ -catenina. Três trabalhos não informaram os tipos histológicos dos tumores com malignização<sup>(21)(24)(25)</sup>. O tamanho médio em centímetros não foi informado em dois trabalhos<sup>(25)(28)</sup>. A média no diâmetro dos tumores com malignização foi superior a 5cm em todos os trabalhos e apenas um deles não constatou malignização em tumores menores que 5cm<sup>(21)</sup>.

TABELA 3 – Tamanho, quantidade e tipo histológico de adenomas hepatocelulares associados à malignização.

Autor, Ano, País	Tamanho médio em cm (variação)	Tipo histológico				Quantidade	
		Inflamatório	HNF $\alpha$ 1	$\beta$ -catenina	Inclassificável	Único	Múltiplos
An (2015), China	8.1 (2 - 16)	Não informado	Não informado	Não informado	Não informado	5	0
Bossen (2017), Dinamarca	Não informado	Não informado	Não informado	Não informado	Não informado	Não informado	Não informado
Deneve (2009), EUA	11.6 (8 - 18)	Não informado	Não informado	Não informado	Não informado	4	1
Dokmak (2009), França	8.4 (1 - 22)	Não informado	Não informado	2	3	7	3
Farges (2010), França	10 (3 - 18)	14*	Não informado	16	7	20	3
Garcovich <sup>1</sup> (2018), Itália	-	-	-	-	-	-	-
Huang (2019), Taiwan	5.9 (não informado)	5*	0	6*	0	Não informado	Não informado
Izu (2020), Japão	Não informado	1	0	0	2	1	2

<sup>1</sup>Dados não pertinentes, pois o trabalho não encontrou malignização na amostra.

\*Dados do subtipo inflamatório estão contidos no subtipo  $\beta$ -catenina.

## 6 DISCUSSÃO

Esta revisão encontrou uma maior prevalência de adenoma hepatocelular no sexo feminino em relação ao sexo masculino<sup>(10)(19)(21)(25)(26)(28)</sup>. Foi possível notar que quanto maior a amostra mais acentuada se torna essa prevalência. Esse dado está em conformidade com o que é comumente descrito na literatura, visto que o adenoma hepatocelular é frequentemente associado ao uso de anticoncepcionais orais (ACO)<sup>(3)</sup>. Seis dos estudos analisados mencionam uso de ACO em mulheres com adenoma hepatocelular<sup>(10)(19)(21)(26)(27)(28)</sup>, mas apenas um deixa claro quando uma paciente com malignização do tumor tinha histórico de uso de ACO<sup>(21)</sup>. Dessa maneira, apesar de essa associação ser comprovada, visto que o adenoma hepatocelular era um tumor considerado extremamente raro antes da década de 1960, quando começaram a surgir os primeiros anticoncepcionais orais<sup>(4)(11)(16)</sup>, talvez não seja suficiente para comprovar o seu papel referente à malignização desses tumores.

Ademais, alguns estudos demonstraram que, embora menos acometidos, indivíduos do sexo masculino possuem maior probabilidade de malignização do tumor<sup>(10)(19)(24)(25)(27)(28)</sup>, sendo esta muitas vezes acompanhada de consumo excessivo de álcool<sup>(24)(27)(28)</sup>, uso de anabolizantes<sup>(10)(19)(26)</sup> e também de fatores genéticos, como anemia de Fanconi<sup>(19)</sup> e *Glycogen Storage Disease* (GSD)<sup>(26)(27)(28)</sup>. Além disso, normalmente essa malignização é relacionada também ao tamanho do tumor, ocorrendo principalmente em tumores com diâmetro superior a 10 centímetros (cm)<sup>(3)(4)</sup>, porém cinco trabalhos encontraram esse desfecho em tumores menores que 5cm<sup>(10)(19)(24)(26)(27)</sup>, ocorrendo também mais frequentemente em homens. Assim, o presente trabalho corrobora a possível ligação entre o sexo masculino e a maior chance de malignização do adenoma hepatocelular mesmo nos casos em que este possa ser considerado relativamente pequeno. Essa maior taxa de malignização em homens talvez possa ser explicada pelo fato de que o estrogênio pode proteger os hepatócitos de uma transformação maligna, bem como o fato de a proporção de mulheres ligada ao consumo excessivo de álcool ser bem menor que homens<sup>(24)</sup>. Diante disso, embora mulheres com tumores pequenos (<5cm) em uso de ACO muitas vezes possam se beneficiar de um tratamento mais conservador com a retirada do hormônio<sup>(22)</sup>, existe uma indicação para ressecção do tumor no sexo

masculino independente do tamanho, uma vez que o risco de malignização neste sexo é consideravelmente maior<sup>(2)(3)(10)(24)(25)</sup>.

