

# PANCREATOBLASTOMA EN PACIENTE PEDIATRICO: ASPECTOS ANATOMOPATOLOGICOS DE UN CASO CON MULTIPLES METASTASIS HEPATICAS

Gabriel Cao<sup>1,2¶</sup>, Julián Mendez<sup>1</sup>, Daniel Navacchia<sup>1</sup>

<sup>1</sup>División Anatomía Patológica. Hospital General de Niños "Pedro de Elizalde". Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina.

<sup>2</sup>Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET).

¶ Autor para correspondencia

Correspondencia:

Gabriel Cao MD, PhD.

HGN "Pedro de Elizalde"

Avenida Montes de Oca 40

C1270AAN Ciudad Autónoma de Buenos Aires (Argentina)

e-mail: gabrielcao@fibertel.com.ar

## Resumen

El pancreatoblastoma es una neoplasia maligna pediátrica poco frecuente. El tratamiento de elección es la resección quirúrgica completa. Sin embargo, su elevado tamaño, la infiltración local o las metástasis a distancia, con frecuencia lo hacen irreseccable. La infrecuencia de esta entidad motiva que actualmente no se cuente con un régimen terapéutico estándar. Presentamos el caso de un niño de 4 años de edad que presentó distensión y dolor abdominal, junto con hepatomegalia y elevados niveles séricos de  $\alpha$ -fetoproteína. Estudios por imágenes demostraron la presencia de una lesión tumoral pancreática y múltiples lesiones nodulares en hígado, cuyas biopsias permitieron diagnosticar un pancreatoblastoma. En tal instancia el paciente recibió tratamiento quimioterápico neoadyuvante en bloques, combinando cisplatino y doxorubicina. Posteriormente, se practicó una cirugía programada en donde se resecó la lesión pancreática primaria, obteniéndose un espécimen de 7 x 6 cm y 150 gramos, circunscripta y nodular. Dado la extensión del compromiso metastásico, actualmente el niño se encuentra en plan de trasplante hepático.

## Introducción

Pancreatoblastoma es el término asignado a una neoplasia maligna poco frecuente [1] que remeda el desarrollo pancreático fetal a las 7 semanas de gestación [2]. Suele afectar a niños pequeños, preferentemente de sexo masculino, presentándose clínicamente como una masa abdominal, como dolor abdominal o como una ictericia obstructiva [3]. La infrecuencia de la entidad y lo poco específica de su sintomatología convierten al pancreatoblastoma en un verdadero desafío diagnóstico para oncólogos y cirujanos, máxime al no disponerse de guías estandarizadas para tal fin [1,4]. Al tratarse de una neoplasia biológicamente agresiva, puede resultar irreseccable al momento del diagnóstico, requiriéndose quimioterapia neoadyuvante para la reducción tumoral. En los casos localizados se requiere la resección completa de la lesión, sin embargo el manejo resulta dificultoso cuando la neoplasia se extiende fuera del páncreas o cursa con metástasis a distancia, dado que, asimismo, no se cuenta con regímenes terapéuticos estandarizados [4]. Para contribuir en este aspecto, presentamos el caso de un niño de 4 años de edad con un pancreatoblastoma y múltiples metástasis hepáticas al momento del diagnóstico.

