

Pancreatoblastoma. Neoplasia maligna inusual en pediatría

Pancreatoblastoma Unusual malignancy in pediatrics

Armando Quero-Hernández¹
 Ulises Reyes-Gómez²
 Gerardo López-Cruz²
 Rubén M. Álvarez- Solís²
 Alejandro Quero-Estrada³
 Katy Lizeth Reyes-Hernández⁴

Martín Guerrero-Becerra⁵
 Silvia R. de León-Herrera⁵
 Arturo Plascencia-Hernández⁵
 Mónica C. Mercado-Urbe⁵
 Pedro Martínez-Arce⁵
 Antonio Luévanos-Velázquez⁵

RESUMEN

Los tumores malignos primarios del páncreas son raros en niños y adolescentes. Se incluyen el adenocarcinoma, carcinoma de células acinares, carcinoma adenoescamoso, tumor sólido pseudopapilar y al pancreatoblastoma. En este caso, objetivo es presentar las características clínicas y resultado del tratamiento de un paciente con pancreatoblastoma. El caso clínico que se expondrá es de un sujeto masculino de tres años con cuatro meses de evolución con dolor abdominal y aumento del mismo. TAC abdominal evidenció tumor pancreático que involucraba cuerpo y cola, mismo que fue resecado completamente y recibió quimioterapia adyuvante con base en Vincristina, Doxorubicina y Cisplatino, con evaluación tomográfica bimensual; permanece libre de enfermedad a 36 meses de seguimiento. El pancreatoblastoma requiere un abordaje multidisciplinario. El control completo se logra con resección completa del tumor, además de esquema de quimioterapia neoadyuvante y adyuvante con esquema de Cisplatino y Antraciclina. La sobrevida libre de enfermedad a cinco años, sin embargo, aún se considera insatisfactoria. El pronóstico está ligado a la resección completa de la lesión y a la ausencia de enfermedad metastásica al momento del diagnóstico.

Palabras clave: pancreatoblastoma, tumor pancreático, tratamiento.

Fecha de recepción: 7 de febrero de 2018

Fecha de aceptación: 1 de marzo de 2018

1. Oncólogo Pediatra adscrito al Servicio de Oncología Pediátrica del Hospital de la Niñez Oaxaqueña.
2. Academia Mexicana de Pediatría (ACAMEXPED).
3. Facultad de Medicina y Cirugía de la Universidad Autónoma "Benito Juárez" de Oaxaca (UABJO).
4. Residente de Pediatría, Centro Médico la Raza IMSS, México.
5. Servicio de Infectología Pediátrica, Hospital Civil de Guadalajara (HCG) "Fray Antonio Alcalde".

Correspondencia: Dr. Armando Quero Hernández. Calzada Porfirio Díaz, # 400, Colonia Reforma, CP. 60050. Cd. de México. Cel. 9515473545. Correo electrónico: hgquero95@yahoo.com.mx

Financiamiento: ninguno. Conflicto de intereses: ninguno.

ABSTRACTS

Primary malignant tumors of the pancreas are rare in children and adolescents. They include adenocarcinoma, acinar cell carcinoma, adenosquamous carcinoma, solid pseudopapillary tumor and pancreatoblastoma.

The objective is to present the clinical characteristics and treatment outcome of a patient with pancreatoblastoma. Male of 3 years with 4 months of evolution with abdominal pain and increase of it. Abdominal CT showed a pancreatic tumor involving body and tail, which was completely resected and received adjuvant chemotherapy based on Vincristine, Doxorubicin and Cisplatin, with bi-monthly tomographic evaluation and remains disease-free at 36 months of follow-up. Pancreatoblastoma requires a multidisciplinary approach. Complete control is achieved with complete tumor resection, in addition to a neoadjuvant and adjuvant chemotherapy regimen with Cisplatin and Anthracyclines. 5-year disease-free survival, however, is still considered unsatisfactory. The prognosis is linked to the complete resection of the lesion and the absence of metastatic disease at the time of diagnosis.

