



AFYA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA PARAÍBA
CURSO DE BACHARELADO EM MEDICINA

GABRIELLE MEDEIROS DA SILVA
GRAZIELLE MEDEIROS DA SILVA
JOSÉ ROBERTO DOS SANTOS NETO

**CARCINOMA HEPATOCELULAR FIBROLAMELAR: REVISÃO DE
LITERATURA E RELATO DE CASO**

ISABELA FERNANDES DE MELO PEREIRA
JOÃO VITOR TEIXEIRA GOMES
ESTER DELLANE ALVES INÁCIO IRINEU

**CARCINOMA HEPATOCELULAR FIBROLAMELAR: REVISÃO DE
LITERATURA E RELATO DE CASO**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Afya Faculdade de
Ciências Médicas da Paraíba como
requisito parcial para a obtenção do grau
de Bacharel em Medicina.
Orientadora: Norma Caroline Furtado
Montenegro Loureiro

Biblioteca Afya Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba – Afya Paraíba

S586c Silva, Marina Farias de.

Carcinoma hepatocelular fibrolamelar: revisão de literatura e relato de caso / Gabrielle Medeiros da Silva; Grazielle Medeiros da Silva; José Roberto dos Santos Neto. – Cabedelo, 2024.
11 f.

Trabalho de conclusão de curso (Graduação em Medicina) – Afya Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba, 2024.
Orientadora: Norma Caroline Furtado Montenegro Loureiro.

1. Carcinoma hepatocelular fibrolamelar. 2. Hepatologia. 3. Oncologia. I. Silva, Grazielle Medeiros da. II. Santos Neto, José Roberto dos. III. Loureiro, Norma Caroline Furtado Montenegro (orientadora). IV. Título.

CDU: 616-006

CARCINOMA HEPATOCELULAR FIBROLAMELAR: REVISÃO DE LITERATURA E RELATO DE CASO

FIBROLAMELLAR HEPATOCELLULAR CARCINOMA: LITERATURE REVIEW AND CASE REPORT

Gabrielle Medeiros Da Silva¹, Grazielle Medeiros Da Silva¹, José Roberto Dos Santos Neto¹, Norma Caroline Furtado Montenegro Loureiro².

¹ Graduação em Medicina - Afya – Ciências Médicas da Paraíba

² Docente em Medicina - Afya – Ciências Médicas da Paraíba

RESUMO

Objetivo: Sintetizar o conhecimento atual descrito na literatura sobre o carcinoma hepatocelular fibrolamelar (CHF). **Métodos:** Trata-se de uma pesquisa bibliográfica do tipo integrativa, de natureza descritiva e explicativa. Foram utilizadas as bases de dados disponíveis na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS): Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e USA National Library of Medicine (MEDLINE/PubMed), utilizando os descritores carcinoma hepatocelular fibrolamelar, hepatologia e oncologia. Após a seleção dos artigos, foram extraídas as informações pré-estabelecidas para proceder com a revisão integrativa e a exposição de relato de caso. **Resultados:** O CHF é uma forma rara de câncer primário do fígado, que se destaca por sua apresentação clínica em indivíduos jovens, com um prognóstico mais favorável em comparação com outras formas de hepatocarcinoma. No tratamento do CHF, a ressecção hepática é o tratamento de escolha e a única opção potencialmente curativa, sendo as terapias com multimodalidade reservadas aos casos avançados. **Conclusão:** Diante dos avanços terapêuticos relacionados ao CHF, ressalta-se a necessidade de pesquisas contínuas e da interação entre diferentes especialidades médicas a fim de acurar os desfechos clínicos e melhorar a qualidade de vida dos pacientes afetados por essa neoplasia.

Palavras-Chave: Carcinoma Hepatocelular Fibrolamelar, Hepatologia, Oncologia.

ABSTRACT

Objective: To synthesize the current knowledge described in the literature about fibrolamellar hepatocellular carcinoma (CHF). **Methods:** This is integrative bibliographical research, descriptive and explanatory in nature. The databases available in the Virtual Health Library (VHL) were used: Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences (LILACS) and USA National Library of Medicine (MEDLINE/PubMed), using the descriptors fibrolamellar hepatocellular carcinoma, hepatology and oncology. After selecting the articles, pre-established information was extracted to proceed with the integrative review and presentation of the case report. **Results:** CHF is a rare form of primary liver cancer, which stands out for its clinical presentation in young individuals, with a more favorable prognosis compared to other forms of hepatocellular carcinoma. In the treatment of CHF, liver resection is the treatment of choice and the only potentially curative option, with multimodality therapies reserved for advanced cases. **Conclusion:** Given the therapeutic advances related to CHF, the need for continuous research and interaction between different medical specialties is highlighted in order to accurately assess the clinical outcomes and quality of life of patients affected by this neoplasm

Keywords: Fibrolamellar Hepatocellular Carcinoma, Hepatology, Oncology.

INTRODUÇÃO

O carcinoma hepatocelular fibrolamelar (CHF) é um tumor hepático de origem no próprio fígado, caracterizando-o como primário. É uma rara variante do carcinoma hepatocelular (CHC) e foi descrito pela primeira vez em 1956, por Hugh A. Edmondson, como um tipo adulto de câncer de fígado em uma adolescente de 14 anos sem antecedentes de doença hepática. Esse tumor foi originalmente denominado carcinoma hepatocelular eosinofílico com fibrose lamelar e era considerado como de progressão lenta, porém ao longo dos anos evidenciou-se um espectro de comportamento agressivo (Abdelhamed, El-kassas, 2022; Chaudhari., *et al.*, 2018; Simon, 2023).

O vocábulo fibrolamelar refere-se à formação de espessas bandas de colágeno lamelar intratumoral histologicamente distintas, observadas entre grandes células poligonais com citoplasma eosinofílico semelhante a hepatócitos, grandes núcleos vesiculados, grandes nucléolos proeminentes e corpos de inclusão pálidos ao redor de células tumorais (Abdelhamed, El-kassas., 2022; Chaudhari., *et al.*, 2018; Simon, 2023).