## Caso clínico

Paciente de 4 años, caucásico y de sexo masculino sin antecedentes de neoplasias familiares, que presentó síndrome de impregnación con regular estado general, de dos meses de evolución según la referencia de sus padres. En la evaluación clínica evidencio dolor y distensión abdominal además de hepatomegalia. Se solicitó laboratorio completo hallándose como datos de importancia anemia, niveles muy elevados de  $\alpha$ -fetoproteína (352050 ng/ml; rango normal: <20 ng/ml), bajos niveles de gonadotrofina coriónica subunidad beta (1,9 mUI/ml) y niveles elevados de lactato deshidrogenasa (1615 UI/L). Los niveles de catecolaminas en sangre y orina resultaron negativos. Se realizó ecografía abdominal que demostró hepatomegalia irregular con ecoestructura heterogénea por la presencia de múltiples nódulos ecogénicos, distribuidos aleatoriamente, sugestivos de metástasis. Páncreas no evaluable. Seguidamente se efectuó TAC de abdomen y pelvis, con y sin contraste: en cuerpo y cola de páncreas se observó una lesión tumoral de límites definidos, heterogénea, con áreas hipodensas en su interior, sugestivas de necrosis, y una aparente pseudocápsula. Midió: DAP 75x, DT 57x, TL 101 mm, desplazando el riñón izquierdo y la arteria esplénica en sentido cefálico y posterior, el uréter izquierdo en sentido dorsal y las asas intestinales en sentido caudal. Hígado incrementado de tamaño y heterogéneo, por la presencia de múltiples nódulos hipodensos. El centellograma óseo corporal total no demostró focos de captación patológica. Glándulas suprarrenales sin alteraciones significativas.

El paciente evolucionó desfavorablemente: presentó un abdomen agudo quirúrgico por lo que se le practicó una laparotomía explorada, observándose una lesión nodular hepática en el lóbulo izquierdo, con superficie erosionada y sangrante, de la cual se tomaron biopsias. El estudio histopatológico con tinción de hematoxilina y eosina (H&E) evidenció escasas trabéculas hepáticas infiltradas por una proliferación neoplásica maligna pobremente diferenciada constituida por células redondas o poligonales de tamaño intermedio y citoplasmas amplios, con áreas de necrosis y hemorragia. Se realizó técnicas de inmunohistoquímica, resultando las células neoplásicas: positivas para vimentina, citoqueratina (AE1-AE3),  $\beta$ -catenina, Ki67 (en el 80% de los núcleos neoplásicos) y focalmente para CEA. Por otro lado, resultaron negativas para: enolasa neuronal específica, cromogranina y Heppar1. Los hallazgos previos, junto al contexto clínico del paciente, sugieren metástasis hepática por pancreatoblastoma.

El paciente ingresó a terapia intensiva y a su egreso, en la sala de internación, comenzó con tratamiento antineoplásico en bloques, con cisplatino 56 mg/m<sup>2</sup> y doxorubicina 21 mg/m<sup>2</sup>.

Luego del tratamiento neoadyuvante y estando en condiciones de una cirugía programada, se practicó la exéresis del tumor pancreático que consistió en su abordaje a través de la transcavidad de los epiplones, ubicándolo en cola y cuerpo del órgano. Se procedió a la sección del borde inferior con liberación de los vasos correspondientes, posterior sección por tejido pancreático sin lesión y, finalmente, sección del borde superior, respetándose vasos esplénicos. Del procedimiento anterior (pancreatectomía de cuerpo y cola) se obtuvo una lesión de 7 x 6 cm con un peso de 150 gramos, circunscripta y nodular. Al corte, superficie amarillenta con áreas sólidas y sector central friable. Las secciones histológicas demostraron la presencia de un pancreatoblastoma, con amplias áreas de necrosis y dos nódulos periféricos residuales. Técnicas inmunohistoquímicas adicionales demostraron positividad de membrana para E-cadherina y vascular endotelial growth factor (VEGF).

En la actualidad el paciente se encuentra bajo seguimiento médico y en plan de trasplante hepático.

## **Discusión**

En 1971 Frable WJ y col. fue el primero en caracterizar histológica y ultraestructuralmente al pancreatoblastoma [5], mientras que Horie A y col. contribuyó, además, con su posible morfogénesis. En este sentido, planteó su origen en el esbozo pancreático ventral, como resultado de un desarrollo embriológico anómalo [6,7], lo que explicaría su localización preferente en la cabeza del órgano. Sin embargo, en ocasiones pueden ubicarse en la cola del páncreas [8].