Keywords: pancreatoblastoma, pancreatic tumor, treatment.

INTRODUCCION

Los tumores malignos primarios del páncreas son raros en niños y adolescentes. Se estiman alrededor de 200 casos descritos hasta el momento desde la primera descripción en 1957; la mayoría ha sido reportada como casos aislados. Los tumores pancreáticos se clasifican en epiteliales y no epiteliales; los de tipo epitelial, a su vez, en endócrinos y exócrinos. Dentro de los tumores epiteliales exócrinos se incluyen el adenocarcinoma, carcinoma de células acinares, carcinoma adenoescamoso, tumor sólido pseudopapilar y el pancreatoblastoma.^{1,2}

La frecuencia del pancreatoblastoma es reportada entre 13 y 35% en el contexto de los tumores malignos primarios del páncreas, la edad media al diagnóstico es de cinco años de edad; se han descrito casos en lactantes y aún en ancianos. Tiene un predominio sobre el género masculino, en una relación de 1.9:1. El 70% de los pacientes fueron blancos y al parecer la incidencia es mayor en los asiáticos.^{1,3,4}

La sintomatología clínica común es dolor abdominal y/o trastornos del tránsito intestinal; el signo más significativo es la palpación de una masa abdominal entre el epigastrio y mesogastrio. El pancreatoblastoma se localiza con mayor frecuencia en la cabeza o el cuerpo del páncreas, aunque hay reportes de localización en la cola e incluso lesiones extrapancreáticas. Es una neoplasia encapsulada, de bordes bien limitados, consistencia blanda

y suele tener un gran tamaño. Las lesiones metastásicas al momento del diagnóstico son de 17 al 43% de los casos; el lugar de metástasis más común es en el hígado y raramente en ganglios linfáticos, bazo y pulmones.⁵⁻⁷

El tratamiento inicial del pancreatoblastoma fue la resección quirúrgica únicamente, y en la actualidad, se ha contribuido con esquemas de quimioterapia sistémica posterior a la resección quirúrgica. La combinación con la que se han obtenido los mejores resultados son Cisplatino, Doxorubicina, Ifosfamida, Etopósido y/o radioterapia. El tratamiento quirúrgico con el logro de resección completa, representa el factor principal en la determinación del pronóstico, tanto en la etapa pediátrica como en los adultos. Sin embargo, se han identificado otros factores adversos, tales como la presencia de metástasis sincrónicas o metacrónicas, enfermedad irresecable al momento del diagnóstico, así como la invasión vascular adyacente y la enfermedad recurrente.⁷⁻⁹

El objetivo de este trabajo es presentar las características clínicas y resultado del tratamiento de un paciente pediátrico con pancreatoblastoma y revisión de la literatura.

CASO CLÍNICO

Se trata de paciente masculino de tres años de edad, sin antecedentes personales patológicos, ni heredo-familiares de neoplasia maligna en su familia, asimismo, se negó exposición a sustancias mielotóxicas.

Padecimiento actual: lo inició cuatro meses previos a su ingreso con dolor abdominal en mesogastrio y aumento del volumen abdominal, agregándose después vómitos ocasionales en el posprandio, con frecuencia de una a dos por semana, sin otra sintomatología. Se realizó Ultrasonografía (USG) abdominal, donde se identificó tumor abdominal, motivo por el que fue referido a nuestra institución. La exploración física determinó buen estado general, con la única alteración de que se palpa tumor en hipocondrio izquierdo de consistencia pétrea, bordes irregulares y doloroso a la palpación. Resto de la exploración sin alteraciones.