A causa do CHF é desconhecida e, geralmente, ocorre em um fígado normal sem antecedentes de fibrose ou cirrose evidentes. Ao contrário do carcinoma hepatocelular clássico (CHC), que é encontrado na presença de cirrose ou hepatite crônica, foi relatado que o CHF está associado à hiperplasia nodular focal (HNF), um tumor hepático benigno. Patologicamente, assim como a HNF, o CHF tem uma cicatriz estrelada central com acúmulo de cobre, demonstrado por estudos de imagem e exame histológico. Em casos raros, também houve casos de CHF mostrando proteínas virais ou DNA de hepatite B (Abdelhamed, El-kassas, 2022).

Recentemente, uma translocação gerando um transcrito de fusão dos genes DNAJB1 e PRKACA, descritos por Honeyman, foi identificada como uma marca molecular desse câncer. Assim, difere-se do CHC, que muitas vezes abriga mutações TP53 b-catenina (CTNNB1). Ademais, o CHF exibe ativação da proteína quinase A, mais comumente através de transcritos de fusão DNAJB1-PRKACA, secundários a deleções intracromossômicas somáticas, especificamente no cromossomo 19 (Mulazzani, Alvisi, 2019).

O CHF representa aproximadamente de 1 a 9% de todos os carcinomas hepatocelulares e é significativamente mais prevalente em adolescentes e adultos jovens na faixa etária de 14 a 33 anos, sem doença hepática subjacente ou cirrose, com idade média de 21 anos. A maioria dos casos (64%) foi diagnosticada antes dos 40 anos. Foi relatada uma distribuição etária bimodal, com um pico na faixa etária de 10 a 30 anos e um segundo pico na faixa etária de 60 a 69 anos. A maioria dos estudos relatou a mesma incidência em ambos os sexos, enquanto poucos estudos relataram

uma leve predominância masculina em uma proporção de 1,7 para 1 (Abdelhamed, El-kassas; Chaudhari., *et al.*, 2018).

A sobrevida de um paciente com CHF não depende do tamanho do tumor no momento do diagnóstico. Isso ocorre porque o prognóstico negativo está associado ao número de metástases, que podem ocorrer independentemente do tamanho tumoral. Dessa forma, os CHFs geralmente manifestam-se de forma tardia, apresentando uma sobrevida pequena (Graham, 2018; Mulazzani, Alvisi, 2019; Simon, 2023). O diagnóstico precoce do CHF permite o tratamento adequado, e a ressecabilidade cirúrgica continua sendo um dos fatores prognósticos mais importantes (Lin, Yang, 2018).

Alguns estudos demonstram que os CHFs representam uma proporção maior de cânceres hepáticos primários. A ausência de uma designação única para esse câncer na 10ª revisão do Código Internacional de Doenças (CID-10) pode levar a uma subcontagem involuntária desse tipo de câncer. Além disso, a análise de tumores hepáticos na coleção The Cancer Genome Atlas revelou que metade daqueles com características histológicas e moleculares diagnósticas de CHF foram incorretamente apontadas como sendo CHC. Assim, embora o CHF seja, sem dúvida, um câncer muito raro, sua incidência pode ser maior do que os dados atuais (O'Neill., *et al.*, 2021).

Diante do difícil reconhecimento precoce e, conseqüentemente, prognósticos negativos, justifica-se a importância de discorrer sobre os atuais métodos de diagnóstico e como manejar um paciente com CHF.

MÉTODOS

O presente trabalho é um relato de caso com revisão integrativa da literatura, a qual pode ser definida como uma pesquisa bibliográfica abrangente, apropriada para descrever, discutir e analisar o desenvolvimento de um determinado objeto de estudo na literatura (Souza, Silva, Carvalho, 2010). Para conduzir o estudo, definiu-se a seguinte questão norteadora: Quais são as atualizações presentes na literatura sobre o diagnóstico e tratamento do hepatocarcinoma fibrolamelar?

Foram consideradas apenas publicações na forma de artigos científicos, conforme preconiza as regras de elaboração de revisões integrativas. Esta pesquisa bibliográfica foi realizada utilizando bases de dados disponíveis na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS): Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e National Library of Medicine (MEDLINE/PubMed).

Foram utilizados, para busca dos artigos, os seguintes descritores cadastrados nos Descritores em

Ciências da Saúde (DeCS): Carcinoma Hepatocelular Fibrolamelar; Hepatologia e Oncologia. Na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e na National Library of Medicine (MEDLINE/PubMed) estas palavras foram utilizadas com uso dos operadores booleanos.

Quanto aos critérios de inclusão, foram incluídos artigos na íntegra disponíveis eletronicamente, nos idiomas português e inglês, dos últimos 6 anos (2018 a 2024), bem como, outros critérios que forem julgados pertinentes no momento da pesquisa.

Desse modo, os critérios de exclusão sucederam: aqueles artigos que não abordavam diretamente a temática proposta, após leitura dos títulos, do resumo ou dos descritores; artigos em duplicidade, cartas ao editor, editoriais, artigos publicados em outros idiomas, com exceção do português e do inglês, que antecederem o ano de 2018.

Após a seleção dos artigos, foram definidas as informações extraídas dos estudos: título do artigo, ano de publicação, país, base de dados, delineamento do estudo, intervenção, principais resultados e conclusão. Após a realização da revisão integrativa ocorreu associação com um relato de caso de uma paciente jovem falecida por Hepatocarcinoma Fibrolamelar (CHF), fato que traz benefícios e contribuições para a literatura médica, por meio da ampliação do conhecimento sobre o CHF. Os relatos de caso constituem assim uma forma de apresentação científica bastante simples e importante para figurar nas revistas médicas. A discussão deve enfatizar a prioridade e singularidade do relato, a acurácia do diagnóstico e a sua validade em comparação com os dados da literatura (Yoshida, 2007).

A pesquisa está de acordo com as especificações do Comitê de Ética e Pesquisa de acordo com a resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (CNS) de 12 de dezembro de 2012, uma vez que se trata de pesquisa com ser humano. Conforme TCLE, os preceitos éticos estabelecidos no que se refere a zelar pela legitimidade das informações, privacidade e sigilo das informações, quando necessárias, tornando os resultados desta pesquisa públicos.

