

CARCINOMA PANCREÁTICO DO TIPO HEPATÓIDE METASTÁTICO: RELATO DE CASO

LIZ, Natália Perão de¹
PEREIRA, Maria Izabel²
MACIEL, Márcio Jachetti³
SOUZA, Fernando Patrick Reis⁴

RESUMO

Introdução: O carcinoma pancreático do tipo hepatóide metastático (HC) é um câncer bastante raro e letal. Apenas 10 casos de carcinoma pancreático hepatóide foram relatados até 2012. Apresenta considerável semelhança morfológica ao carcinoma hepatocelular (HCC). Possui um curso muito agressivo e pequena sobrevida quando metastático. O pâncreas e o fígado têm a mesma origem embriológica, por isso as células pancreáticas conseguem se diferenciar em células hepáticas, resultando em uma tendência à produção de alfa-fetoproteína (AFP). Manifesta rápida progressão para metástases, sendo comumente encontradas no fígado, linfonodos e pulmão. O diagnóstico normalmente acontece muito tarde e o tratamento sistêmico usado em pacientes com doença generalizada exibe resultado insignificante. Porém, o Sorafenibe, droga eficaz no carcinoma hepatocelular, pode ter atividade em pacientes com carcinoma pancreático do tipo hepatóide devido a sua semelhança morfológica com o HCC. **Objetivo:** relatar as características da patologia, em função das particularidades de apresentação, o diagnóstico e o tratamento. **Metodologia:** o artigo será elaborado através da análise de prontuário médico fornecido pelo Centro de Oncologia do Oeste do Paraná – COOP.

PALAVRAS-CHAVE: Carcinoma. Pâncreas. Hepatóide. Metastático.

METASTATIC PANCREATIC HEPATOID CARCINOMA: CASE REPORT

ABSTRACT

Introduction: The metastatic pancreatic hepatoid carcinoma is a very rare and lethal cancer. Only 10 cases of pancreatic hepatoid carcinoma were reported up to 2012. It presents considerable morphological similarity to hepatocellular carcinoma (HCC). It has a very aggressive course and small survival when metastatic. Pancreas and Liver have the same embryological origin, so the pancreatic cells can differentiate into hepatic cells, resulting in a trend towards alpha-fetoprotein (AFP) production. It manifests rapid progression to metastasis, being commonly found in the liver, lymph nodes and lung. Diagnosis usually happens too late and the systemic treatment, when is used in patients with generalized disease, presents insignificant results. Nevertheless, the Sorafenib, effective medicine in the treatment to hepatocellular carcinoma, may have an activity in patients with pancreatic hepatoid carcinoma due to its morphological similarity to HCC. **Objective:** report the characteristics of pathology, according to the particularities of the presentation, diagnosis and treatment. **Methodology:** the article will be elaborated through the medical records analysis of the Centro de Oncologia do Oeste do Paraná – COOP.

KEYWORDS: Carcinoma. Pancreas. Hepatoid. Metastatic.

1. INTRODUÇÃO

¹ Aluna do oitavo período do Curso de Medicina do Centro Universitário Faculdade Assis Gurgacz. E-mail: nataliaperaoedeliz@hotmail.com

² Mestre em Bioquímica pela Universidade Federal do Paraná e professora do Curso de Medicina do Centro Universitário Faculdade Assis Gurgacz. E-mail: mariaizabelpm@terra.com.br

³ Médico graduado pela Universidade de Passo Fundo e Residência em Oncologia Clínica no Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre e professor do Curso de Medicina do Centro Universitário Faculdade Assis Gurgacz. E-mail: mjm.onco@gmail.com

⁴ Médico graduado pela Universidade Estadual do Oeste do Paraná e Residência Médica em Clínica Médica pelo Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Marília. E-mail: fernandopr@hotmaill.com

O carcinoma pancreático hepatóide metastático (HC) apresenta notável semelhança morfológica ao carcinoma hepatocelular. Até a data, apenas 10 casos de HC pancreático foram relatados, sendo assim, é considerado um tumor maligno pancreático extremamente raro ^[1].