Analítica hematológica con Hb de 12.2 gr/dl, Leucocitos de 3180 mm³, plaquetas 385, 000 mm³, cuenta diferencial normal. Niveles séricos de Alfa Fetoproteína (AFP) 427ng/ml. En la tomografía computada de abdomen simple y contrastada se observa una masa tumoral voluminosa, que involucra cuerpo y cola del páncreas, de superficie lobulada, sobre todo en cara esplénica, con densidad heterogénea, en donde alternan áreas de tejido sólido, quísticas y de necrosis, que aumenta discretamente su densidad con el medio de contraste. Comprime al hígado, sin infiltrarlo y se aprecia bien delimitada por una cápsula gruesa (véase figura 1).

En el análisis histológico de la lesión tumoral reseca de manera completa se observaron dos componentes histológicos: células epiteliales y estromales. Las epiteliales distribuidas en mantos de células pequeñas, de aspecto monótono, con escaso citoplasma, núcleos redondos y ovales, cuya cromatina es gruesa; entre este manto epitelial se observaron nidos de aspecto epiteliode y algunas células grandes con diferenciación escamosa y queratinización individual. El componente estromal separa al epitelial con tabiques de tejido conjuntivo de espesor variable e hiperplasia de vasos sanguíneos (véanse figuras 2 y 3). Se realizó inmunohistoquímica, resultando positivo para AFP, y focalmente positivo al Antígeno Carcinoembrionario (ACE).

Se aplicó el esquema de quimioterapia (PLADO) que se basa en Vincristina 1.5 mg/m²/día en día 1, Cisplatino (CDDP) 25 mg/m²/día en días 1 a 5, Doxorrubicina 25 mg/m²/día en días 1 y 2, a intervalos de cada 21 días por seis cursos. Una primera evaluación tomográfica fue hecha al final del tercer curso de quimioterapia y la segunda al finalizar su esquema de tratamiento, en ambos estudios sin datos de actividad tumoral. Inició su vigilancia en octubre del 2014, y en abril del 2015 hubo sospecha de recidiva de la enfermedad por imágenes de



Figura 1. En la tomografía computada de abdomen y contrastada se observa una masa heterogénea, bien delimitada por una cápsula gruesa, con múltiples lesiones de aspecto quístico y áreas de necrosis. Involucra cuerpo y cola del páncreas.

tomografía, por consiguiente, se realizó laparatomía exploradora y toma de biopsia sin encontrar datos de tumor activo; el reporte histopatológico concluyó con hiperpla-

sia reactiva sin datos de actividad tumoral, hasta el presente reporte lleva un seguimiento de 36 meses sin datos clínicos ni radiológicos de actividad tumoral.

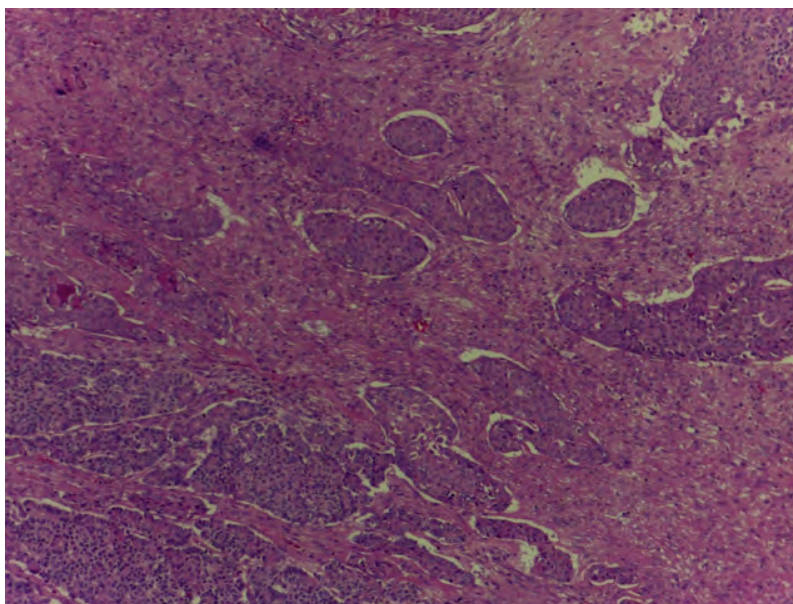


Figura 2. Imagen microscópica 10X con HE. Muestra un manto de células epiteliales pequeñas, de distribución monótona, de escaso citoplasma, separadas por bandas estromales.