RELATO DE CASO

Paciente L.S., feminina, 16 anos, com diagnóstico recente de hipotireoidismo, procurou atendimento com gastroenterologista por queixa de anemia, fadiga e aumento de peso há cerca de 9 meses. Foi solicitada uma ultrassonografia do abdome superior que evidenciou massas perivasculares sugestivas de linfonodomegalias de etiologia a esclarecer. Prosseguiu investigação com tomografia computadorizada do abdome com contraste endovenoso que identificou volumosa lesão expansiva centrada no lobo hepático esquerdo, medindo cerca de 12,0 x 10,0 cm. Foi realizada biópsia da lesão hepática guiada por ultrassom, que confirmou hepatocarcinoma bem

diferenciado, compatível com a variante fibrolamelar. Devido às grandes dimensões da lesão hepática, foi optado por uma cirurgia citorrredutora.

Após 4 meses da cirurgia, iniciou quadro de emagrecimento e ascite, sendo instituído tratamento quimioterápico. Segmentos da biópsia hepática foram enviados para centros de referência mundial em tratamento de câncer, no entanto nenhuma nova técnica tinha indicação para o seu caso. O óbito ocorreu cerca de 13 meses após o diagnóstico.

RESULTADOS

Os resultados dos artigos filtrados e selecionados estão expostos no quadro, sendo totalizadas 18 obras.

Quadro 1 - Apresentação da síntese dos artigos incluídos na revisão.

TÍTULO/ AUTORES/ ANO	PRINCIPAIS ACHADOS
Carcinoma hepatocelular fibrolamelar: um evento raro, mas desagradável. (Abdelhamed, W.; El- Kassas, M., 2022).	O carcinoma fibrolamelar é um câncer de fígado raro e essa relativa raridade dificulta a coleta de dados. Os resultados demonstraram que nenhum padrão preditivo foi elucidado para fibrolamelar. Infelizmente, as opções não cirúrgicas são limitadas.
Encefalopatia hiperamonêmica refratária em carcinoma hepatocelular fibrolamelar, relato de caso e revisão de literatura. (Ahmed, A. <i>et al.</i> , 2022).	Os resultados expuseram que uma das manifestações raras do carcinoma fibrolamelar incluem a encefalopatia hepática hiperamonêmica (AEH), a qual cursa com alta mortalidade.
Manejo do carcinoma hepatocelular fibrolamelar. (Chaudhari, V. <i>et al.</i> , 2018).	A vantagem de sobrevivência observada no CHF em relação ao CHC convencional é provavelmente devida à idade mais jovem na apresentação e à ausência de cirrose.
Tratamento e Prognóstico do Carcinoma Hepatocelular Fibrolamelar: Revisão Sistemática da Literatura Recente e Metanálise. (Glavas, D. <i>et al.</i> , 2023).	A ressecção cirúrgica para CHF é atualmente o único tratamento curativo disponível. O CHF possui altas taxas de recorrência e maus resultados a longo prazo, que podem estar relacionados à ausência de tratamento específico para doença avançada e recorrente.
Carcinoma hepatocelular fibrolamelar pediátrico: relato de caso e revisão da literatura. (Depauw, L. <i>et al.</i> , 2019).	A malignidade pode ser uma causa rara de dor abdominal em pacientes pediátricos. A USG abdominal é essencial para evitar erros diagnósticos. O tratamento do CHF deve consistir na ressecção do tumor com linfadenectomia concomitante.
Uma estrutura para pesquisas e ensaios clínicos sobre carcinoma fibrolamelar. (Dinh, T. <i>et al.</i> , 2022).	Conclui-se que todos os tumores CHF expressam um oncogene de assinatura (DNAJB1 – PRKACA) que codifica uma proteína de fusão (DNAJ – PKAc).

Carcinoma fibrolamelar: Uma entidade própria. (Neill, A. <i>et al.</i> , 2021).	Existem poucas terapias sistêmicas que demonstraram benefício comprovado.
Combate a cânceres raros: lições do carcinoma hepatocelular fibrolamelar. (Sanford, S., 2023)	A mutação do driver do CHF é um alvo terapêutico. Deve se reaproveitar drogas que dão uma visão sobre a biologia e aceleram a apresentação de terapêuticas aos pacientes.
Características clínico-patológicas de duas variantes extremamente raras do carcinoma hepatocelular: uma breve revisão do carcinoma hepatocelular fibrolamelar e cirroso. (Samdanci, E. <i>et al.</i> , 2020).	O carcinoma hepatocelular fibrolamelar e o carcinoma hepatocelular cirroso são duas variantes específicas e raras do carcinoma hepatocelular, que são difíceis de diagnosticar histopatologicamente. Por conta disso, o prognóstico torna-se difícil.
Uma quinase mais versátil: A subunidade catalítica da PKA na biologia das células T. (Thomas, P., 2021).	A deleção em grande escala no cromossomo 19 cria uma proteína de fusão oncogênica de Dnaj B1 e PKAc isoforma Ca (DNAJB1 PRKACA), podendo causar o carcinoma hepatocelular fibrolamelar.
Carcinoma Fibrolamelar: avanços recentes e questões não resolvidas sobre os mecanismos moleculares. (Gadi, L., 2018).	O sequenciamento de próxima geração permitiu a nós um avanço sobre o CHF. Originalmente o CHF surgiu através da DNAJB1-PRKACA, uma nova e distinta proteína de fusão com proteoma e transcriptoma um tanto homogêneos. A proteína de fusão apresenta-se como foco de descoberta para medicamentos, por outro lado, as vias oncogênicas reguladas diferencialmente devem servir para pesquisas direcionadas ao reaproveitamento de outros medicamentos.
Como as Descobertas Moleculares Mudaram a Patologia do Tumor do Fígado: Uma Breve Revisão. (Taheri, N.; Graham, R., 2024).	Os testes de diagnóstico e alvos terapêuticos melhoraram o atendimento clínico em pacientes afetados por tumores hepáticos.
Variantes raras de câncer primário de fígado: carcinomas hepatocelulares fibrolamelares, combinados e sarcomatóides. (Wegea, N. <i>et al.</i> , 2021).	O CHF é considerado uma das variantes raras do hepatocarcinoma. Assim, além da ressecção com intenção curativa, as recomendações de tratamento baseadas em evidências não são possíveis e as diretrizes práticas não foram publicadas.
Explorando a patogênese molecular, diagnóstico e tratamento do carcinoma hepatocelular fibrolamelar: Uma revisão do estado da arte da literatura atual. (Alshareefy, Y., 2023).	O CHF ocorre geralmente em jovens sem qualquer doença hepática subjacente ou lesões precursoras e sua etiologia ainda não possui uma compreensão de base. A imagem transversal com TC ou RM pode sugerir o diagnóstico.

