

TUMOR DEL ESTROMA GASTROINTESTINAL DUODENAL : REVISIÓN DE LA LITERATURA A PROPÓSITO DE UN CASO

Jorge Rojas C (1), Patricio Olivares P (2), Rocío Jara (2), Diego Rodríguez S (1), Carlos Domínguez C (1), José Luis Llanos (1).

(1) Departamento de cirugía, Hospital Clínico Universidad de Chile

(2) Interno de medicina, Hospital Clínico Universidad de Chile

E-mail: p.olivares9@gmail.com

Resumen

Los tumores gastrointestinales estromales (GIST) son neoplasias de baja frecuencia, representando 1-3% de los tumores gastrointestinales. Su localización más frecuente es gástrica (aproximadamente 70%), intestino delgado (20-30%) y menos del 10% corresponde a otros segmentos del tracto gastrointestinal. La ubicación duodenal es rara, constituyendo un 3-5% del total de los GIST. La presentación clínica más frecuente es la hemorragia digestiva, seguido del dolor abdominal y raramente como obstrucción intestinal. En el caso de los GIST duodenales, la forma de presentación más frecuente es la hemorragia digestiva por ulceración de la capa mucosa. La endoscopia gastrointestinal continúa siendo el método más común de diagnóstico para GIST duodenal. Su pronóstico depende de la localización anatómica, el tamaño y la actividad mitótica del tumor. El tratamiento quirúrgico a realizar siempre debe considerar primero la resección local en caso de poder obtener márgenes libres de enfermedad.

Se presenta un caso de GIST duodenal intervenido de urgencia, mediante una resección local, con buenos resultados, y una revisión sobre la literatura actual nacional e internacional.

Palabras clave: Neoplasias duodenales, Tumores del estroma gastrointestinal

GIST DUODENAL: REVIEW OF THE AVAILABLE LITERATURE.

Abstract

Gastrointestinal stromal tumors (GIST) are low frequency tumors, representing 1-3% of gastrointestinal tumors. The most frequent locations are gastric (approximately 70%), small bowel (20-30%) and less than 10% in other segments of the gastrointestinal tract. Duodenal location is rare, constituting 3-5% of the total GIST. The most common clinical presentation is gastrointestinal bleeding, followed by abdominal pain and rarely as intestinal obstruction. In the case of GIST duodenal, the most common presentation is hemorrhage because the ulceration of the mucous layer. Gastrointestinal endoscopy is the most common method of diagnosis for duodenal GIST. The prognosis depends on the anatomical location, size and mitotic activity of the tumor. Surgical treatment should always consider in first place local resection when we can obtain disease-free margins. We report a case of duodenal GIST treated with emergency surgery by a local resection with good results and a review of the current international and national literature.

Keywords: Duodenal neoplasms, gastrointestinal stromal tumors.

Introducción:

Los tumores gastrointestinales estromales (GIST) se definen como tumores de células fusiformes con proteína c-kit (+), son neoplasias de baja frecuencia, representando 1-3% de los tumores gastrointestinales (1-5). Su localización más frecuente es gástrica (aproximadamente 70%), intestino delgado (20-30%) y menos del 10% corresponde a otros segmentos del tracto gastrointestinal (4). La ubicación duodenal es rara, 3-5% del total de los GIST (5, 6). La presentación clínica más frecuente es la hemorragia digestiva, seguido del dolor abdominal y raramente como obstrucción intestinal. (6) Su pronóstico depende de la localización anatómica, el tamaño y la actividad mitótica del tumor (5)

Materiales y métodos

Se revisó la ficha clínica del paciente, las fotografías tomadas durante la cirugía y la literatura nacional e internacional, de los últimos 8 años referentes a GIST y GIST duodenal.

Reporte del caso:

Paciente de 49 años, varón, con antecedentes de Hipertensión arterial (HTA), Hemorragia digestiva baja (HDB) por hemorroides (tratado) y Hemorragia digestiva alta (HDA) secundaria a úlcera gástrica un año antes del cuadro actual. Consulta en el servicio de urgencia del Hospital Clínico de la Universidad de Chile por cuadro de melena de 3 días de evolución, asociado a compromiso del estado general, hemodinámico y anemia. En los exámenes de laboratorio destaca Hb: 7,6 g/dL Hto: 22,9 % Lactato 1,2 mg/dL. La Endoscopia

digestiva alta (EDA) de urgencia, no evidenció el origen del sangrado. El AngioTAC posterior reveló una zona sospechosa a nivel duodenal. Una segunda EDA en pabellón no encontró la lesión sangrante. Debiendo realizarse una laparotomía exploradora, que identificó una lesión tumoral ulcerada sangrante a nivel de D3 en cara posterior, 3 cm distal a la papila. Se realizó duodenectomía parcial de D3 con duodenoyeyuno anastomosis laterolateral en Y de Roux (Figura 1). Se dejó laparostomía contenida con vacuum assisted closure (VAC) y se cerró en una tercera intervención.