É importante ressaltar que a malignização do adenoma hepatocelular é entendida como a transformação deste em carcinoma hepatocelular. Portanto, a classificação e diferenciação do tumor quanto ao seu tipo histológico também se torna de suma importância, visto que determinados tipos histológicos têm maior propensão à malignização<sup>(29)</sup>. Sendo assim, corroborando o que é comumente encontrado na literatura, os estudos analisados também encontraram que tumores relacionados à mutação da  $\beta$ -catenina possuem maior predisposição à malignidade<sup>(10)(19)(24)(26)(27)(28)</sup>. Como a definição do tipo histológico é possível através de biópsia, exames de imagem como a ressonância magnética<sup>(29)</sup> e tomografia computadorizada<sup>(20)</sup> ou diretamente através da ressecção do tumor<sup>(10)</sup>, esta última pode ser a alternativa mais viável para tratamento tanto de tumores maiores que 5 cm quanto para aqueles sem relação com outras variáveis como síndromes metabólicas e uso de hormônios, principalmente em mulheres, uma vez que o tratamento conservador com retirada do hormônio e mudança de estilo de vida pode ser a primeira opção de tratamento nesses casos<sup>(18)</sup>.

Dentro desse espectro, em um dos trabalhos analisados<sup>(10)</sup>, a partir de 1990, todos os pacientes do centro onde o estudo ocorreu foram submetidos à ressecção do tumor, sendo que em pacientes com tumores múltiplos foram ressecados aqueles cujo diâmetro era maior que 3cm. Após a ressecção, 97% desses pacientes encontravam-se vivos após uma média de 70 meses, incluindo os 10 pacientes com malignização do tumor e apenas 9 pacientes tiveram recorrência do tumor, todos sem complicações. Apesar disso, o estudo deixa claro que um tratamento mais agressivo como a ressecção deve ser considerado preferencialmente em todos os indivíduos do sexo masculino, e em mulheres com tumores acima de 5cm, independentemente de serem tumores únicos ou múltiplos. Tumores menores ou de tipo histológico não comumente associado a complicações como ruptura e malignização, podem ser tratados de forma mais conservadora, a exemplo de embolização da artéria hepática e mudança de estilo de vida.

Em relação à ruptura do tumor, é possível observar que existe um risco maior de ruptura quanto maior for o seu diâmetro<sup>(21)</sup>, uma vez que o fígado é um órgão friável e o adenoma é um tumor que se apresenta habitualmente de forma não encapsulada<sup>(4)</sup>. De forma semelhante à malignização do tumor, a ruptura é mais frequente em tumores maiores que 10cm de diâmetro, em homens, e em adenomas associados à mutação da  $\beta$ -catenina<sup>(29)</sup>.

Doenças que afetam o fígado também devem ser consideradas na hora de definir o melhor tratamento para o adenoma hepatocelular. Fatores genéticos como anemia de Fanconi e GSD, afetam os hepatócitos e modificam a estrutura do órgão<sup>(5)</sup>. Essas doenças podem tipicamente ser tratadas com hormônios andrógenos, aumentando o risco de surgimento de adenomas hepatocelulares nesses pacientes<sup>(6)</sup>, necessitando assim de um acompanhamento mais constante tendo em vista a prevenção do tumor. Além dos fatores genéticos, a obesidade também é considerada um fator de risco para o surgimento do adenoma hepatocelular, principalmente associado a síndromes metabólicas, porém estudos já observaram regressão de tumor com um tratamento conservador através da redução de peso, seja por mudança de estilo de vida ou através de cirurgias bariátricas<sup>(18)(30)</sup>. Por fim, o consumo excessivo de álcool também pode ser considerado um fator de risco para o surgimento de adenoma hepatocelular, embora em menor proporção do que o sexo masculino, o tamanho do tumor e sua classificação histológica<sup>(24)</sup>. O consumo excessivo de álcool está ligado a esteatose hepática<sup>(27)</sup> e a cirrose, embora esta última não tenha uma relação definida e comprovada com o surgimento de adenomas hepatocelulares. Dois dos estudos analisados trouxeram dados de pacientes com malignização do tumor e histórico de consumo excessivo de álcool<sup>(24)(27)</sup>, corroborando a possibilidade de este ser um fator de risco para esse desfecho.

Em geral, os estudos analisados não abordaram as variáveis de tabagismo, sedentarismo e involução dos tumores, e muitos não discriminaram todas as variáveis por sexo.