Uma abordagem multidisciplinar para o manejo do carcinoma fibrolamelar: perspectivas atuais e perspectivas futuras. (Polychronidis, G., 2022).	O CHF não tem sinais precoces ou específicos. Uma ampla gama de sintomas foi descrita, desde dor abdominal e distensão até sintomas gerais, como mal-estar e perda de peso. Entretanto, as lesões do CHF são mais detectadas em acaso durante exames para outras condições clínicas.
Achados de imagem de hemangioendotelioma Epitelióide hepático e carcinoma hepatocelular fibrolamelar: uma avaliação crítica da literatura atual sobre características de imagem de dois cânceres raros de fígado. (Mulazzani, L.; Alvisi, M., 2019).	O diagnóstico do CHF combina recursos de diferentes técnicas de imagem com boa sensibilidade, que, no entanto, absolutamente precisam ser endossados por exame patológico para confirmar o diagnóstico.
Carcinoma Fibrolamelar: O que há de novo e por que é importante. (Graham, R., 2018).	Esta revisão resume a literatura recente sobre a frequência e origens da CHF, sua apresentação clínica, os achados macroscópicos e microscópicos característicos, a patologia molecular e o prognóstico.
Carcinoma Fibrolamelar: Uma Revisão Concisa. (Lin, C.; Yang, H., 2018).	O diagnóstico precoce que permita a terapêutica adequada e a ressecabilidade cirúrgica continua sendo um dos fatores prognósticos mais importantes.

Fonte: Medeiros, *et al.*, 2024.

DISCUSSÃO

• FISIOPATOLOGIA

O CHF é distinto ao nível histológico. Conforme exposto por Abdelhamed e El-Kassas (2022) e por Chaudhari *et al.* (2018) foi identificada uma mutação intracromossômica recorrente no cromossomo 19, levando à fusão dos genes DNAJB1 – PRKACA. Essa fusão é o principal fator patogênico do CHF, presente em mais de 95% dos casos. Os resultados do estudo de Alshareefy (2023) apontam que a atividade aumentada da proteína quinase A (PKA) dependente de AMPc, pode promover ativação transcricional adicional. Desse modo, percebe-se a concordância dos autores sobre a ação dos genes DNAJB1 - PRKACA para fisiopatologia do CHF. Essa fusão inclui um promotor do DNAJB1 ativo constantemente e um domínio quinase do PRKACA, codificando a subunidade catalítica da proteína quinase A, uma vez que a ativação dessa proteína é o evento chave para o desenvolvimento do CHF. Entende-se, portanto, que a detecção de DNAJB1 -

PRKACA ou rearranjo de PRKACA é o teste auxiliar mais preciso para o diagnóstico de CHF (Abdelhamed; El-kassas, 2022; Chaudhari, *et al.*, 2018).

Depauw *et al.* (2021) e Simon (2023) confirmaram a presença dessa alteração genética e relataram que a ausência de controles consistentemente recorrentes em genes supressores de tumores clássicos, são fatores distintivos entre CHF e CHC. Nesse viés, Lin e Yang (2018) apresentaram estudos utilizando hibridização *in situ* e/ou reação reversa em cadeia da polimerase para detecção da fusão como métodos confirmatórios úteis da alteração genética.

Abdelhamed e El-Kassas (2022) realizaram contribuições quanto a histopatologia, afirmando que os CHF aparecem como grandes nódulos de coloração amarela a castanha pálida, com uma consistência que pode variar de macia a firme e dura, de aspecto hipervascular, circunscritos em parênquima hepático normal, com áreas de necrose e com uma cicatriz estrelada central tipicamente branca ou cinza, que apresenta tecido fibroso visível no centro. O estudo de revisão de literatura de Alshareefy (2023) corrobora essas características histopatológicas, sobretudo, o aspecto variante de macio à consistente dos nódulos hepáticos, além de acrescentar uma possível tonalidade verde, resultado da produção de bile pelas células neoplásicas.

Chaudhari *et al.* (2018) e Simon (2023), também retratam a histopatologia do CHF, ressaltando certa incidência de acúmulo secundário de cobre em casos de colestase. Afirmam que áreas de necrose podem ser visíveis, mas consideram que sangramento intralesional, trombose de veia porta e obstrução de via biliar são infrequentes. Lalazar (2018) considera o sangramento na lesão esporádico, em concordância com Chaudhari *et al.* (2018) e Simon (2023), mas enfatiza a presença de metástase nodal (predominantemente no hilo hepático e no ligamento hepatoduodenal) ao diagnóstico em até 50-60% dos casos. As metástases à distância, por sua vez, foram relatadas em cerca de 20-30% dos acometidos, principalmente no peritônio, pulmões e glândulas adrenais.

Taheri e Graham (2024) apontaram que as células cancerígenas do CHF se infiltram na porta hepatis e disseminam-se para nódulos regionais. O tecido hepático não afetado geralmente é macro e histologicamente normal, ou pode apresentar grandes células tumorais poligonais diferenciadas com partículas citoplasmáticas hialinas e eosinofílicas. Mulazzani e Alvisi (2019), por sua vez, relataram a presença de grandes células tumorais poligonais cerca de três vezes maiores do que as células circundantes, ou em forma de fuso, com citoplasma altamente eosinofílico, devido a inúmeras mitocôndrias e núcleos conspícuos, agrupados em cordões cercados por fibras de colágeno laminadas, que mostram cromatina vesicular, com macronúcleos proeminentes. As bandas lamelares de fibrose consistem em colágeno tipo I, III e V, produzido pelas células estromais localizadas dentro das bandas fibrosas. Já Depauw (2021) descreve a existência das bandas

lamelares e relaciona com a aparência oncocítica do citoplasma, a qual reflete a abundância de mitocôndrias na estrutura detalhada.