La pieza quirúrgica enviada a anatomía patológica, fue informada como de 7,5 cms de longitud, márgenes quirúrgicos con 2,5 y 2,3 cm libres de enfermedad (Figura 2), con una lesión que sollevanta la mucosa, enrojecida, que al corte se evidencia nodular, con bordes bien definidos, parénquima de coloración heterogénea, blanquecino con áreas hemorrágicas, en posición intramural, de 2,5 x 2,5 cm de diámetro. La histología informó un GIST duodenal, con un recuento mitótico de 1 a 2 por 50 campos de gran aumento, índice de proliferación alrededor de 5%, con un aspecto morfológico sugerente de bajo riesgo de comportamiento agresivo.

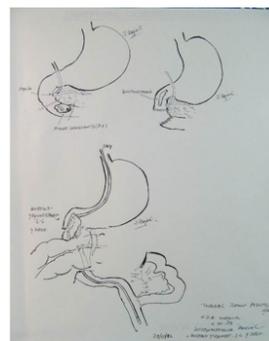


Figura 1: Lesión tumoral ulcerada sangrante D3, se realiza duodenectomía parcial y anastomosis primaria.
Dr. Jorge Rojas.



Figura 2: Pieza quirúrgica de 7 cms de longitud, márgenes quirúrgicos con 2,5 y 2,3 cm libres de enfermedad

Con buena evolución postoperatoria. Paciente sin recidiva ni complicaciones a 8 meses desde la cirugía. Como el diámetro del tumor y la baja actividad proliferativa indicaban un bajo riesgo de malignidad y recurrencia, no hubo indicación para terapia adyuvante con Imatinib.

Discusión

Generalidades y forma de presentación

Mazur MT y Clark HB usaron por primera vez el término (tumor estromal gastrointestinal) en 1983 para describir tumores intestinales mesenquimáticos que no mostraban características inmunohistoquímicas ni ultraestructurales de las células de Schwann neuronales, ni de tumores lisos de bajo grado (7). Los GIST son tumores mesenquimáticos malignos de bajo grado del tracto gastrointestinal y se cree que se originan de una transformación neoplásica de las células intersticiales de Cajal (las células marcapasos gastrointestinales) o de sus precursores, que están localizados entre las láminas longitudinal y circular de la muscular propia (8). Estos tumores comúnmente expresan la proteína c-kit (CD117+) y el antígeno mielóide de células madre, CD34 (15). Hoy en día, el GIST representa el tumor mesenquimático más común del tracto gastrointestinal (6). La localización más común es gástrica (50%) seguida por el intestino delgado (25%), colon (10%) omento/mesenterio (7%) y el esófago (5%) (5,8) Sólo un 3-5% de los GIST ocurren en el duodeno. La edad media de estos pacientes es de 53 años. Solo alrededor de un 5% de los pacientes con GIST son menores de 30 años. (8,9). La mayoría de los GIST ocurren esporádicamen-

te, su forma de presentación es altamente variable y puede ir desde un diagnóstico fortuito durante la exploración quirúrgica o radiológica por otras enfermedades a situaciones de emergencia como sangrado gastrointestinal agudo o hemoperitoneo por ruptura intraabdominal del tumor. (9) Lo anterior depende del origen y de la forma de crecimiento (intramural o extramural y al tamaño). Desde el punto de vista clínico lo más común es el sangrado gastrointestinal (cuando esta presenta una ulceración de la mucosa) y dolor abdominal. (10) Sin embargo aún es controversial ya que los tumores son raros. Los tumores pequeños que no comprometen la mucosa generalmente son hallazgos incidentales de un estudio de imagen. Otras manifestaciones incluyen dolor abdominal, masa palpable y obstrucción intestinal.

