



ISSN: 2230-9926

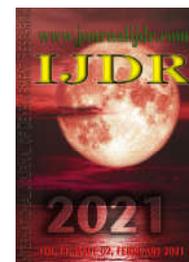
Available online at <http://www.journalijdr.com>

IJDR

International Journal of Development Research

Vol. 11, Issue, 02, pp. 44236-44239, February, 2021

<https://doi.org/10.37118/ijdr.20732.02.2021>



RESEARCH ARTICLE

OPEN ACCESS

CARCINOMA FIBROLAMELAR: RELATO DE CASO CLÍNICO EM UM HOSPITAL DE ATENÇÃO TERCIÁRIA

Aurélio Carvalhais^{1,*}, Paulino José do Bomfim Junior², Ana Loísa Silva de Menezes¹, Ligia Aparecida Machado¹ and Liliana Sampaio Costa Mendes¹.

¹Instituto Hospital de Base do Distrito Federal (IHBDF), Brasília - DF, Brasil

²Estudante de Medicina do 5^a ano, Universidade Católica de Brasília

ARTICLE INFO

Article History:

Received 14th December, 2020

Received in revised form

24th December, 2020

Accepted 08th January, 2021

Published online 24th February, 2021

Key Words:

Carcinoma Fibrolamelar;
Tumores Hepáticos.

*Corresponding author: Aurélio Carvalhais

ABSTRACT

O hepatocarcinoma fibrolamelar é uma neoplasia que tem preferência por indivíduos jovens e sem qualquer hepatopatia de base. Se diferencia do clássico hepatocarcinoma, que acomete indivíduos com idade mais avançada, geralmente cirróticos ou portadores crônicos do vírus B. Por ser relativamente raro, pouco discutido no meio médico e ter apresentação atípica, seu diagnóstico pode ser um desafio. O objetivo deste estudo é difundir no meio médico informações a respeito desta neoplasia e incitar maiores discussões e estudos aprofundados, visando buscar respostas ainda desconhecidas pela ciência acerca da fisiopatologia deste tumor.

Copyright © 2021, Aurélio Carvalhais et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Citation: Aurélio Carvalhais, Paulino José do Bomfim Junior, Ana Loísa Silva de Menezes et al. "Carcinoma fibrolamelar: relato de caso clínico em um hospital de atenção terciária", *International Journal of Development Research*, 11, (02), 44236-44239.

INTRODUCTION

O Carcinoma Hepatocelular (CHC) se apresenta em cinco tipos histológicos diferentes: CHC esclerosante, Carcinoma Fibrolamelar (CFL), carcinoma colangiocelular, hepatocolangiocarcinoma e hepatoblastoma (GOMES *et al.*, 2013). O CFL é um tipo de neoplasia primária do fígado sendo uma variante patologicamente distinta do CHC (WEEDA *et al.*, 2013). É uma entidade bastante rara, sendo descrito na literatura uma incidência de 0,02 casos para cada 100.000 indivíduos e corresponde a menos de 1% das neoplasias primárias do fígado (GRAHAM, 2018; PAWLIK; LAFARO, 2015). A faixa etária mais afetada costuma estar entre a segunda e a terceira década de vida, diferentemente do CHC cuja faixa etária mais acometida geralmente está por volta da sexta década de vida (LIN; YANG, 2018; SHAH; KAMBOJ; CLEARY, 2018). No que cerne a possíveis fatores de risco para o desenvolvimento da doença, este tumor não apresenta dados bem descritos nesse sentido, diferentemente de outros tumores hepáticos com fatores de risco relacionados ao uso de anticoncepcionais, etilismo, cirrose e as hepatites virais, por exemplo (GASTROENTEROL, 2019; YAMASHITA *et al.*, 2016). No CFL o paciente geralmente está isento de qualquer hepatopatia de base que possa desencadear o desenvolvimento da doença (GRAHAM, 2018).