A alfa-fetoproteína (AFP) é o marcador mais útil, mas nem sempre se apresenta positiva ^[1]. Esse marcador é utilizado devido ao fato de o pâncreas e o fígado terem a mesma origem endodermal, a parede anterior do intestino primitivo. Consequentemente, as células pancreáticas apresentam a habilidade de se diferenciar em células hepáticas, podendo produzir AFP ^[2].

O carcinoma pancreático do tipo hepatóide apresenta rápida progressão para metástases, sendo que na maioria dos casos elas já estão presentes no momento do diagnóstico ^[1]. Apesar do fígado e do pâncreas apresentarem a mesma origem embriológica, os fatores que determinam a diferenciação dessas células não são bem conhecidos ^[3]. No entanto, devido à essa semelhança, acredita-se que o Sorafenibe também possa ter atividade nos pacientes com carcinoma pancreático hepatóide metastático ^[4].

Objetivou-se com esse estudo descrever um caso clínico de Carcinoma Pancreático do tipo Hepatóide Metastático, como fonte de informação e conhecimento, considerando a raridade deste tipo de câncer.

Dessa maneira, o relato de caso oferece um maior entendimento do Carcinoma Pancreático do tipo Hepatóide Metastático, discutindo as características da patologia, em função das particularidades de sua apresentação, do seu diagnóstico e do seu tratamento, visto que a doença é rara e sua apresentação é bastante incomum e pouco conhecida. O artigo foi elaborado por meio de dados do prontuário médico disponibilizado pelo Centro de Oncologia do Oeste do Paraná – COOP.

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1. HISTÓRIA DA DOENÇA

Em 1985, pela primeira vez, o termo carcinoma hepatóide (HC) foi usado para especificar um tipo especial de carcinoma extra-hepático com considerável semelhança morfológica ao carcinoma hepatocelular. No entanto, esse era um caso de tumor gástrico ^[5].

Os carcinomas hepatóides apresentam áreas morfológicamente comparáveis às dos carcinomas hepatocelulares (HCC), as quais são constituídas por cordões de células poligonais separadas por sinusóides eventualmente contendo produção de bile e/ou formação de canálculos

biliares. Além disso, os carcinomas hepatóides manifestam a reatividade imuno-histoquímica dos carcinomas hepatocelulares com anticorpos anti-albumina, alfa-fetoproteína (AFP) e alfa-1 antitripsina (A1AT) ^[6].

Assim, os níveis séricos de α -fetoproteína marcadamente elevados do carcinoma hepatóide confirmam sua semelhança com o carcinoma hepatocelular ^[7]. Por isso, os carcinomas hepatóides têm sido definidos como carcinomas produtores de AFP com focos de diferenciação hepática ^[8].

Os sítios mais comuns de origem desses tumores são o estômago e o ovário. Além do mais, casos isolados foram relatados no pulmão, pelve renal, papila de Vater, útero, placenta e bexiga. Os HCs são tumores bastante agressivos, que constantemente metastatizam para o fígado ^[6].

Clinicamente, se observa que o tumor tem predileção por pacientes mais velhos e apresenta um curso muito agressivo e pequena sobrevida quando metastático. Sendo que sua agressividade resulta da propensão de se disseminar para os vasos linfáticos e venosos, se igualando ao comportamento do carcinoma hepatocelular ^[1].

2.2. EMBRIOLOGIA

Quando ocorre o fechamento do embrião, em disco para um tubo, as extremidades do endoderma vão se aproximar e englobar a parte dorsal da vesícula vitelina estruturando o intestino primitivo. O intestino primitivo divide-se em anterior, médio e posterior. O intestino anterior vai originar a faringe, o esôfago, o estômago, o duodeno, o pâncreas, o fígado e a vesícula biliar.