En el caso de los GIST duodenales, la forma de presentación clínica más frecuente es la hemorragia digestiva por ulceración de la capa mucosa. Ya que la mayoría de los GIST duodenales se extienden de la submucosa o muscular propia originando una ulceración de la mucosa acompañada de una masa que permite su detección en los estudios endoscópicos. (5). En nuestro caso la presentación fue una HDA, sin embargo no se pudo visualizar la lesión mediante la EDA.

Diagnóstico preoperatorio

La endoscopia gastrointestinal continúa siendo el método más común de diagnóstico para GIST duodenal, especialmente en pacientes con crecimiento intramural o ulceración de la mucosa y sangrado. Permite obtener biopsia, que no es de ayuda en un tumor extramural. A continuación,

los métodos diagnósticos más usados son la Tomografía axial computada (TAC) o la Resonancia nuclear magnética (RNM) (10)

En el TAC, los GIST son hipervasculares, con componentes quísticos y necróticos (10), distingue los GIST como una masa sólida que en vacío suelen tener una densidad de 30-35 unidades hounsfield (UH) y después de inyectado el contraste presentan un realce heterogéneo y alcanzan las 50-60 UH., en masas grandes – mayores de 10 cm- el rango de densidades es variable por la existencia de necrosis o hemorragia. (11).

Las características morfológicas y un adecuado patrón inmunohistoquímico permiten el diagnóstico en la mayoría de los casos, 95% de los GIST expresan CD117 (c-kit) con tinción de grado intenso en el 75%, el 70-90% expresa CD34; un 20-30% actina, un 8-10%, proteína S-100 y un 2-4% desmina. (12)

En el año 2002, se propuso un índice para estimar el riesgo de malignidad de los GIST basado en el número de mitosis por cada 50 campos de gran aumento y el tamaño de tumor primario que permiten clasificar en categorías de riesgo a los pacientes sometidos a una resección completa de un GIST: el índice de Fletcher (2) En nuestro caso el índice fue: bajo (Menos de 5 mitosis y entre 2-5 cms. de diámetro mayor)

Miettinen y Lasota propusieron un nuevo índice en el que incluyeron la localización, siendo de peor pronóstico los de intestino delgado. Miettinen también reportó que los GIST duodenales entre 2-5 cm de diámetro y bajo índice mitótico tienen poco potencial maligno, incluso 10 años luego de la escisión quirúrgica; pero aún no se han establecido los criterios pronósticos de los GIST duodenales. (5)

Tratamiento

Todos los tumores GIST tienen potencial maligno y la resección quirúrgica debe ser considerada la primera opción terapéutica siempre y cuando sea técnicamente posible, no haya evidencia de enfermedad metastásica y conlleve una morbimortalidad aceptable. (5)

Existe discusión sobre la mejor resección quirúrgica de los GIST duodenales. Por un lado la pancreatoduodenectomía (PD) ofrece un mejor control oncológico pues supone la exéresis tumoral completa tanto del tumor primario como de una recidiva, mientras que la resección local (RL) minimiza la morbimortalidad postoperatoria. En la ausencia de enfermedad metastásica, la resección quirúrgica es el primer acercamiento curativo para tratar GIST. Ya que la diseminación submucosa es muy limitada y el compromiso de los linfonodos es raro. Siendo la resección a márgenes negativos sin linfadenectomía, el tratamiento quirúrgico más aceptado. En el estómago, las resecciones localizadas son técnicamente simples en la mayoría de los casos por circunstancias anatómicas. Al contrario, las resecciones locales de duodeno son más demandantes debido a la proximidad directa con la cabeza pancreática, la papila de Váter y la raíz mesentérica, por lo tanto, los márgenes libres son, a menudo, difícilmente obtenibles. (5)

Se debe apuntar a la resección completa del tumor con márgenes negativos, ya que la diseminación submucosa y linfática son infrecuentes, la disección de rutina de linfonodos no es necesaria como para los tumores epiteliales (13) Se ha reportado en la literatura que si bien no existe diferencia entre PD y la RL en cuanto a recurrencia de GIST duodenal. La PD se asocia a una mayor