Sob a perspectiva histológica, o termo "fibrolamelar" deve-se a suas características de um agrupado de células tumorais poligonais, geralmente com típico volume aumentado, interpostos por tecido fibroso que favorece o aspecto de nódulos e trabéculas (ANDERSEN, 2015; LUTHER; DIENSTAG, 2019). Em termos citológicos, os nucléolos são proeminentes, com citoplasma eosinofílico e as mitoses são raras (CHAUDHARI *et al.*, 2018; STEVENS *et al.*, 2008). O prognóstico costuma ser reservado e piora muito diante da presença de metástases para linfonodos regionais (NJEI, 2014). Sendo o tratamento de escolha cirúrgico, com intermediária a baixa resposta à terapia quimioterápica (NJEI; KONJETI; DITAH, 2014; YAMASHITA *et al.*, 2016). Neste artigo, revisamos o manejo atual sobre as perspectivas epidemiológicas, diagnósticas e terapêuticas do CFL tendo por base um caso clínico acompanhado em hospital de atenção terciária do Distrito Federal.

MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de um estudo retrospectivo tipo relato de caso com subsequente revisão bibliográfica com base no diagnóstico do CFL em um paciente internado na enfermaria de gastroenterologia do Hospital de Base do Distrito Federal em 2019.

Foi solicitada a dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido diante do falecimento do paciente em questão, sendo os dados coletados de anotações em prontuário. A revisão bibliográfica foi elaborada com base em artigos pesquisados em três bancos de dados LILACS (Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), PubMed e SciELO, entre 2013 e 2020, utilizando os descritores: Carcinoma Fibrolamelar e Tumores Hepáticos nas línguas inglesa e portuguesa sendo escolhidos aqueles que estavam disponibilizados na íntegra e que preenchiam os critérios dos objetivos do trabalho, voltados para abordagens diagnósticas e terapêuticas do tumor.

RELATO DE CASO

Paciente, 19 anos, residente de Barreiras-BA, iniciou em Abril de 2018 quadro progressivo de astenia, dispneia aos pequenos esforços, febre diária vespertina, sensação de plenitude abdominal e perda ponderal. Passou por atendimentos médicos em seu estado e foi encaminhado aos serviços de saúde do Distrito Federal, com as hipóteses de Calazar, Neoplasia Hematológica ou Endocardite Bacteriana. De Julho de 2018 até Janeiro de 2019, o mesmo permaneceu aos cuidados do Hospital Regional da Asa Norte (HRAN), tendo apresentado inicialmente nesse período piora clínica progressiva e assim manteve-se internado em setores de diversas especialidades médicas do hospital, entre elas a Cardiologia e a Cirurgia Geral. Sendo estabelecido ao início de sua internação, acompanhamento com a hipótese de Endocardite Bacteriana e, para tal iniciou tratamento antibiótico com Oxacilina e Gentamicina.

Diante da investigação diagnóstica, durante esse período identificou-se inicialmente, através de uma USG de Abdome, tecido hepático com ecotextura heterogênea e duas massas de aspectos indeterminados associadas ao quadro febril. A partir dos achados pela USG de Abdome com a clínica vigente levantou-se a suspeita de abscesso hepático e assim foi feita adequação da medicação para Cefepime, Meropenem e Vancomicina por um período de 28 dias. Posto isto, em adicional à investigação, optou-se por solicitar ainda, sorologias para HIV e Leishmaniose, além de hemoculturas e marcadores tumorais, como CEA, CA 19-9 e Alfa Fetoproteína, entretanto todos os marcadores e sorologias apresentaram resultados negativos. Com a persistência do quadro de picos febris, em Agosto de 2018, mesmo diante do tratamento antimicrobiano, foi decidido então pela realização de uma Biópsia Hepática, entretanto a mesma encontrou apenas alterações reativas no tecido hepático sem achados morfológicos sugestivos para malignidade. Após os cuidados relatados, o paciente apresentou melhora importante do quadro geral, e assim, recebeu alta do serviço ainda em Setembro do mesmo ano. Em Janeiro de 2019, o paciente retornou ao Pronto Socorro do HRAN com queixa de astenia e perda ponderal importante, que se iniciaram logo após a alta em Setembro de 2018. Em seguida da avaliação no serviço, optou-se pelo encaminhamento do paciente ao Instituto Hospital de Base do Distrito Federal, para melhor avaliação dos serviços de Gastroenterologia e Oncologia.