Desse modo, como o pâncreas e o fígado são originados do mesmo tecido endodermal, as células pancreáticas apresentam capacidade de se diferenciar em células hepáticas, resultando em uma tendência à produção de AFP. Ao mesmo tempo os produtos de células hepáticas normais como α 1-antitripsina (α 1-AAT) e α 1-anti-quimotripsina (α 1-ACT) também podem ser produzidos ^[2]. Isso porque as células pancreáticas possuem genes específicos do fígado, que normalmente se encontram em um estado reprimido que podem ser ativados durante o processo de tumorigênese levando a um fenótipo hepático ^[5].

2.3. METÁSTASES

O carcinoma pancreático do tipo hepatóide apresenta rápida progressão para metástases, sendo que na maioria dos casos elas já estão presentes no momento do diagnóstico e ocorrem mais

frequentemente para fígado, linfonodos e pulmão ^[1]. Esse fato está relacionado aos extensos vasos sanguíneos formados precocemente, que favorecem a invasão e metástase de células cancerígenas ^[2].

Além do mais, o α 1-AAT e o α 1-ACT são inibidores da proteinase sérica e, eles deprimem a reação entre os linfócitos normais e a fitohemaglutinina, prejudicando alguns compostos produzidos pelos linfócitos sensíveis à tumores. A inibição da proteinase promove trombose e inibição da atividade da fibrina, o que resulta em maior invasão e pior prognóstico para os pacientes portadores de HC ^[2].

2.4. EXPERIMENTOS

Embora o fígado e uma parte do pâncreas sejam derivados da parede do intestino anterior, os fatores que determinam a diferenciação dessas células em um rudimento hepático ou pancreático são desconhecidos. Assim, experimentos de indução de hepatócitos no pâncreas de ratos adultos levantam possibilidades sobre o processo de transdiferenciação nesse órgão ^[3].

No rato adulto, de acordo com certas circunstâncias patológicas como a indução de atrofia acinar do pâncreas por redução dietética de cobre (Cu), as células epiteliais dessa glândula multiplicam-se e expressam genes específicos do fígado. Nestas condições, concluiu-se que as células epiteliais ductais pancreáticas transdiferenciam-se em hepatócitos. Essas células diferenciadas foram transplantadas no fígado e se integraram completamente na estrutura lobular hepática, implicando que são funcionalmente idênticas a hepatócitos. Ademais, algumas células perderam o fenótipo maligno após o transplante e assumiram uma morfologia normal dos hepatócitos. Além do mais, células intermediárias com propriedades de ambas as células acinares/ilhotas e hepatócitos foram identificadas em ratos ^[9].

Portanto, os principais tipos de células pancreáticas apresentam a capacidade de diferenciação hepática. Assim, concluiu-se que a origem embrionária comum do pâncreas e do fígado explica o carcinoma hepatóide do pâncreas. Por isso é possível que tumores primários do fígado ou do pâncreas possam ter características de ambas as células acinares e de hepatócitos ^[7,10].

Logo, células multipotentes residuais de origem epitelial podem permanecer presentes até a idade adulta tanto no fígado quanto no pâncreas. E conforme condições apropriadas essas células podem ser diferenciar em determinada linhagem dependendo das especificidades fisiopatológicas ^[9]. À vista disso, seria aceitável que tumores em órgãos de mesma origem embriológica apresentassem características morfológicas com o carcinoma hepatocelular ^[11].

2.5. SOBREVIDA

O carcinoma hepatocelular (HCC) apresenta mortalidade extremamente alta, causando 810.000 mortes em 2015. Normalmente, é diagnosticado em estágios tardios sendo associado à sobrevida ruim, com uma taxa de mortalidade global estimada em 95% ^[12].