A disposição das células tumorais consiste em cordões trabeculares separados por fitas de fibrose, geralmente dispostas em arranjos paralelos, fato descrito por Chaudhari *et al.* (2018). O padrão de fibrose intratumoral pode variar: desde folhas largas a padrões sólidos. Outros achados característicos vão incluir corpos pálidos e corpos hialinos, observados em cerca da metade dos casos, mas não são específicos para o diagnóstico. Taheri e Graham (2024) destacam alguns casos em que também há padrão pseudoglandular, com produção focal de mucina, característica que não deve ser confundida com o colangiocarcinoma.

Em relação à microscopia eletrônica, pode-se observar o aumento das mitocôndrias, característica patogênica exclusiva do CHF. De acordo com Abdelhamed e El-Kassas (2022), frequentemente esta condição marca de forma difusa o receptor do fator de crescimento epitelial e o fator de crescimento transformador-beta, diferenciando-se assim o parênquima hepático normal do CHC. A obra de Samdanci, Akatli e Soylu (2020) também aponta ampliação do volume mitocondrial na microscopia.

Polychronidis *et al.* (2022) descreveram que os tumores caracterizados como CHF misto/ carcinoma hepatocelular apresentavam a inativação da proteína 1 associada ao BRCA1 (BAP1), o que contribuiu para o aumento da ativação da PKA. Todavia O'Neill *et al.* (2021) e Postler (2021) apontaram a necessidade de compreender a correlação do aumento da atividade da PKA nas células tumorais, sendo esta informação essencial para o tratamento adequado dos pacientes.

Depauw *et al.* (2021) confirmam a ausência de produção de alfafetoproteína pelo CHF, no entanto revela que é comum a expressão de marcadores biliares, como citoqueratina CK7 e CK19, marcadores moleculares como antígeno de membrana epitelial (EMA), antígeno carcinoembrionário monoclonal (mCEA), antígeno de câncer 19 (CA19) e molécula de adesão celular epitelial (EpCAM). Essa constatação sugere que o CHF pode originar-se de uma célula precursora com a habilidade de diferenciar-se em hepatócitos e células biliares. O processo carcinogênico subjacente é diferente do observado nos CHCs, nos quais há aumento da AFP sérica e expressão de CK7 de origem biliar. Alshareefy (2023) corrobora o estudo de Depauw *et al.* (2021) ao afirmar que o CHF pode expressar EMA, mCEA e CA19.

Samdanci e Akatli (2020), bem como Abdelhamed e El-Kassas (2022), relatam que o CHF também é caracterizado por marcadores de diferenciação hepatocelular. Chaudhari *et al.* (2018) abordaram outro fator distintivo no CHF que é a presença de elevada capacidade sérica de ligação à vitamina B12 insaturada, fato que pode ser um biomarcador útil no monitoramento da progressão da doença.

Segundo Graham (2018) é essencial observar que a coloração de CK7 nos ductos biliares e a de CD68 nas células sinusoidais de Kupffer no parênquima hepático não neoplásico podem servir como controle interno do CHF. Lin e Yang (2018) também apontam a importância da coloração de CK7 e CD68, devido à elevada sensibilidade destes marcadores, sendo que uma coloração duplamente negativa desses provavelmente excluiria o diagnóstico de CHF.

• SINTOMATOLOGIA

Polychronidis *et al.* (2022) expôs que as manifestações clínicas do CHF costumam ser assintomáticas e, na maioria dos casos, o CHF não está associado a nenhuma doença hepática subjacente. Entretanto, Samdanci, Akatli e Soylu (2020) expuseram a existência de relatos com pacientes sintomáticos, que podem apresentar dor e distensão abdominal, anorexia, febre, icterícia e sudorese noturna. Em concordância com Samdanci, Akatli e Soylu (2020), a obra de Chaudhari *et al.* (2018) descreve que essas manifestações são comumente decorrentes do efeito de massa causado pela lesão, fazendo parte dos sintomas mais comuns na maioria dos pacientes com CHF.

Depauw *et al.* (2021) e Graham (2018) apresentaram outras manifestações raras relatadas, que incluem ginecomastia em homens, decorrente da aromatização de andrógenos; massa abdominal palpável ou hepatomegalia, com ou sem dor no quadrante superior direito; obstrução biliar como consequência da infiltração direta da árvore biliar pelo tumor ou da compressão resultante do envolvimento metastático dos linfonodos hilares; insuficiência hepática fulminante; trombose venosa profunda recorrente; encefalopatia hepática hiperamonêmica (HAE); tromboflebite da extremidade inferior; anemia; ascite; hipoglicemia, causada pelo consumo de glicose pelas células tumorais em crescimento. Mulazzani e Alvisi (2019) acrescentaram que geralmente as manifestações desses sintomas duram entre 1 e 6 meses.

A paciente do relato de caso apresentava astenia, cefaleia intensa, ascite e suspeita de hipotireoidismo, sendo posteriormente diagnosticada com anemia importante. A tomografia computadorizada do abdome com contraste endovenoso apontou lesão expansiva centrada no lobo hepático esquerdo. Foi realizada biópsia da lesão hepática guiada por ultrassom, que confirmou hepatocarcinoma bem diferenciado, compatível com a variante fibrolamelar. Desse modo, percebeu-se concordância com alguns sintomas apontados na literatura atual.

Dentre as manifestações raras citadas, a encefalopatia hepática hiperamonêmica associada ao CHF é uma das mais graves e fatais, que ocorrem no cenário de disfunção hepática. Embora exista uma grande variedade de manifestações de HAE nos pacientes com CHF, alguns apresentam essa condição antes do diagnóstico da doença, outros logo após o início do tratamento ou ao longo de

sua progressão. Isso sugere que o desenvolvimento da HAE está relacionado à atividade metabólica do CHF, revelando o mecanismo patogênico deste tumor (Ahmed, *et al.*, 2022).