Ao exame físico, logo depois de sua admissão no serviço em Janeiro de 2019, apresentava-se febril, sopro sistólico 2+/6+ em foco aórtico, abdome com hepatomegalia e dor à palpação do hipocôndrio direito. Aos exames laboratoriais, apresentava anemia, aumento de transaminases (AST e ALT, 1,7 e 2,3 vezes acima dos valores de referência, respectivamente) e aumento de enzimas canaliculares (Fosfatase alcalina e GGT 20,6 e 3,7 vezes acima do valor de referência, respectivamente), sendo solicitado adicionalmente novos exames de imagem, como Tomografia Computadorizada de Abdome, Tórax, Ecocardiograma, além da dosagem de Alfa Fetoproteína. Pela Tomografia Computadorizada de Abdome foram observadas duas grandes lesões expansivas hepáticas hipodensas, com baixa impregnação e heterogêneas pelo meio de contraste, sendo a de maior diâmetro com 13,4 x 16,6 cm e a de menor diâmetro com 8,4 x 7,6cm; além de infiltração das veias supra-hepáticas média e direita, bem como de ramos da veia porta. Descobriu-se ainda extensa linfadenopatia junto ao hilo hepático com 4,8 x 4,8 cm, além de

outras linfadenopatias junto às porções cefálica/corpo pancreático com 4,8 x 3,3 cm, sendo estas relacionadas a provável disseminação secundária, conforme evidenciado na Figura 1.

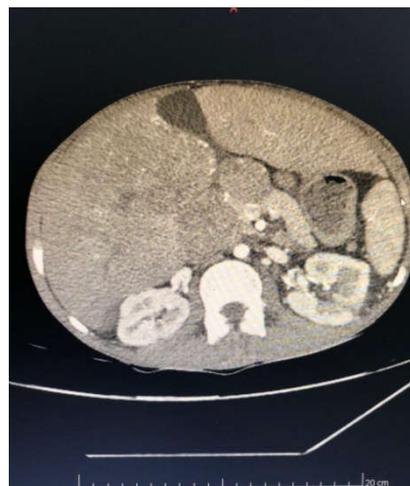


Figura 1 Tomografia Computadorizada de Abdome com Contraste à admissão mostrando alterações hepáticas e linfadenomegalias, além de infiltração de veias supra hepáticas e Porta

A Tomografia Computadorizada de Tórax demonstrou lesão em plano de clivagem com o fígado, exercendo compressão sobre o coração e veia cava inferior, sugestiva de infiltração tumoral. Já o Ecocardiograma apresentou vegetação em valva aórtica e massa em porção posterior do átrio direito. Diante dos laudos dos exames de imagem, foi feito o resgate da biópsia realizada ainda no ano anterior, para re-avaliação na patologia do Instituto Hospital de Base com auxílio de imuno-histoquímica, que evidenciou achados sugestivos para CFL, como: CK7 +, HepPar +, Alfa Fetoproteína -. Além disso, optou-se pela execução de nova biópsia hepática, que fechou o diagnóstico de CFL ao constatar proliferação hepatocelular com atipias, presentes em aproximadamente 30% da amostra, e tecido hepático adjacente com alterações compatíveis com hepatopatia crônica. Paciente foi então encaminhado para avaliação do serviço de Oncologia onde recebeu estadiamento T4N1M1 e Performance Status com restrição à realização de atividades físicas rigorosas (ECOG 1 / Karnofsky 70%) que por sua vez indicou tratamento com quimioterapia paliativa com Capecitabina e Oxaliplatina, visto impossibilidade de ressecção cirúrgica devido a invasão vascular. Mesmo diante do início terapêutico com a Oncologia, o paciente evoluiu com piora clínica progressiva, haja vista que além da síndrome consumptiva, astenia severa e ascite, apresentou ainda piora importante do quadro algíco em abdome superior. Diante da ausência de terapias modificadoras de doença, foi decidido pelo estabelecimento de cuidados paliativos, vindo a óbito no dia 10/06/19, pouco mais de um ano após início do quadro clínico.

DISCUSSÃO

Clinicamente, o CFL apresenta-se em uma parcela importante dos casos com sintomas inespecíficos, como dor abdominal associada a náuseas e perda ponderal, além da sensação de plenitude gástrica e massa hepática (KASSAHUN, 2016; PAWLIK; LAFARO, 2015). No caso do nosso paciente, os sintomas iniciais foram inespecíficos, condizentes com a literatura e em três meses o mesmo foi encaminhado à atenção terciária, o que reflete a progressão rápida que o tumor apresenta. O diagnóstico frequentemente é feito de forma tardia (EGGERT *et al.*, 2013). Sendo importante que durante a investigação diagnóstica seja feito o diagnóstico diferencial com outras patologias como doenças malignas do fígado (Primárias e Secundárias) e doenças benignas (Hiperplasia Nodular Focal e Adenoma Hepatocelular) (KASSAHUN, 2016; SANTIAGO-REYNOSO *et al.*, 2019).