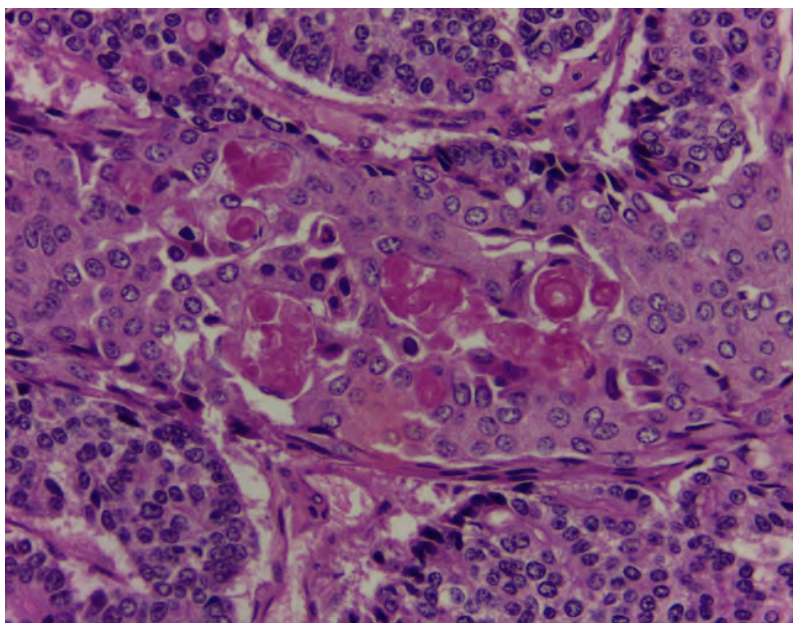


Figura 3. (40X HE) Entre el tejido epitelial se observaron nidos de aspecto epitelioide y algunas células grandes con diferenciación escamosa y queratinización individual, así como hiperplasia de vasos sanguíneos.

DISCUSIÓN

En el ser humano, el cáncer del páncreas representa alrededor de 3% de todas las neoplasias malignas; en el grupo de menores de 20 años ha sido registrado de 0.1%. En un análisis de 58 pacientes pediátricos con tumores pancreáticos, Pérez y colaboradores señalan una incidencia ajustada para la edad y por género de 0.021 y 0.015 por cada 100,000 individuos menores de 20 años para hombres y mujeres, respectivamente. Se describe una media de edad al momento del diagnóstico de cinco años. Son lesiones de crecimiento lento, y pueden alcanzar un tamaño entre 1 y 20 cm de diámetro, sus manifestaciones clínicas son variables y con frecuencia inespecíficas: se registran casos que cursan asintomáticos, o bien, con síntomas abdominales inespecíficos como dolor abdominal, fatiga, pérdida de peso, anorexia y vómitos. La ictericia es poco común, ésta se ha descrito cuando hay compresión del tracto biliar. De 40 a 50% de los casos descritos se asocian con el síndrome de Beckwith-Wiedemann.^{1,10}

Dicho síndrome se debe a una alteración asociada con desregulación en el cromosoma 11p. La pérdida del cromosoma 11p se produce en más de 80% de los casos de pancreatoblastomas; esta alteración también se ha informado en otras neoplasias como hepatoblastoma, neuroblastoma, rhabdomyosarcoma y nefroblastoma, lo cual sugiere una vía genética común en los tumores embrionarios. Además, el pancreatoblastoma ha sido reportado como una manifestación extracolónica de la poliposis adenomatosa familiar, que es causada por mutación en la línea germinal del gen APC.^{1, 3,11}