probabilidad de complicaciones perioperatorias (PD 57,9% vs RL 29,3%; $P=0,005$) y mayor estadía hospitalaria (PD 11 días vs RL 7 días; $P=0,001$). Se ha visto que los pacientes sometidos a PD tienen mayor media de tamaño (5 cm vs 3,5 cm, $P=0,002$) siendo estas diferencias estadísticamente significativas (14). Otro estudio con bases de datos prospectivas obtuvo similares estadísticas (complicaciones PD 36% vs RL 9%), nuevamente el grupo que recibió PD tenía una mediana de tamaño mayor (7 vs 5 cm, $P=0,024$) (15). Ambos estudios coinciden en que no hay diferencias en cuanto a supervivencia libre de enfermedad y total a 5 años al comparar ambas técnicas. En ambos estudios se reporta una mayor frecuencia del uso de la RL. Según lo visto en nuestra revisión, los pacientes sometidos a RL se presentaban más frecuentemente como sangrado, mientras que los con PD se presentaban más como dolor asociado a un GIST de mayor tamaño (14).

Concordamos con la literatura encontrada en que ambas técnicas son válidas y deben ser elegidas según la localización, el tamaño tumoral y la capacidad del cirujano de lograr márgenes libres de enfermedad. (16)

Manejo de la enfermedad avanzada

El manejo de la enfermedad avanzada no es diferente para los pacientes con GIST gástrico o duodenal y se basa en el Imatinib oral (6). El Imatinib mesilato, es un inhibidor de tirosina kinasa y juega un rol clave en el manejo del GIST. Se usa como terapia neoadyuvante, adyuvante y en recurrencia del tumor (26,27) tiene cambios dramáticos en la historia natural de las metástasis y en los GIST recurrentes. En el caso Imatinib

neoadyuvante para GIST situado en la segunda porción del duodeno, su uso busca la degradación del tumor con el fin de realizar una cirugía menos extensa con márgenes de resección libres. Sin embargo, esta requiere un diagnóstico preoperatorio preciso de los GIST que no siempre es fácil de obtener. El uso de imatinib como terapia adyuvante o de recidiva local o metástasis de GIST duodenal, no debe diferir de la de otros GIST, y el tratamiento debe ser continuado indefinidamente (por lo general a una dosis de 400 mg / día). La interrupción del tratamiento generalmente es seguida por una rápida progresión del tumor. La principal limitación del imatinib es el desarrollo de resistencia por parte del tumor, que está relacionada con la adquisición de mutaciones c-kit adicionales. (10)

Comparación con trabajos chilenos:

En nuestra revisión solo encontramos 3 trabajos que presentaran las experiencias nacionales en pacientes con GIST duodenales, 2 de ellos eran estudios retrospectivos con series de pacientes con GIST de diversas localizaciones y 1 era un reporte de un paciente con un GIST duodenal. Uno de los artículos presentaba la experiencia del Hospital clínico de la universidad de Chile durante los años 1999 y 2005, período en el cual solo se encontraron 15 pacientes con GIST confirmado por biopsia con inmunohistoquímica concordante. Solo uno de los pacientes fue un GIST duodenal, al cual se le realizó una resección local con anastomosis termino-terminal sin complicaciones postoperatorias y sin recidivas, en un período de tiempo no precisado (17).

Mientras que en un reporte de casos del 2006, se

presentaba a un paciente con historia de HDA a repetición, diagnosticado mediante duodenografía como leiomioma ulcerado, se realizó resección local y la biopsia informó GIST de bajo grado. Sin tratamiento oncológico postoperatorio. A los 3 años presentó recidiva que requirió resección del estómago distal, cabeza de páncreas, duodeno, vía biliar distal y vesícula, indicándose imatinib postoperatorio con buena respuesta a 15 meses del procedimiento. (18)

Otro trabajo, realizado el 2011, mostraba la experiencia de los centros de referencia de la IV región de Chile, quienes reportaron un total de 24 pacientes con GIST, pero solo 4 de ellos de origen duodenal, 3 de los cuales fueron operados de urgencia (uno por perforación intestinal y 2 por obstrucción intestinal), y solo 1 de manera electiva. Todos ellos con resección local del tumor. (19).

Como se puede ver, la experiencia nacional es limitada en cuanto a GIST duodenal, el manejo quirúrgico conservador es la elección en los artículos mencionados, con buenos resultados a corto plazo, con casuísticas pequeñas. Solamente en un artículo se explicita si la intervención quirúrgica fue realizada de urgencia o de manera electiva.