Para tanto, se faz necessário lançar mão de exames de imagem e marcadores bioquímicos e tumorais que possam auxiliar no estabelecimento destes diagnósticos diferenciais, como a Ultrassonografia de Abdome (USG), a Tomografia Computadorizada (TC), a Ressonância Magnética (RM), exames histológicos e imuno-histoquímicos (CHAKRABARTI *et al.*, 2019; LAMARCA *et al.*, 2020). A USG é considerada a modalidade diagnóstica inicial para a avaliação hepática, com propriedades para identificar e dimensionar massas intra e extra-hepáticas, além de dilatações ductais intra e extra-hepáticas (GANESHAN *et al.*, 2018; KASSAHUN, 2016). Entretanto sob a perspectiva de diferenciação tumoral, a TC e a RM são melhores indicadas, identificando no caso do CFL geralmente lesões únicas, de grandes dimensões e que podem ser encontradas em qualquer local da topografia hepática, além de proporcionarem uma melhor investigação quanto a possíveis implantes metastáticos (GASTROENTEROL, 2019; KASSAHUN, 2016). O CFL apresenta-se como unifocal em 90% dos casos e multifocal em 10% dos casos (MARTINS *et al.*, 2001). No caso descrito, o paciente apresentava pela TC de Abdome Superior duas massas volumosas em topografia hepática, apresentando ainda sinais sugestivos de infiltração tumoral, e assim, o estadiamento TNM afastou o direcionamento terapêutico curativo (CHAKRABARTI *et al.*, 2019; YAMASHITA *et al.*, 2016). Para o estadiamento, evidenciou-se tumor hepático com invasão direta de outros órgãos, achado que configura o tamanho tumoral como T4. Haja vista que pela TC de Tórax, foi evidenciado lesão expansiva em mediastino médio, adjacente à gordura cardiofrênica e insinuada à região hilar direita, medindo 8,5 x 5,2 cm, exibindo contato direto com o Átrio Direito e com as veias pulmonares ipsilaterais, associadas ainda a pequenas formações sólidas não calcificadas nos segmentos ápico posterior do Lobo Superior Esquerdo e basolateral do Lobo Inferior Esquerdo, medindo 4 mm. Pela Ecocardiografia Transtorácica, constatou-se a presença de 2 formações sólidas em valva Aórtica, sendo a de maior diâmetro com padrão hiperecogênico, algodonosa, medindo 13 mm e aderida entre folhetos coronarianos direito e esquerdo, dados estes que juntamente a demais achados clínicos corroboraram com um estadiamento T4N1M1.

Pelos exames laboratoriais, costuma haver transaminases e enzimas canaliculares normais ou discretamente elevadas e alfa-fetoproteína (AFP) normal ou com alterações mínimas, diferente do CHC, onde a AFP é o principal marcador a ser alterado (LIN; YANG, 2018; MATSUKUMA; YEH, 2019). A confirmação é feita mediante histopatológico associado a imuno-histoquímica, o que no caso em questão corroborou com o diagnóstico de CFL ao evidenciar dados típicos como a AFP negativa e os marcadores CK7 e HepPar positivos (NJEI; KONJETI; DITAH, 2014). No caso descrito as enzimas hepáticas apresentaram leves alterações variando entre 1,7 a 2,3 vezes o valor de referência durante todo o acompanhamento clínico do paciente, de forma semelhante, as provas de função hepática também seguiram o mesmo modelo, constatando-se o padrão levantado por Chakrabarty (2019). A histopatologia caracteriza-se por grandes células poligonais com citoplasma oncocítico e eosinofílico, além de nucléolos proeminentes (LIN; YANG, 2018). Os hepatócitos são separados devido a uma abundância de trabéculas de fibrose (MARTINS *et al.*, 2001). Parâmetros estes que diferenciam do CHC que se apresenta histologicamente por células tumorais que expressam características de esteato hepatite, incluindo esteatose, balonismo e a presença de corpos de Mallory-Denk (Pela coloração com hematoxilina e eosina) (LIN; YANG, 2018). O tratamento de escolha, quando possível, consiste em ressecção cirúrgica da massa hepática associada à linfadenectomia periportal completa (CHAUDHARI *et al.*, 2018; MATSUKUMA; YEH, 2019; SANTIAGO-REYNOSO *et al.*, 2019). Nestes casos, a sobrevida é maior em relação ao CHC clássico, variando a sobrevida pós operatória em 5 anos de 26-79%, com mediana entre 31-174 meses (YAMASHITA *et al.*, 2016). Diante da invasão vascular, o tratamento cirúrgico curativo deixou de ser de escolha para o paciente do caso relatado (CHAKRABARTI *et al.*, 2019; YAMASHITA *et al.*, 2016). O transplante hepático ortotópico é considerado em casos selecionados, muito embora, devido a raridade do CFL, as evidências científicas acerca do transplante não são adequadamente robustas