El pancreatoblastoma o carcinoma del páncreas tipo infantil, puede surgir en cualquier parte del páncreas, sobre todo se localiza, en la mitad de los casos, en la cabeza e incluso se reportan a nivel extrapancreático. A nivel macroscópico es una tumoración única, parcial o completamente delimitada por una cápsula, con lobulaciones en sus márgenes. En su interior contiene espacios quísticos debido a necrosis hemorrágica y degeneración quística. A nivel microscópico tiene similitud histológica con el tejido pancreático embrionario de ocho semanas

de gestación. Está compuesto por tejido epitelial en una disposición organoide acinar, trabecular o en formaciones sólidas, separadas por bandas de estroma denso en los que se dispersan islotes de células denominados corpúsculos escamoides, descritos también como rosetas, característica que distingue al pancreatoblastoma.¹²

La imagen radiológica que apreciamos en el caso aquí presentado, reflejó el aspecto macroscópico de la pieza quirúrgica resecada en la cabeza y cuerpo del páncreas. En la TAC se pueden apreciar los múltiples quistes en su interior y las áreas de necrosis, así como las lobulaciones de su superficie, si bien éstas son inconstantes en la visualización por TAC, se reporta que hasta en 50% de los casos, el pancreatoblastoma llega a tener un volumen considerable que hace difícil identificar el órgano de origen, comprimir estructuras adyacentes e invadirlas localmente.^{1,6}

En la etapa pediátrica, las neoplasias malignas del páncreas son histológicamente diferentes; su curso biológico tiende a ser mejor de lo que ocurre en la población adulta.¹³ Su comportamiento clínico es muy variado, incluso en la misma etapa pediátrica. Así, por ejemplo, Roul y colaboradores¹³ describen 16 casos de pancreatoblastoma congénito, quienes tuvieron una media de edad de trece semanas al momento del diagnóstico; 68% fue masculino y de todos ellos, 43% se asoció al síndrome de Beckwith-Wiedemann. De los 16 casos, doce fueron sometidos a resección completa como único tratamiento, en tanto la sobrevida libre de enfermedad fue de 100%, con un seguimiento de diez meses hasta los 29 años.¹³ En otras series de casos se describe una edad media al diagnóstico de seis años, en 23% de ellos, la neoplasia fue intrapancreática; el 50% de los casos limitado por una cápsula y 24% con infiltración extrapancreática (ganglios linfáticos regionales, hígado y pulmones). De los 21 casos, en trece lograron resección completa, el resto fue sometido a resección incompleta o solo biopsia, de este último grupo, a seis les administraron quimioterapia y a dos, radioterapia, para después en un segundo procedimiento quirúrgico llegar a su resección completa. El

esquema de quimioterapia de aplicado fue Cisplatino y Doxorubicina registrando una sobrevida libre de enfermedad a dos años del 67+/- 13%.^{14, 15}

El pancreatoblastoma es una neoplasia maligna que requiere un abordaje multidisciplinario. El control completo de la enfermedad se logra con la resección completa de la enfermedad, tal como ocurrió en el primer evento quirúrgico en el presente caso, y esquema de quimioterapia sobre todo sustentada con el Cisplatino y Antraciclinas. La sobrevida libre de enfermedad a cinco años, sin embargo, aún se considera insatisfactoria. El pronóstico está ligado a la posibilidad de alcanzar la resección completa de la lesión y a la ausencia de enfermedad metastásica al momento del diagnóstico.¹⁶

CONCLUSIÓN

El pancreatoblastoma es una neoplasia rara en pediatría, se debe establecer el diagnóstico diferencial con lesiones quísticas congénitas, como quistes mesentéricos y otros tumores embrionarios como teratoma y neuroblastoma. Factores pronósticos para alcanzar sobrevida libre de evento, hasta el momento se están considerando la resección completa de la lesión tumoral, la ausencia de enfermedad metastásica al momento del diagnóstico y el esquema de quimioterapia neoadyuvante con base en Platino y Doxorubicina ante la imposibilidad de resección completa en un primer tiempo quirúrgico y quimioterapia adyuvante cuando aquella se alcance, en algunas series de casos se ha incluido también a la radioterapia.