Dois dos estudos analisados foram realizados na Ásia, mais especificamente no Japão<sup>(28)</sup> e na República de Taiwan<sup>(27)</sup> e levantaram a questão de a diferença entre a incidência de adenomas hepatocelulares em homens e mulheres nesses

países não ser tão enfática quanto em países da Europa e América. Uma possível explicação para esse fenômeno pode ser o fato de a política de controle de natalidade em países asiáticos habitualmente não ser baseada no uso de contraceptivos orais<sup>(27)</sup>. Em muitos países asiáticos, como a China, mulheres utilizam ACO apenas antes do casamento e, após o nascimento do primeiro filho, iniciam o uso de dispositivos intrauterinos<sup>(31)</sup>. Essa exposição relativamente curta pode também ser um fator para que os casos de adenomas hepatocelulares em homens em países orientais não sejam considerados raros como em países ocidentais.

Por fim, o adenoma hepatocelular, apesar de raro, vem crescendo em incidência na atualidade, tanto devido ao uso de ACO e esteroides anabolizantes quanto pela maior utilização de exames de imagem, o que aumenta o diagnóstico incidental em pacientes assintomáticos. Diante desse cenário, é de suma importância saber manejar esse tumor, que apesar de benigno, possui um risco de transformação maligna relativamente alto em homens.

## **7 CONCLUSÃO**

Os estudos revelam uma diferença entre os sexos no que tange a incidência, prognóstico e conduta do adenoma hepatocelular, sendo necessária uma abordagem mais agressiva no sexo masculino. Esta se dá devido a um maior risco de malignização em homens, mesmo em tumores menores que 5cm.

## 8 REFERÊNCIAS

1. Bioulac-Sage P, Laumonier H, Couchy G, Le Bail B, Cunha AS, Rullier A, et al. Hepatocellular adenoma management and phenotypic classification: The Bordeaux experience. *Hepatology*. 2009;50(2):481–9.
2. Vijay A, Elaffandi A, Khalaf H. Hepatocellular adenoma: An update. Vol. 7, *World Journal of Hepatology*. Baishideng Publishing Group Co; 2015. p. 2603–9.
3. Colombo M, Forner A, Ijzermans J, Paradis V, Reeves H, Vilgrain V, et al. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of benign liver tumours. *J Hepatol*. 1º de agosto de 2016;65(2):386–98.
4. Szor DJ, Ursoline M, Herman P. ADENOMA HEPÁTICO Hepatic adenoma. 2013.
5. Reddy SK, Kishnani PS, Sullivan JA, Koeberl DD, Desai DM, Skinner MA, et al. Resection of hepatocellular adenoma in patients with glycogen storage disease type Ia. *J Hepatol*. novembro de 2007;47(5):658–63.
6. Kim H, Park YN. Hepatocellular adenomas: Recent updates. Vol. 55, *Journal of Pathology and Translational Medicine*. Seoul National University; 2021. p. 171–80.
7. Stoot JHMB, Coelen RJS, De Jong MC, Dejong CHC. Malignant transformation of hepatocellular adenomas into hepatocellular carcinomas: a systematic review including more than 1600 adenoma cases. Vol. 12, *HPB*. Elsevier B.V.; 2010. p. 509–22.
8. Zucman-Rossi J, Jeannot E, Van Nhieu JT, Scoazec JY, Guettier C, Rebouissou S, et al. Genotype-phenotype correlation in hepatocellular adenoma: New classification and relationship with HCC. *Hepatology*. março de 2006;43(3):515–24.
9. Van Aalten SM, De Man RA, Ijzermans JNM, Terkivatan T. Systematic review of haemorrhage and rupture of hepatocellular adenomas. Vol. 99, *British Journal of Surgery*. John Wiley and Sons Ltd; 2012. p. 911–6.
10. Dokmak S, Paradis V, Vilgrain V, Sauvanet A, Farges O, Valla D, et al. A Single-Center Surgical Experience of 122 Patients With Single and Multiple Hepatocellular Adenomas. *Gastroenterology*. 2009;137(5):1698–705.
11. Chang CY, Hernandez-Prera JC, Roayaie S, Schwartz M, Thung SN. Changing Epidemiology of Hepatocellular Adenoma in the United States: Review of the Literature. *Int J Hepatol*. 2013;2013:1–7.
12. Nault JC, Bioulac-Sage P, Zucman-Rossi J. Hepatocellular benign tumors—from molecular classification to personalized clinical care. Vol. 144, *Gastroenterology*. W.B. Saunders; 2013. p. 888–902.