Em relação à ginecomastia, o aumento da neurotensina sérica e a transcobalamina I sérica no CHF já foram associados ao aumento da atividade de PRKACA e da proteína quinase A. Essas alterações levam ao aumento da produção de aromatase na enzima CYP19A1, responsável pela síntese de estrogênio a partir de androgênio no tecido adiposo. Tal associação pode ser usada como um dos marcadores específicos para o diagnóstico de ginecomastia nesse tipo de câncer (Graham, 2018).

- **DIAGNÓSTICO**

Abdelhamed e El-kassas (2022), assim como Graham (2018) indicaram que o diagnóstico do CHF pode ser confirmado com base na apresentação clínica e estudos de imagens. Wege *et al.* (2021) acrescentou que pode ser diagnosticado também pela demonstração dos principais eventos genéticos moleculares, como a fusão DNAJB1-PRKACA, pelas características histológicas compatíveis com a co-expressão de queratina 7 e CD68, ou raramente, a perda completa de PRKAR1A. Em consonância, Chaudhari *et al.* (2018), bem como Mulazzani e Alvisi (2019) consideram o teste FISH (fluorescence in situ hybridization) como padrão ouro para o diagnóstico, pois requer apenas 50 células tumorais e pode ser facilmente executado em tecidos embebidos em parafina.

Tanto Graham (2018) quanto Mulazzani e Alvisi (2019) expuseram que o diagnóstico patológico do CHF pode ser simplificado para a seguinte tríade: grandes células neoplásicas caracterizadas por um citoplasma fortemente eosinofílico; presença de macronúcleolos; e estroma fibroso abundantemente organizado em finas lamelas paralelas ao redor das células tumorais. Abdelhamed e El-Kassas (2022), assim como Chaudhari *et al.* (2018) adicionaram que nos exames de imagem, o CHF é geralmente identificado como uma massa solitária, grande, bem definida, lobulada, exibindo uma cicatriz central fibrótica, na maioria das vezes. A presença de calcificação é comum.

Mulazzani e Alvisi (2019) abordaram que a ultrassonografia, inclusive com contraste, a tomografia computadorizada (TC) com contraste usando o protocolo hepático ou ressonância magnética (RM) com contraste dinâmico, podem ser utilizados para complementar o diagnóstico. Abdelhamed e El-kassas (2022), assim como Chaudhari *et al.* (2018) ressaltaram a importância da TC e RM para o diagnóstico de CHF.

A Tomografia Computadorizada com contraste iodado é usada para detectar e caracterizar lesões hepáticas, conforme apontado por Alshareefy (2023) e Chaudhari *et al.* (2018). Abdelhamed e El-Kassas (2022) demonstraram que as lesões CHF geralmente se apresentam bem definidas, com calcificação e cicatriz estrelada central, em 80-100%. Grande cicatriz (largura > 2 cm) e presença de bandas fibróticas radiantes ou septos também são frequentes e características destas lesões. Nas imagens sem contraste, os CHF são hipoatenuantes, 94% deles vão mostrar hiperatenuação heterogênea na fase arterial, devido à presença de células tumorais hipervascularizadas dispostas em torno de bandas fibróticas hipovasculares, juntamente a necrose tumoral. Possuem padrão de realce variável nas fases venosa portal e tardia, sendo que, na fase venosa portal, aproximadamente 50% são isoatenuantes ao fígado, 36% são hiperatenuantes e 16% são hipoatenuantes. Nas fases tardias, as lesões CHF podem ser hipoatenuantes, isoatenuantes ou hiperatenuantes. Em adição Polychronidis *et al.* (2022) revelou que pode haver realce tardio na cicatriz central, presente em 25-65%, devido à presença de um grande número de vasos e tecidos celulares mixomatosos. Nesse contexto, os resultados coincidiram entre os autores citados.

De acordo com Abdelhamed e El-Kassas (2022) e Chaudhari *et al.* (2018), o hilo hepático e o ligamento hepatoduodenal são as áreas mais comumente acometidas por lesões metastáticas nodais, representando até 50% dos casos. Depauw *et al.* (2021), assim como Mulazzani e Alvisi (2019) afirmam a ocorrência de metástases à distância, especialmente nos pulmões, peritônio e glândula adrenal, em cerca de 20% a 30% dos pacientes.

Segundo Glavas *et al.* (2023) a Ressonância Magnética é frequentemente preferida ao ultrassom para imagens de CHF, podendo o distinguir de outras lesões hepáticas. Na ressonância magnética, os CHFs geralmente são solitários, circunscritos, hipointensos nas imagens ponderadas em T1 e hiperintensos nas imagens ponderadas em T2, achados concordantes entre Chaudhari *et al.* (2018) e Wege *et al.* (2021). A cicatriz central fibrosa é hipodensa nas imagens ponderadas em T1 e T2, o que a diferencia da Hiperplasia Nodular Focal (HNF). Os CHFs não possuem gordura intralesional. A injeção de contraste com gadolínio exibe um padrão de realce heterogêneo na fase arterial, tornando-se isointenso ou hipointenso na fase venosa portal e na fase tardia (Abdelhamed; El-Kassas; 2022).

Conforme Abdelhamed e El-Kassas (2022) a medicina nuclear também é útil para o diagnóstico do CHF. Nesse contexto, imagens de fase atrasada vão mostrar maior absorção de eritrócitos marcados com 99 mTc. Além disso, Mulazzani e Alvisi (2019), apresentaram que a Tomografia por Emissão de Pósitrons com Fluordesoxiglicose (FDG PET-CT) pode detectar atividade hipermetabólica que auxilia na identificação das lesões, oferecendo benefício para o diagnóstico inicial e o acompanhamento de casos recorrentes. Dessa maneira, os pesquisadores revelam que a medicina nuclear e FDG PET-CT podem ser alternativas diagnósticas úteis.