Devido à semelhança morfológica entre o carcinoma hepatocelular e o carcinoma pancreático do tipo hepatóide, acredita-se que o Sorafenibe, um inibidor de multiquinase e do receptor do fator de crescimento endotelial vascular, eficaz no tratamento do carcinoma hepatocelular também possa aumentar a sobrevida nos pacientes com HCs ^[4].

O tosilato de Sorafenibe, de acordo com o Relatório de Recomendação do Ministério da Saúde, é um medicamento obtido por síntese química e seu mecanismo de ação é pelo bloqueio de quinases intracelulares (c-RAF, BRAF e BRAF mutante) e de superfície celular (KIT, FLT-3, RET, RET/PTC, VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3 e PDGFR-beta). Várias dessas quinases estão incluídas em mecanismos de sinalização de células tumorais, angiogênese e apoptose. Desse modo, a ação do tosilato de Sorafenibe reduz a proliferação celular e inibe o crescimento das células cancerígenas.

3. METODOLOGIA

O estudo é do tipo relato de caso e constitui-se de uma pesquisa descritiva. Foi realizada através da análise do prontuário de um paciente diagnosticado com carcinoma pancreático do tipo hepatóide metastático. O projeto de pesquisa foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Universitário FAG e aprovado pelo CAAE n. 06007418.1.0000.5219.

4. RELATO DO CASO

Paciente A.A.A., masculino, 63 anos, casado, branco, advogado, residente e procedente de Ubitatã – Paraná, portador de hipertensão, hipotireoidismo e doença diverticular do cólon, em uso regular de Levotiroxina e Propranolol.

Em março de 2016, o paciente procurou atendimento médico devido a dor em hipogástrio, distensão abdominal, constipação e plenitude. Além disso, referiu que estava investigando

nodulação na adrenal. Foi solicitada Tomografia Computadorizada (TC) de abdômen total, a qual mostrou que na verdade a lesão sólida expansiva se encontrava na cauda do pâncreas. Apresentando contornos regulares e limites bem definidos com importante realce heterogêneo pelo meio de contraste e área de degeneração cística/necrose em seu interior. Havia também algumas calcificações periféricas associadas, medindo aproximadamente 6,1 x 6,5 x 7 cm, mantendo proximidade com a grande curvatura gástrica e com o baço, porém sem invasão dos mesmos. A lesão era compatível com processo de natureza neoplásica primária.

Além de fígado, que apresentava pelo menos 6 nódulos ovalados hipocaptantes, em ambos os lobos (sendo um dos maiores no lobo direito, situado no segmento VII, medindo 1,8 cm e outro no lobo esquerdo, no segmento II, medindo 1,3 cm), notou-se ainda outra lesão ovalada com realce homogêneo na fase precoce, situada no segmento VII, medindo 1,1 cm.

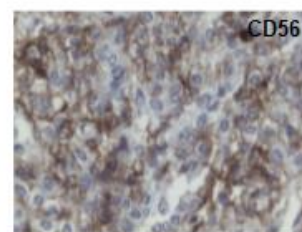
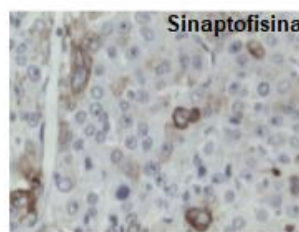
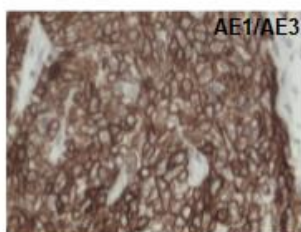
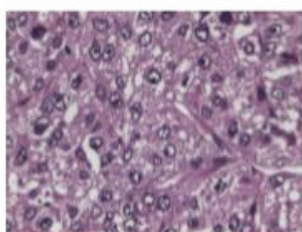
Em maio de 2016 foram realizadas biópsias das lesões pancreáticas e das hepáticas. No exame anatomopatológico foram caracterizadas como tumor neuroendócrino bem diferenciado com índice de proliferação 15-20%.