(ATIENZA *et al.*, 2017; NJEI; KONJETI; DITAH, 2014). Diante disso, quando se comparam pacientes transplantados com o CHC e CFL, a sobrevida é considerada semelhante (ATIENZA *et al.*, 2017). Por fim, a terapia sistêmica quimioterápica, é a terceira opção de tratamento, apresentando resultados mais frustrados, visto que o CFL tende a não ser quimio-responsivo (CHAUDHARI *et al.*, 2018; WEEDA *et al.*, 2013). O esquema feito normalmente consiste na associação de Cisplatina com 5-Fluorouracil, dentre outras variações, mas nenhuma delas mostrou evidência de aumento importante de sobrevida, sendo esta, em média, menor que 10% em cinco anos, com mediana menor que dois anos (EGGERT *et al.*, 2013; WEEDA *et al.*, 2013). Tendo por base o desfecho final do caso, o paciente foi direcionado para cuidados paliativos diante da progressão tumoral e do retardo no estabelecimento final de seu diagnóstico, o que evidencia a importância do diagnóstico precoce para que então seja possível almejar um desfecho mais favorável, principalmente diante dos dados de estudos que indicam a boa resposta terapêutica cirúrgica quando do diagnóstico precoce.

Quanto ao prognóstico, há bastante divergência na literatura, mas sabe-se que depende do grau de invasão vascular e linfática, idade do paciente, estadiamento, número de tumores, presença de trombose tumoral e possibilidade de ressecção cirúrgica (CHAUDHARI *et al.*, 2018; GRAHAM, 2018). O CFL é uma entidade pouco discutida, mesmo entre especialistas. É necessário abordar o tema, de forma que este diagnóstico não seja atrasado e que o paciente acometido tenha rápido acesso ao tratamento cirúrgico, quando possível. Dados recentes indicam que ainda não existem estudos clínicos robustos que demonstrem uma melhora de sobrevida para pacientes com o tumor que foram submetidos ao tratamento exclusivamente quimioterápico, entretanto acredita-se que tal panorama se deve ao fato de que a doença se apresenta com uma incidência muito baixa, o que dificulta o desenvolvimento de pesquisas terapêuticas direcionadas.

CONCLUSÃO

O diagnóstico do CFL exige alto grau de suspeição clínica e o mesmo é uma entidade de prognóstico sombrio quando há retardo em sua confirmação.

Conflito De Interesses: Os autores relatam nenhum conflito de interesse.