Chaudhari *et al.* (2018) e Depauw *et al.* (2021), consideram a realização de biópsia com base nos achados característicos da TC e RM. Em casos indeterminados, a biópsia com agulha grossa orientada por TC ou PAAF (aspiração por agulha fina) podem ser úteis para distinguir entre lesões hepáticas e carcinoma de células hepáticas. Abdelhamed e El-Kassas (2022) acrescenta que em alguns casos, uma biópsia pode ser necessária para pacientes com tumores irresssecáveis ou que possuam condições médicas subjacentes que impeçam a ressecção cirúrgica, a fim de iniciar tratamentos paliativos. É importante atentar que a biópsia só deve ser considerada quando há estratégia terapêutica, pois há risco de sementeira da malignidade. Desse modo, a biópsia é um método considerado por esses autores supracitados.

- **TRATAMENTO**

Alshareefy (2023), Chaudhari *et al.* (2018) e Taheri e Graham (2024), abordaram que no tratamento do CHF, a ressecção hepática é o tratamento de escolha e a única opção potencialmente curativa. Abdelhamed e El-Kassas (2022), adicionaram informações sobre o transplante hepático ortotópico (THO), o qual é considerado em casos selecionados de CHF irresssecável. Além disso, a terapia sistêmica é uma opção, embora o papel da quimioterapia no manejo do CHF não seja claro, pois esses tumores tendem a não ser quimiorresponsivos. Por fim, a embolização da artéria hepática poderia ser outra opção terapêutica para indivíduos não responsivos, sendo também as terapias locorregionais, como a radioterapia, uma boa opção pois demonstraram uma diminuição notável no volume tumoral de metástases de CHF.

Em contrapartida, Mulazzani e Alvisi (2019) expuseram que os tratamentos com multimodalidade podem ser eficazes em casos avançados, como a utilização dos agentes quimioterápicos, tais como gencitabina, cisplatina, 5-fluorouracila, e interferon alfa-2b, os quais mostraram diferentes graus de resposta. Dessa maneira, percebe-se a necessidade de individualização do tratamento.

Na ressecção hepática, mais de 70% dos pacientes necessitam realizar uma hepatectomia maior (uma semi-hepatectomia), com um tamanho médio do tumor de 10,5 cm. Comparados a pacientes mais velhos, os pacientes jovens (com menos de 40 anos) tiveram uma maior chance de sobrevivência após a ressecção. No entanto, apesar da ressecção, a recorrência de tumores hepáticos ou metastáticos é observada em mais de 50% dos casos, geralmente dentro de 10 a 33 meses, com taxas variando de 36% a 100% (Abdelhamed, El- Kassas, 2022).

Estudos de seguimento a longo prazo, conforme sinalizados por Alshareefy (2023), expuseram que a sobrevida mediana para pacientes ressecados foi de 32 a 174 meses, com uma taxa de sobrevida geral de 58,2% (44%–70%). Por outro lado, pacientes não candidatos à cirurgia possuem

poucas alternativas terapêuticas disponíveis, com uma sobrevida geral mediana abaixo de 12 meses.

Nesse contexto, Abdelhamed e El-kassas (2022) relataram que apesar de nenhuma terapia sistêmica neoadjuvante/ adjuvante ter aumentado a sobrevida em pacientes com CHF, a quimioterapia pode ser considerada para o tratamento. Diante disso, existem diferentes agentes quimioterápicos, como gemcitabina, cisplatina, 5-fluorouracila, interferon alfa-2b e oxaliplatina, que podem ser administrados com diferentes graus de resposta. Os melhores resultados foram obtidos com regimes de tratamento combinados, incluindo cirurgia, quimioterapia e radioterapia. Além disso, a radioembolização percutânea pode ser utilizada para reduzir o tamanho do tumor antes da excisão cirúrgica. Entretanto, nenhum estudo clínico controlado randomizado (RCT) disponível indica qual é a melhor opção no tratamento, havendo necessidade de estudos relacionados.

A coorte prospectiva de Simon (2023) demonstrou que o irinotecano foi extremamente eficaz quando testado em pacientes, pois possui a capacidade de bloquear a topoisomerase. O SN38 é o metabólito ativo do irinotecano e depende dessa enzima para ser inativada. Ao examinar essa família de proteínas, foi observado que elas foram reduzidas em mais de 40 vezes no CHF. Outro grande sucesso na área foi o navitoclax, que bloqueia duas moléculas antiapoptóticas diferentes: BCL-2 e BCL-X L.

Alshareefy (2023) e Polychronidis *et al.* (2022) apresentam consenso relacionado a radioterapia, a qual é usada para tratar tumores primários irresssecáveis, visando converter esses tumores em ressecáveis, bem como para tratar metástases e recorrências. O emprego do tratamento de radiação dirigida internamente com írio-90 resultou em uma resposta significativa do CHF, permitindo ao paciente ser submetido a uma ressecção cirúrgica curativa.

Ademais, Dinh *et al.* (2022) abordou que na imunoterapia estudos genômicos têm indicado que o CHF se encontra na extremidade inferior do espectro de CMT (Carga Mutacional Tumoral), sugerindo que esse câncer poderia ser classificado como "frio" imunologicamente. Contudo, O'Neill *et al.* (2021) demonstrou que alguns tumores de CHF expressam marcadores de vários mecanismos imunossupressores, incluindo PDL1 (CD274), PD1 (CD279), B7H3 (CD276) e indolamina dioxigenase, uma vez que contraria a suposição de que o bloqueio de checkpoint terapêutico seja necessariamente ineficaz. Desse modo, Dinh *et al.* (2022) e O'Neill *et al.* (2021), expuseram que os ICIs (Inibidores de Checkpoint Imunológico) estão sendo utilizados cada vez mais em combinação, e às vezes também em conjunto com outras modalidades terapêuticas.