Em junho de 2016 o paciente foi submetido à pancreatectomia corpo caudal e esplenectomia. As amostras coletadas do pâncreas, baço e linfonodos foram encaminhadas para realização de exame imuno-histoquímico (tabela 1) a fim de melhor entender a lesão. No exame foi identificado como tumor neuroendócrino (TNE) grau II localizado na cauda do pâncreas, mesmo não havendo número excessivo de mitoses, mas por apresentar muitas atipias nucleares. Para a completa graduação da lesão era necessário complementar com o estudo do Ki-67.

O tumor apresentava característica sólida, com áreas acastanhadas na periferia, amarelada e extensamente necrótica no centro e outras áreas vinhosas, recoberto por fina cápsula fibrótica. O imuno-histoquímico foi positivo para EA1/AE3, beta-catenina, CD10, CD56, CD99, CK7 (raras células), Ki-67 (positiva em 15% das células), PgR636 e sinaptofisina (focal) e negativo para Ca 19-9, CDX-2, CK20, Cromogranina A, E-caderina, HepPar1, inibidor alfa, melan-A, PAX-8, PSA e TTF-1. Baço apresentava-se sem anormalidades e todos os nove linfonodos encontravam-se com ausência de metástases.

Tabela 1 – Imuno-histoquímico junho de 2016.

marcador (anticorpo)	clone	expressão
AE1/AE3	AE1AE3	positiva difusamente (figura 2)
Beta-catenina	Beta-catenin-1	positiva padrão nuclear e membrana
Ca 19-9	1116-NS-19-9	negativa
CD10	56C6	positiva
CD56	123C3	positiva difusamente (figura 4)
CD99, Mic2, proteína P30-32	12E7	positiva
CDX-2	DAK-CDX2	negativa
CK20 (citoqueratina 20)	Ks20.8	negativa
CK7 (citoqueratina 7)	OV-TL 12/30	positiva em raras células
Cromogranina A	DAK-A3	negativa
E-caderina	NCH-38	negativa
Hep Par - 1 (hepatócitos)	OCH1E5	negativa
Inibina alfa	R1	negativa
Ki-67	MIB-1	positiva em 15% das células
Melan-A	A103	negativa
PAX-8	MRQ-50	negativa
PSA (antígeno prostático específico)	Polyclonal rabbit	negativa
Receptor de progesterona	PgR636	positiva focal
Sinaptofisina	DAK-SYNAP	positiva focal (figura 3)
TTF-1	8G7G31	negativa

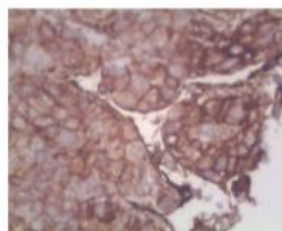
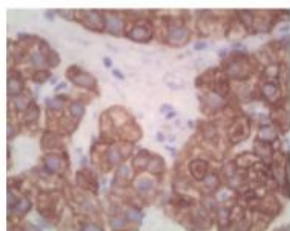
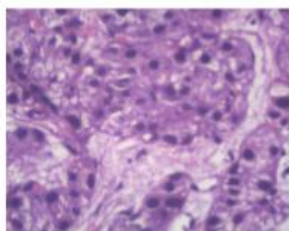


No entanto, em agosto de 2016, em exame de Ressonância Nuclear Magnética (RNM) do abdômen total, os múltiplos nódulos hepáticos, antes de natureza indeterminada, foram definidos como metástases. Foram visualizadas quatro no lobo esquerdo, sendo que as duas maiores situadas no segmento IV-B e na margem periférica do segmento II, mediam 1,8 x 1,5 cm e 2,5 x 1,9 cm, respectivamente, no plano axial. E, no lobo direito, observaram-se pelo menos 12 metástases, estando as duas maiores localizadas nos segmentos VII e V medindo, nessa ordem, 3,4 x 2,5 cm e 5,5 x 4,6 cm nos seus planos axiais, e outras metástases menores que 1,0 cm. Além de um cisto hepático no segmento VI, medindo 1,0 cm.