REFERENCIAS

1. Pérez EA, Gutiérrez JC, Koniaris LG, Neville HL, Thompson WR, Sola JE. Malignant pancreatic tumors: incidence and outcome in 58 pediatric patients. *J Pediatr Surg*, 2009; 44 (1): 197-203.
2. Glick RD, Farzana DP, Pappo A, LaQuaglia M. Management of pancreatoblastoma in children and young adults. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2012; 34: S47-S50.
3. Rojas Y, Warneke CL, Dhamne CA, Tsao K, Nuchtern JG, Lally KP, et al. Primary malignant pancreatic neoplasms in children and adolescents: a 20 year experience. *J Pediatr Surg*, 2012; 47 (12): 2199-2204.
4. Shorter NA, Glick RD, Klimstra DS, Brennan MF, LaQuaglia M. Malignant pancreatic tumors in childhood and adolescence: The Memorial Sloan-Kettering experience, 1967 to present. *J Pediatr Surg*, 2002; 37 (6): 887-892.
5. Defachelles AS, Rocourt N, Branchereau S, Peuchmaur M. Pancreatoblastoma in children: diagnosis and therapeutic management. *Bull Cancer*, 2012; 99 (7-8): 793-799.
6. Bien E, Godzinski J, Dall'igna P, Defachelles AS, Stachowicz ST, Orbach D, et al. Pancreatoblastoma: a report from the European cooperative study group for paediatric rare tumours (EXPeRT). *Eur J Cancer*, 2011; 47 (15): 2347-2352.
7. Dhebri AR, Connor S, Campbell F, Ghaneh P, Sutton R, Neoptolemos JP. Diagnosis, treatment of pancreatoblastoma. *Pancreatology*, 2004; 4 (5): 452-453.
8. Lee YJ, Hah JO. Long term survival of pancreatoblastoma in children. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2007; 29 (12): 845-847.
9. Xu C, Zhong L, Wang Y, Wang Y, Yang Z, Kang X. Clinical analysis of childhood pancreatoblastoma arising from the tail of the pancreas. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2012; 34 (5): 177-181.
10. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Garshell J, Miller D, Altekruse SF, Kosary CL, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds). *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2012*, National Cancer Institute. Bethesda, MD. Disponible en: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2012/ (based on November 2014 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2015).
11. Wood LD, Klimstra D. Pathology and genetics of pancreatic neoplasms with acinar differentiation. *Semin Diagn Pathol*, 2014; 31 (6): 491-497.

12. Chung EM, Travis M, Conran RM. Pancreatic tumors in children: radiologic-pathologic correlation. *Archive AFIP*, 2006; 26 (4): 1211-1238.
13. Roul M, Dall'igna P, Alaggio R, Toffolutti T, Cattarossi L, Gamba PG. Congenital pancreatoblastoma: a case report. *J Ped Surg*, 2015; 3: 120-122.
14. Défachelles AS, Martin de L, Boutard P, Nelken B, Schneider P, Patte C. Pancreatoblastoma in childhood: clinical course and therapeutic management of seven patients. *Med Pediatr Oncol*, 2001; 37 (1): 47-52.
15. Nasher O, Hall NJ, Sebire NJ, de Coppo P, Pierro A. Pancreatic tumours in children: diagnosis, treatment and outcome. *Pediatr Surg Int*, 2015; 31 (9): 831-835.
16. Dall'Igna P, Cecchetto G, Bisogno G, Conte M, D'Angelo P, De Leonardis F. Pancreatic tumors in children and adolescents: The Italian TREP project experience. *Pediatr Blood Cancer*, 2010; 54 (5): 675-680.