Por fim, o ensaio clínico de Dinh *et al.* (2022) ressaltou a aprovação pela Comissão Europeia (CE) e FDA de ICIs combinados para PD1 e CTLA4 (CD152), nivolumab e ipilimumab, para o tratamento de CHC que já havia sido tratado com sorafenib. Embora o CHF tenha sido excluído

desse ensaio clínico, um relato de caso documentou uma resposta quase completa e prolongada à combinação de nivolumab-ipilimumab em um paciente com CHF metastática avançada e baixo CMT. Assim, O'Neill *et al.* (2021) indicou que mesmo para tumores com baixo teor de CMT, o sistema imunológico pode efetivamente atingir um antígeno específico comum a certo tipo de câncer.

Polychronidis *et al.* (2022), assim como Taheri e Graham (2024) afirmam que à medida que mais informações são descobertas sobre os mecanismos subjacentes da doença e as diferenças entre CHC e CHF, novas terapias, como terapias direcionadas e imunoterapias, estão sendo desenvolvidas para melhorar a sobrevida em pacientes com CHF. Dinh *et al.* (2022), concordou e em adição aponta que infelizmente, há poucos dados genômicos atualmente disponíveis sobre CHF, e apenas a fusão do gene DNAJB1-PRKACA foi sistematicamente relatada.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante dos avanços terapêuticos relacionados ao CHF, ressalta-se a necessidade de pesquisas contínuas e da interação entre as diferentes especialidades médicas a fim de acurar os desfechos clínicos e melhorar a qualidade de vida dos pacientes afetados por essa neoplasia.

REFERÊNCIAS

ABNT

- 1- ABDELHAMED, W.; EL-KASSAS, M. Fibrolamellar hepatocellular carcinoma: A rare but unpleasant event. **World Journal of Gastrointestinal Oncology**, v. 14, n. 6, p. 1103–1114, 15 jun. 2022.]
- 2- AHMED, A. *et al.* Refractory Hyperammonemic encephalopathy in Fibrolamellar hepatocellular carcinoma, a case report and literature review. **Current Problems in Cancer**, v. 46, n. 3, p. 100847, jun. 2022.
- 3- ALSHAREEFY, Y. *et al.* Exploring the molecular pathogenesis, diagnosis and treatment of fibrolamellar hepatocellular carcinoma: A state of art review of the current literature. **Pathology-Research and Practice**, p. 154655, 2023.
- 4- CHAUDHARI, V. *et al.* Management of fibrolamellar hepatocellular carcinoma. **Chinese Clinical Oncology**, v. 7, n. 5, p. 51, out. 2018.

- 5- DEPAUW, L. *et al.* Pediatric fibrolamellar hepatocellular carcinoma: case report and review of the literature. **Acta Chirurgica Belgica**, v. 121, n. 3, p. 204–210, jun. 2021.
- 6- DINH, T. *et al.* A framework for fibrolamellar carcinoma research and clinical trials. **Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology**, v. 19, n. 5, p. 328–342, maio 2022.
- 7- GLAVAS, D. *et al.* Treatment and Prognosis of Fibrolamellar Hepatocellular Carcinoma: a Systematic Review of the Recent Literature and Meta-analysis. **Journal of Gastrointestinal Surgery: Official Journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract**, v. 27, n. 4, p. 705– 715, abr. 2023.
- 8- GRAHAM, R. Fibrolamellar Carcinoma: What Is New and Why It Matters. **Surgical Pathology Clinics**, v. 11, n. 2, p. 377–387, jun. 2018.
- 9- LALAZAR, G.; SIMON, S. Fibrolamellar carcinoma: recent advances and unresolved questions on the molecular mechanisms. In: Seminars in liver disease. **Thieme Medical Publishers**, 2018. p. 051-059.
- 10- LIN, C.; YANG, H. Fibrolamellar Carcinoma: A Consise Review. **Archives of Pathology & Laboratory Medicine**, v. 142, n. 9, p. 1141-1145, set. 2018.
- 11- MULAZZANI, L.; ALVISI, M. Imaging findings of hepatic epithelioid hemangioendothelioma and fibrolamellar hepatocellular carcinoma: a critical appraisal of current literature about imaging features of two rare liver cancers. **Translational Cancer Research**, v. 8, n. Suppl 3, p. S297–S310, abr. 2019.
- 12- O'NEILL, A. *et al.* Fibrolamellar carcinoma: An entity all its own. **Current Problems in Cancer**, v. 45, n. 4, p. 100770, ago. 2021.
- 13- POLYCHRONIDIS, G. *et al.* A multidisciplinary approach to the management of fibrolamellar carcinoma: current perspectives and future prospects. **OncoTargets and Therapy**, v. 15, p. 1095, 2022.

- 14- POSTLER, T. A most versatile kinase: The catalytic subunit of PKA in T-cell biology. **International Review of Cell and Molecular Biology**, v. 361, p. 301-318, 2021.
- 15- SAMDANCI, E.; AKATLI, A.; SOYLU, N. Clinicopathological Features of Two Extremely Rare Hepatocellular Carcinoma Variants: a Brief Review of Fibrolamellar and Scirrhous Hepatocellular Carcinoma. **Journal of Gastrointestinal Cancer**, v. 51, n. 4, p. 1187–1192, dez. 2020.
- 16- SIMON, S. Fighting rare cancers: lessons from fibrolamellar hepatocellular carcinoma. **Nature Reviews Cancer**, v. 23, n. 5, p. 335-346, maio 2023.
- 17- SOUZA, M.; SILVA, M.; CARVALHO, R. Integrative review: what is it? How to do it?. **Einstein** (São Paulo), v. 8, p. 102-106, 2010.
- 18- TAHERI, N.; GRAHAM, R. How Molecular Discoveries Have Changed Liver Tumor Pathology: A Brief Review. **Archives of Pathology & Laboratory Medicine**, v. 148, n. 5, p. e96-e102, 2024.
- 19- WEGE, H. *et al.* Rare liver tumors working group of the European Reference Network on Hepatological Diseases (ERN RARE-LIVER). Rare variants of primary liver cancer: fibrolamellar, combined, and sarcomatoid hepatocellular carcinomas. **Eur J Med Genet**, v. 64, n. 11, p. 104313, 2021.
- 20- YOSHIDA, W. Redação do relato de caso. **Jornal Vascular Brasileiro**, v. 6, p. 112-113, 2007.