Após isso, no mesmo mês, foi realizada nova biópsia hepática guiada por TC e o exame imuno-histoquímico foi revisto (tabela 2). Os achados levantavam a possibilidade de tumor sólido cístico pseudopapilífero do pâncreas metastático para fígado, apesar da faixa etária e do sexo não serem típicos. O imuno-histoquímico foi positivo para EA1/AE3, Beta-catenina, CD10, CD56, CD99, Ki-67 (positiva em 30% das células) e PAX-8 (raras células) e negativo para CDX-2, CK7, Cromogranina A, E-caderina, HepPar1, RCC, PgR636, sinaptofisina e TTF-1.

Tabela 2 – Imuno-histoquímico agosto de 2016.

marcador (anticorpo)	clone	expressão
AE1/AE3	AE1/AE3	positiva
Beta-catenina	Beta-catenin-1	positiva padrão citoplasmático e nuclear
CD10	56C6	positiva
CD56	123C3	positiva difusamente
CD99, Mic2, proteína P30-32	12E7	positiva padrão membrana e citoplasma
CDX-2	DAK-CDX2	negativa
CK7 (citoqueratina 7)	OV-TL 1230	negativa (controle interno positivo)
Cromogranina A	DAK-A3	negativa
E-caderina	NCH-38	negativa
Hep Par - 1 (hepatócitos)	OCH1E5	negativa (controle interno positivo)
Ki-67	MIB-1	positiva em 30% das células
PAX-8	MRQ-50	positiva em raras células
RCC (carcinoma de células renais)	SPM314	negativa
Receptor de progesterona	PgR 636	negativa
Sinaptofisina	DAK-SYNAP	negativa
TTF-1	8G7G3/1	negativa



Uma nova TC de abdômen total, realizada em setembro de 2016 reafirmou a presença de metástases maiores do que no exame anterior, mas sem sinais de surgimento de novos nódulos ou de aumento significativo das demais lesões anteriormente descritas, exceto a mencionada. Naquele momento, o paciente foi diagnosticado com Tumor de Frantz e o tratamento foi levado em caráter paliativo, sendo iniciada terapia com Cisplatina e Irinotecano.

Em dezembro de 2016 foi realizada nova TC de abdômen total para controle evolutivo da doença, na qual se constatou doença estável na maior parte das lesões, exceto a maior lesão situada no segmento V, com áreas de necrose central, medindo cerca de 9,4 cm no maior eixo oblíquo do plano axial (média 7,7 cm). Por isso, foi aventado população mista ou revisão de diagnóstico, visto a ausência de qualquer fator epidemiológico ou de comportamento biológico compatível. E como havia exames recentes que mostravam a doença avançando rapidamente e uma impressão inicial de TNE, documentou-se progressão da doença após 4 ciclos da terapia medicamentosa inicial.

Em março de 2017 foi iniciado Gencitabina e Paclitaxel. Porém após 3 ciclos também foi malogrado precocemente. Isso porque uma nova TC de abdômen total foi realizada em maio de 2017 e evidenciou, novamente, aumento de dimensões das metástases hepáticas. A maior delas

localizada no segmento V, apresentava-se com necrose central irregular e medindo 12,1 x 10,9 cm no maior e menor eixo no plano axial, e, outras duas metástases hepáticas justapostas situadas no segmento VII, de contornos irregulares e limites imprecisos, mediam aproximadamente 5,8 cm e 5,2 cm cada (mediam 4,0 cm e 4,2 cm respectivamente). Também havia aumento dimensional de outras várias metástases. Sendo assim, nesse mesmo mês, foi optado por realizar teste de sensibilidade *in vitro* à quimioterápicos. Na análise foi detectada mutação no gene CTNNB1 p.(D32G); c.95A>G com uma fração alélica de 48%, o qual codifica a proteína β -catenina. Assim foi principiado Capecitabina e Mitomicina C.