El pancreatoblastoma representa el 0.2% de la totalidad de las neoplasias del órgano, siendo el más frecuente dentro de la edad pediátrica (edad media de 5 años) [9,10]. En un estudio de cohorte, la entidad representó el 16% del conjunto de neoplasias malignas primarias pancreáticas durante la edad pediátrica, con una edad media de presentación de 5.5 años [11]. Asimismo, dicho estudio señala que puede presentarse dentro del contexto de un síndrome hereditario como el de Beckwith-Wiedemann o la Poliposis Adenomatosa Familiar, lo cual sugiere una patogénesis relacionada con alteraciones en los cromosomas 11 y 5 respectivamente [3,11]. Se origina en el componente epitelial del páncreas exocrino, al igual que el adenocarcinoma, el carcinoma adenoescamoso, el carcinoma de células acinares y el tumor pseudopapilar sólido [12]. Su lento crecimiento determina que con frecuencia se manifieste como una masa abdominal de gran tamaño, lo que dificulta habitualmente la identificación de su órgano de origen [13]. Asimismo, suele cursar con niveles séricos elevados de  $\alpha$ -fetoproteína [14] debido al desarrollo embriológico común del páncreas e hígado, ambos derivados del intestino anterior. En estas circunstancias, puede ser empleado como indicador de respuesta al tratamiento y seguimiento evolutivo del paciente [7,15].

Macroscópicamente se trata de una lesión frecuentemente encapsulada, lobulada y sólida, con superficie de corte heterogénea, necrótica o hemorrágica, y un diámetro mayor medio que podría alcanzar los 11 cm. [16,17]. Microscópicamente, la neoplasia se caracteriza por ser ricamente celular, citológicamente uniforme y organizada en nidos y playas, con tendencia a conformar estructuras acinares [2,3,6,15]. Una característica importante y con valor diagnóstico es la conformación de nidos vorticulares de células fusiformes de aspecto escamoso (corpúsculos escamoides), que exhiben ocasional queratinización, los que contribuyen con el diagnóstico diferencial del carcinoma de células acinares. El estroma tumoral resulta relativamente

abundante, en especial durante la edad pediátrica, el cual puede eventualmente demostrar componentes heterólogos como hueso o cartílago.

Las técnicas inmunohistoquímicas revelan expresión difusa de membrana para citoqueratina (AE1-AE3) y antígeno epitelial de membrana (EMA), mientras que en sectores de diferenciación acinar suelen detectarse enzimas típicas del páncreas exocrino tales como tripsina, quimiotripsina y lipasa, esta última expresada en menor proporción [17]. Asimismo, en sectores sólidos y sin clara diferenciación acinar, el pancreatoblastoma puede presentar inmunoreactividad para cromogranina, sinaptofisina y enolasa neuronal específica, lo cual dificulta el diagnóstico diferencial especialmente en biopsias pequeñas. En este sentido, algunos autores señalan que la expresión nuclear aberrante de  $\beta$ -catenina y la pérdida de la expresión de membrana para E-cadherina son caracteres propios del tumor pseudopapilar sólido de páncreas, otra entidad que debe ser considerada en el diagnóstico diferencial [18]. VEGF es un factor de crecimiento pro-angiogénico involucrado no solo durante el desarrollo pancreático normal, sino que también participa del crecimiento tumoral y sus metástasis [19]. En el caso presentado, su expresión inmunohistoquímica fue intensa y difusa en la lesión pancreática primaria, coincidente con su debut metastásico.

En el estudio realizado por Bien E y col. [1] se plantea como tratamiento de elección la resección completa tanto al momento del diagnóstico como posterior al tratamiento quimioterápico (sobrevivida a 5 años: 30%-50%). En este sentido, consideran que el tamaño tumoral no se correlaciona con la posibilidad de su resección completa ni con su curso evolutivo. Sin embargo, en los casos técnicamente irresecables, se acepta el tratamiento quimioterápico previo, con respuesta óptima al empleo de drogas tales como ciclofosfamida, etopósido, cisplatino o doxorrubicina [1,12,20]. En estos casos la radioterapia también podría cumplir un rol, aunque su empleo es limitado dada la morbilidad que puede ocasionar, especialmente al considerar que los pacientes con pancreatoblastoma suelen ser niños pequeños [1]. Además, se plantea la opción del trasplante hepático en aquellos casos con metástasis masivas sobre dicho órgano [4].