REFERÊNCIAS

- Andersen, J. B. Fibrolamellar hepatocellular carcinoma: A rare but distinct type of liver cancer. *Gastroenterology*, v. 148, n. 4, p. 707-710, 2015.
- Atienza, L. G. *et al.* Liver transplantation for fibrolamellar hepatocellular carcinoma: A national perspective. *Journal of Surgical Oncology*, v. 115, n. 3, p. 319-323, 2017.
- Chakrabarti, S. *et al.* Clinicopathological features and outcomes of fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *Journal of Gastrointestinal Oncology*, v. 10, n. 3, p. 554-561, 2019.
- Chaudhari, V. A. *et al.* Management of fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *Chinese Clinical Oncology*, v. 7, n. 5, p. 1-11, 2018.
- Eggert, T. *et al.* Fibrolamellar hepatocellular carcinoma in the USA, 2000-2010: A detailed report on frequency, treatment and outcome based on the surveillance, epidemiology, and end results database. *United European Gastroenterology Journal*, v. 1, n. 5, p. 351-357, 2013.
- Ganeshan, D. *et al.* Fibrolamellar hepatocellular carcinoma: Multiphasic ct features of the primary tumor on pre-therapy ct and pattern of distant metastases. *Abdominal Radiology*, v. 43, n. 12, p. 3340-3348, 2018.
- Gastroenterol, W. J. Update on hepatocellular carcinoma: Pathologists' review. *World Journal of Gastroenterology*, v. 9327, n. 14, p. 18, 2019.

- Gomes, Marcos António *et al* . Carcinoma hepatocelular: epidemiologia, biologia, diagnóstico e terapias. *Rev. Assoc. Med. Bras.*, São Paulo , v. 59, n. 5, p. 514-524, Oct. 2013 . Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302013000500017&lng=en&nrm=iso>. Access on 15 Sept. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.ramb.2013.03.005>.
- Graham, R. P. Fibrolamellar Carcinoma: What Is New and Why It Matters. *Surgical Pathology Clinics*, v. 11, n. 2, p. 377–387, 2018.
- Kassahun, W. T. Contemporary management of fibrolamellar hepatocellular carcinoma: Diagnosis, treatment, outcome, prognostic factors, and recent developments. *World Journal of Surgical Oncology*, v. 14, n. 1, p. 1–10, 2016.
- Lamarca, A. *et al*. Fibrolamellar carcinoma: Challenging the challenge. *European Journal of Cancer*, v. 137, p. 144–147, 2020.
- Lin, C. C., Yang, H. M. Fibrolamellar carcinoma a concise review. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*, v. 142, n. 9, p. 1141–1145, 2018.
- Luther, J., Dienstag, J. L. Hardened Liver Due to Fibrolamellar Hepatocellular Carcinoma. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, v. 17, n. 1, p. A27, 2019.
- Martins, Rogéria de Castro *et al* . Hepatocarcinoma fibrolamelar: relato de um caso. *Radiol Bras*, São Paulo , v. 34, n. 2, p. 113-115, abr. 2001 . Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-39842001000200012&lng=pt&nrm=iso>. acessos em 15 set. 2020. <https://doi.org/10.1590/S0100-39842001000200012>.
- Matsukuma, K. E., Yeh, M. M. Update on the pathology of liver neoplasms. *Annals of Diagnostic Pathology*, v. 38, p. 126–137, 2019.
- Njei, B., Konjeti, V. R., Ditah, I. Prognosis of patients with fibrolamellar hepatocellular carcinoma versus conventional hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Gastrointestinal Cancer Research*, v. 7, n. 2, p. 49–54, 2014.
- Pawlik, T., Lefaro, K. Fibrolamellar hepatocellular carcinoma: current clinical perspectives. *Journal of Hepatocellular Carcinoma*, p. 151, 2015.
- Santiago-Reynoso, J. *et al*. Hepatocellular Carcinoma of Fibrolamellar Type in an Adolescent: Case Report and Literature Review. *Gastrointestinal Tumors*, v. 6, n. 1–2, p. 43–50, 2019.
- Shah, S. M., Kamboj, A. K., Cleary, S. P. Large Hepatic Mass in an Adolescent Male. *Gastroenterology*, v. 155, n. 4, p. e9–e10, 2018.
- Stevens, M. *et al*. The British Childhood Cancer Survivor Study: Objectives, methods, population structure, response rates and initial descriptive information. *Pediatric Blood & Cancer*, v. 50, n. 5, p. 1018–1025, 2008.
- Weeda, V. B. *et al*. Fibrolamellar variant of hepatocellular carcinoma does not have a better survival than conventional hepatocellular carcinoma - Results and treatment recommendations from the Childhood Liver Tumour Strategy Group (SIOPEL) experience. *European Journal of Cancer*, v. 49, n. 12, p. 2698–2704, 2013.
- Yamashita, S. *et al*. Prognosis of Fibrolamellar Carcinoma Compared to Non-cirrhotic Conventional Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, v. 20, n. 10, p. 1725–1731, 2016.