13. Bioulac-Sage P, Cubel G, Balabaud C, Zucman-Rossi J. Revisiting the pathology of resected benign hepatocellular nodules using new immunohistochemical markers. *Semin Liver Dis.* 2011;31(1):91–103.
14. Begnami S, Paulo S. CLASSIFICAÇÃO MOLECULAR DOS ADENOMAS HEPÁTICOS ATRAVÉS DE MARCADORES IMUNOISTOQUÍMICOS ANDRÉ LUÍS DE GODOY Dissertação apresentada à Fundação Antônio Prudente para obtenção do título de Mestre em Ciências Área de Concentração: Oncologia Orientadora: Dra. Maria Dirlei Ferreira de. 2016.
15. Liau SS, Qureshi MS, Praseedom R, Huguet E. Molecular Pathogenesis of Hepatic Adenomas and Its Implications for Surgical Management. *Journal of Gastrointestinal Surgery.* outubro de 2013;17(10):1869–82.
16. Edmonson HA, Henderson B, Benton B. Liver-cell adenomas associated with use of oral contraceptive. *New England Journal of Medicine.* 1976;294:470–2.
17. Bioulac-Sage P, Sempoux C, Possenti L, Frulio N, Laumonier H, Laurent C, et al. Pathological Diagnosis of Hepatocellular Cellular Adenoma according to the Clinical Context. *Int J Hepatol.* 2013;2013:1–13.
18. Dokmak S, Belghiti J. Will weight loss become a future treatment of hepatocellular adenoma in obese patients? *Liver International.* 1º de outubro de 2015;35(10):2228–32.
19. Farges O, Ferreira N, Dokmak S, Belghiti J, Bedossa P, Paradis V. Changing trends in malignant transformation of hepatocellular adenoma. *Gut.* 2011;60(1):85–9.
20. Cho SW, Marsh JW, Steel J, Holloway SE, Heckman JT, Ochoa ER, et al. Surgical management of hepatocellular adenoma: Take it or leave it? *Ann Surg Oncol.* outubro de 2008;15(10):2795–803.
21. Deneve JL, Pawlik TM, Cunningham S, Clary B, Reddy S, Scoggins CR, et al. Liver cell adenoma: A multicenter analysis of risk factors for rupture and malignancy. *Ann Surg Oncol.* março de 2009;16(3):640–8.
22. Edmondson HA, Telfer B, Reynolds B, Henderson B, Benton RN; Regression of Liver Cell Adenomas Associated with Oral Contraceptives [Internet]. 1977. Disponível em: <http://annals.org/pdfaccess.ashx?url=/data/journals/aim/19518/>
23. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev.* 5 de dezembro de 2016;5(1).
24. An SL, Wang LM, Rong WQ, Wu F, Sun W, Yu WB, et al. Hepatocellular adenoma with malignant transformation in male patients with non-cirrhotic livers. *Chin J Cancer.* 2015;34(5).
25. Bossen L, Grønbaek H, Lykke Eriksen P, Jepsen P. Men with biopsy-confirmed hepatocellular adenoma have a high risk of progression to

- hepatocellular carcinoma: A nationwide population-based study. *Liver International*. 1º de julho de 2017;37(7):1042–6.
26. Garcovich M, Faccia M, Meloni F, Bertolini E, de Sio I, Calabria G, et al. Contrast-enhanced ultrasound patterns of hepatocellular adenoma: an Italian multicenter experience. *J Ultrasound*. 1º de junho de 2019;22(2):157–65.
  27. Huang WC, Liao JY, Jeng YM, Liu KL, Lin CN, Song HL, et al. Hepatocellular adenoma in Taiwan: Distinct ensemble of male predominance, overweight/obesity, and inflammatory subtype. *Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia)*. 1º de abril de 2020;35(4):680–8.
  28. Izu A, Sugitani M, Kinukawa N, Matsumura H, Ogawa M, Moriyama M, et al. Hepatocellular adenoma, approximately half and predominantly inflammatory subtype, in 38 Japanese patients with several differences in age, gender, and clinical background factors from Western populations. *Hepatology Research*. 1º de março de 2021;51(3):336–42.
  29. Laumonier H, Bioulac-Sage P, Laurent C, Zucman-Rossi J, Balabaud C, Trillaud H. Hepatocellular adenomas: Magnetic resonance imaging features as a function of molecular pathological classification. *Hepatology*. 2008;48(3):808–18.
  30. Bioulac Sage P, Taouji S, Possenti L, Balabaud C. Hepatocellular adenoma subtypes: The impact of overweight and obesity. *Liver International*. setembro de 2012;32(8):1217–21.
  31. Lin H, Van Den Esschert J, Liu C, Van Gulik TM. Systematic review of hepatocellular adenoma in China and other regions. Vol. 26, *Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia)*. Blackwell Publishing; 2011. p. 28–35.