Finalmente, en el trabajo realizado por Dhebri AR y col. [21] se presentan ciertos factores que influyen sobre el pronóstico de los pacientes con pancreatoblastoma. En el análisis univariado se observó que la presencia de metástasis sincrónicas o metacrónicas, la irresecabilidad de la neoplasia al momento del diagnóstico y una edad mayor a los 16 años empobrecieron el pronóstico. Por otro lado, el análisis multivariado detectó que la resección quirúrgica completa y el desarrollo de metástasis post-quirúrgicas influyen de forma independiente sobre la supervivencia a largo plazo, no sucediendo lo mismo con las recurrencias locales.

## **Conclusión**

El pancreatoblastoma es una neoplasia maligna poco frecuente, que suele presentarse como una masa abdominal de lento crecimiento y niveles séricos elevados de  $\alpha$ -fetoproteína, la cual debe ser siempre considerada frente a un niño pequeño, siendo un verdadero desafío diagnóstico para oncólogos, cirujanos y patólogos. Por tal motivo, es necesario recabar la mayor cantidad de información clínica y complementaria al momento de realizar la toma de muestra quirúrgica. El tratamiento de elección es la resección completa de la neoplasia primaria, aunque también se incluye el tratamiento quimioterápico neoadyuvante y, eventualmente, el trasplante hepático en casos con metástasis masivas. El caso presentado ilustra las características de la entidad y las estrategias actualmente disponibles para el abordaje terapéutico del paciente.

**Conflictos de interés**

Los autores declaran no poseer conflictos de interés

**Contribuciones de los autores**

Todos los autores participaron en la búsqueda de bibliografía y de la elaboración del manuscrito. Todos los autores aprobaron la versión final del mismo.

**Financiamiento**

Los autores declaran que el trabajo presentado no ha recibido ayudas financieras específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin fines de lucro.

## Bibliografía

1. Bien E, Godzinski J, Dall'igna P, Defachelles AS, Stachowicz-Stencel T, Orbach D et al. (2011) **Pancreatoblastoma: a report from the European cooperative study group for paediatric rare tumours (EXPeRT)**. *Eur J Cancer*. 47(15), 2347-2352
2. Sheng L, Weixia Z, Longhai Y, Jinming Y. (2005) **Clinical and biologic analysis of pancreatoblastoma**. *Pancreas*. 30(1), 87-90
3. Cao L, Liu D. (2007) **Diagnosis and treatment of pancreatoblastoma in China**. *Pancreas*. 34(1), 92-95
4. Ghaffarian AA, Book L, Meyers RL. (2018) **Liver transplant for metastatic pancreatoblastoma: 7-year event-free survival after chemotherapy, pancreatectomy, complete hepatectomy, and liver transplant**. *Pediatr Transplant*. 22(1), doi: 10.1111/ptr.13098
5. Frable WJ, Still WJ, Kay S. (1971) **Carcinoma of the pancreas, infantile type. A light and electron microscopic study**. *Cancer*. 27(3), 667-673
6. Horie A, Yano Y, Kotoo Y, Miwa A. (1977) **Morphogenesis of pancreatoblastoma, infantile carcinoma of the pancreas: report of two cases**. *Cancer*. 39(1), 247-254
7. Lee YJ, Hah JO. (2007) **Long-term survival of pancreatoblastoma in children**. *J Pediatr Hematol Oncol*. 29(12), 845-847
8. Xu C, Zhong L, Wang Y, Wang W, Yang Z, Kang X, Wang C. (2012) **Clinical analysis of childhood pancreatoblastoma arising from the tail of the pancreas**. *J Pediatr Hematol Oncol*. 34(5), e177-e181
9. Low G, Panu A, Millo N, Leen E. (2011) **Multimodality imaging of neoplastic and nonneoplastic solid lesions of the pancreas**. *Radiographics*. 31(4), 993-1015
10. Chung EM, Travis MD, Conran RM. (2006) **Pancreatic tumors in children: radiologic-pathologic correlation**. *Radiographics*. 26(4), 1211-1238
11. Mylonas KS, Nasioudis D, Tsilimigras DI, Doulamis IP, Masiakos PT, Kelleher CM. (2018) **A population-based analysis of a rare oncologic entity: Malignant pancreatic tumors in children**. *J Pediatr Surg*. 53(4), 647-652
12. Glick RD, Pashankar FD, Pappo A, Laquaglia MP. (2012) **Management of pancreatoblastoma in children and young adults**. *J Pediatr Hematol Oncol*. 34 Suppl 2, S47-S50
13. Montemarano H, Lonergan GJ, Bulas DI, Selby DM. (2000) **Pancreatoblastoma: imaging findings in 10 patients and review of the literature**. *Radiology*. 214(2), 476-482
14. Winter JM, Cameron JL, Lillemoe KD, Campbell KA, Chang D, Riall TS et al. (2006) **Periapillary and pancreatic incidentaloma: a single institution's experience with an increasingly common diagnosis**. *Ann Surg*. 243(5), 673-680
15. Saif MW. (2007) **Pancreatoblastoma**. *JOP*. 8(1), 55-63
16. Klimstra DS, Wenig BM, Adair CF, Heffess CS. (1995) **Pancreatoblastoma. A clinicopathologic study and review of the literature**. *Am J Surg Pathol*. 19(12), 1371-1389