Ainda em maio de 2017 o paciente consultou em São Paulo no Hospital Sírio Libanês, de onde solicitou-se nova revisão de lâminas do material anátomo-patológico, o que ocorreu no Memorial Sloan Kettering nos EUA. Surgiu o diagnóstico de carcinoma hepatóide.

A terapia combinada de Capecitabina e Mitomicina C foi mantida até agosto de 2017, esquema terapêutico também sugerido pelo Hospital Sírio Libanês. Contudo, a TC de abdômen total de controle evolutivo realizada nesse mesmo mês mostrou, mesmo assim, aumento de dimensões das metástases hepáticas. A localizada no segmento V, ainda apresentava-se com necrose central irregular, mas medindo 13,0 cm x 13,0 cm no maior e menor eixo no plano axial (media 12,1 x 10,9 cm), e, as outras duas lesões justapostas situadas no segmento VII, de contornos irregulares e limites imprecisos, mediam aproximadamente 6,8 cm e 6,0 cm (mediam 5,8 cm e 5,2 cm), além de leve aumento dimensional das outras metástases satélites. Foi estimado que o aumento relativo da somatória das três maiores metástases hepáticas foi de 11,7% em relação à TC de maio de 2017.

Diante disso outra terapia foi sugerida pelo Hospital Sírio Libanês. Sorafenibe 800mg/dia, foi iniciado em agosto de 2017. Desde então o tratamento tem sido mantido e a evolução da doença vem sendo acompanhada por TC de abdômen total. Em outubro de 2017 a nova TC mostrou redução da carga tumoral em cerca de 54%, inferindo resposta parcial a terapêutica. A maior delas, localizada no segmento V, reduziu de 13,0 cm para 8,8 cm e a somatória das lesões do segmento VII foi de 16,5 cm.

Desde então, o paciente tem realizado TC de abdômen total de controle. Nos meses de janeiro e março de 2018, as lesões secundárias mantiveram-se estáveis, segundo critérios RECIST 1.1, apesar de um discreto aumento dimensional das lesões alvo e satélites, inferior a 20% e a 10%, respectivamente. Já na TC de junho de 2018, houve aumento de 14% do somatório de duas lesões alvo no fígado não caracterizando progressão da doença. As lesões localizadas no segmento VII mediam 5,3 x 5,0 cm e 3,7 x 1,9 cm, e a lesão localizada no segmento V media 11,8 x 10,6 cm.

5. DISCUSSÃO

No relato de caso apresentado, observa-se que ao eleger o tratamento com Sorafenibe houve inicialmente redução expressiva do tamanho das lesões. E, após algum tempo, as lesões obtiveram lento crescimento. No entanto, ao comparar o somatório das lesões de agosto de 2017 com as de junho de 2018, nota-se que o tamanho anterior por elas apresentado não foi atingido. Assim, consideramos que o paciente segue com resposta parcial ao tratamento.

Sendo essa patologia bastante rara e com literatura escassa acerca das opções terapêuticas possíveis a indicação de Sorafenibe como tratamento é totalmente experimental. Porém, acreditamos que a sua recomendação se dá pelo fato da semelhança morfológica entre o carcinoma hepatocelular (HCC) e o carcinoma pancreático do tipo hepatóide, visto que o Sorafenibe pode ser eficaz no tratamento do carcinoma hepatocelular (HCC). Conquanto a melhor evidência de sua ação vem da resposta obtida pelo paciente ao medicamento documentado em tomografias sequenciais no ano de 2018.