17. Jun SY, Hong SM. (2016) **Nonductal Pancreatic Cancers**. Surg Pathol Clin. 9(4), 581-593
18. Kim MJ, Jang SJ, Yu E. (2008) **Loss of E-cadherin and cytoplasmic-nuclear expression of beta-catenin are the most useful immunoprofiles in the diagnosis of solid-pseudopapillary neoplasm of the pancreas**. Hum Pathol. 39(2), 251-258
19. Nandy D, Mukhopadhyay D. **Growth factor mediated signaling in pancreatic pathogenesis**. Cancers (Basel). 3(1), 841-871
20. Huang YL, Yang YL, Hsu WM, Lai HS, Lin KH, Jou ST et al. (2010) **Pancreatoblastoma: two case reports from a medical center in Taiwan**. J Pediatr Hematol Oncol. 32(3), 243-245
21. Dhebri AR, Connor S, Campbell F, Ghaneh P, Sutton R, Neoptolemos JP. (2004) **Diagnosis, treatment and outcome of pancreatoblastoma**. Pancreatology. 4(5), 441-451

## Figuras

Figura 1. A, TAC que demuestra hígado incrementado de tamaño y heterogéneo, por la presencia de múltiples nódulos hipodensos; B, en cuerpo y cola de páncreas se observó una lesión tumoral de límites definidos, heterogénea, con áreas hipodensas en su interior, sugestivas de necrosis, y una aparente pseudocápsula; C, aspecto macroscópico de la lesión pancreática de 7 x 6 cm y un peso de 150 gramos, circunscripta, nodular con superficie externa congestiva; D, superficie de corte amarillenta con áreas sólidas y sector central friable, necrótico.

Figura 2. A, Imagen histológica correspondiente a la biopsia de uno de los nódulos hepáticos, inicial en la secuencia diagnóstica (H&E 200X); B, en relación con la proliferación neoplásica se observaron trabéculas hepáticas residuales (H&E, 200X); C, la expresión inmunohistoquímica para Heppar1 fue positiva solo en el parénquima hepático (IHQ, 200X); D, Imagen histológica correspondiente a la resección quirúrgica de la lesión tumoral pancreática, cuyas características resulto similar a la observada en la biopsia hepática previa (H&E, 200X); E, las células neoplásicas presentaron moderada anicocariosis, nucléolos visibles y citoplasmas amplios ocasionalmente vacuolados (H&E, 200X), las que demostraron positividad para citoqueratina (F), E-cadherina (G), Ki67 en el 80% de la proliferación (H) y VEGF (I) (IHQ, 200X).