Apesar de esse caso ser definido como carcinoma hepatóide (HC), algumas características não são coerentes com o que há descrito na literatura sobre tumores hepatóides. O exame imuno-histoquímico do tumor foi positivo para HepPar1, que é muitas vezes negativo no carcinoma hepatóide (HC) e positivo no carcinoma hepatocelular (HCC). Além disso, este paciente parece ter um curso mais lento de doença apesar de apresentar metástases para o fígado. Contudo, a ausência de fatores de risco também torna carcinoma hepatocelular (HCC) menos provável. Ademais, metástases pancreáticas ocorrem em menos de 5% dos casos carcinoma hepatocelular (HCC).

Nenhuma terapia padrão foi, até a data, determinada para o tratamento de tumores do tipo hepatóide. Quando comparado a sobrevivência mediana alcançada, nosso paciente tem apresentado benefício clínico prolongado. Por último, nós relatamos o primeiro caso de Carcinoma Pancreático do Tipo Hepatóide Metástático no Brasil, tratado com Tonsilato de Sorafenibe.

REFERÊNCIAS

1. Petrelli F, Ghilardi M, Colombo S, Stringhi E, Barbara C, Cabiddu M, et al. A rare case of metastatic pancreatic hepatoid carcinoma treated with sorafenib. *Journal of gastrointestinal cancer*. 2012; v. 43(n. 1): p. 97-102.

2. Zhang Y, Zhou P, Sun Y. Hepatoid carcinoma of the pancreas: a case report. *Chinese Journal of Clinical Oncology*. 2007; v. 4(n. 6).
3. Rao MS, Subbarao V, Reddy JK. Induction of hepatocytes in the pancreas of copper-depleted rats following copper repletion. *Cell differentiation*. 1986; 18(2).
4. Llovet J, Ricci S, Mazzaferro M, Hilgard P, Gane E, Blanc J, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *New England journal of medicine*. 2008; v. 359(n. 4).
5. Shih N, Tsung J, Yang A, Tsou M, Cheng T. A unique pancreatic tumor with exclusive hepatocytic differentiation. *Annals of Clinical & Laboratory Science*. 2006; v. 36(n. 2).
6. Foschini M, Baccarini P, Monte P, Sinard J, Eusebi V, Rosai J. Albumin gene expression in adenocarcinomas with hepatoid differentiation. *Virchows Archiv*. 1998; v. 433(n. 6).
7. Matsueda K, Yamamoto H, Yoshida Y, Notohara K. Hepatoid carcinoma of the pancreas producing protein induced by vitamin K absence or antagonist II (PIVKA-II) and α -fetoprotein (AFP). *Journal of gastroenterology*. 2006.
8. Ishikura H, Kanda M, Ito M, Nosaka K, Mizuno K. Hepatoid adenocarcinoma: a distinctive histological subtype of alpha-fetoprotein-producing lung carcinoma. *Virchows Archiv A*. 1990; v. 417(n. 1).
9. Dabeva M, Hwang S, Vasa S, Hurston E, Novikoff P, Hixson D, et al. Differentiation of pancreatic epithelial progenitor cells into hepatocytes following transplantation into rat liver. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1997.
10. Hruban R, Molina J, Reddy N, Boitnott J. A neoplasm with pancreatic and hepatocellular differentiation presenting with subcutaneous fat necrosis. *American journal of clinical pathology*. 1987; v. 88(n. 5).
11. Tanno S, Obara T, Fujii T, Izawa T, Mizukami Y, Saitoh Y, et al. α -Fetoprotein-producing adenocarcinoma of the pancreas presenting focal hepatoid differentiation. *International journal of pancreatology*. 1999; v. 26(n. 1).

12. Zakharia K, Luther C A, Alsabbak H, Roberts L R. Hepatocellular carcinoma: Epidemiology, pathogenesis and surveillance – implications for sub-Saharan Africa. South African Medical Journal. 2018; v.108.
13. Coordenação de Avaliação e Monitoramento de Tecnologias. Sorafenibe para carcinoma hepatocelular (CHC) avançado irressecável. Relatório de Recomendação. Brasília/DF: Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos; 2018.