Conclusión:

Los GIST duodenales son poco frecuentes y su presentación clínica más frecuente corresponde a hemorragias intestinales clínicamente significativas. Hasta hace unos años existía duda respecto al manejo quirúrgico más apropiado, en cuanto al tipo de resección. Los últimos estudios publicados han mostrado que no existe diferencia en cuanto a la recurrencia y mortalidad al comparar la resección local y la pancreatoduodenectomía, mientras que sí se observa un aumento de los

días de estadía hospitalaria y las complicaciones postoperatorias en la pancreatoduodenectomía. Por lo tanto, se debe intentar realizar un manejo local en la medida que sea posible obtener márgenes libres. El caso publicado constituye un ejemplo de que es posible, incluso ante una urgencia quirúrgica, intentar una resección local con buenos resultados postquirúrgicos.

Bibliografía:

1. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch.* 2001; 438:1-12.
2. Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ, et al.. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Hum Pathol.* 2002; 33: 459-65.
3. Joensuu H, Fletcher C, Dimitrijevic S, Silberman S, Roberts P, Demetri G. Management of malignant gastrointestinal stromal tumours. *Lancet Oncol.* 2002; 3:655-64
4. Connolly EM, Gaffney E, Reynolds JV. Gastrointestinal stromal tumours. *Br J Surg.* 2003; 90: 1178-86.
5. Castillo O, Frisancho O, Contardo C, Morales D, Garatea R. Tumor Estromal Gastrointestinal en Duodeno. *Rev. Gastroenterol. Perú;* 2010; 30 [3]: 241-246
6. Hoepfner J, Kulemann B, Marjanovic G, Bronsert P, Hopt U. Limited resection for duodenal gastrointestinal stromal tumors: Surgical management and clinical outcome. *World J Gastrointest Surg* 2013; 5[2]: 16-21 Disponible en: <http://www.wjgnet.com/19489366/full/v5/i2/16.htm> [Consultado 20/07/2013]
7. Mazur MT, Clark HB. Gastric stromal tumors. Reappraisal of histogenesis, *Am J Surg Pathol*, 1983, 7 [6]: 507-519.
8. Ghidirim Gh, Mishin I, Gagauz I, Vozian M, Cernii A, Cernat M. Duodenal gastrointestinal stromal tumor. *Rom J Morphol Embryol* 2011, 52 [3 suppl]: 1121-1125.
9. Cassier P, Yves J. Gastrointestinal stromal tumors of the stomach and duodenum. *Curr Opin Gastroenterol* 2011; 27: 571-575.
10. Cavallaro G, Polistena A, D'Ermo G, Pedulla G, De Toma G. Duodenal gastrointestinal stromal tumors: Review on clinical and surgical aspects. *International Journal of Surgery* 2012; 10: 463-465.
11. Levy AD, Remotti HE, Thompson WM, Sobin LH, Miettinen M. Gastrointestinal stromal tumors: radiologic features with pathologic correlation. *Radiographics* 2003; 23:283-304, 456; quiz 532.
12. Poveda A, Artigas V, Casado A, Cervera J, Gardía del muro X, et al. Guía de práctica clínica en los tumores estromales gastrointestinales [GIST]: actualización 2008. Grupo español de investigación en Sarcomas. *Cir Esp.* 2008; 84 [Supl 1]: 1-21.
13. Lanuke K, Bathe OF, Mack LA. Local excision of duodenal gastrointestinal stromal tumor. *J Surg Oncol.* 2007; 95:267-9.
14. Johnston F, Kneuert P, Cameron J, Sanford D, Fisher S, Turley R, et al. Presentation and Management of Gastrointestinal Stromal Tumors of the Duodenum: A Multi-Institutional Analysis. *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 3351-3360.
15. Colombo C, Ronellenfitsch U, Yuxin Z, Rutkowski P, Miceli R, Bylina E. Clinical, Pathological and Surgical Characteristics of Duodenal Gastrointestinal Stromal Tumor and Their Influence on Survival: A Multi-Center Study. *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 3361-3367.
16. Tien Y-W, Lee C-Y, Huang C-C, Hu R-H, Lee P-H. Surgery for Gastrointestinal Stromal Tumors of the Duodenum. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 109-114.
17. Braghetto I, Parada F, Cardemil G, Csendes A, Fernandez E, Korn O, et al. Tumores gastrointestinales estromales [GIST]: Experiencia del Servicio de Cirugía del Hospital Clínico de la Universidad de Chile entre 1999 y 2005. *Rev Méd Chile* 2007; 135: 551-557.
18. Carvajal C, Iturra S, Justiniano JC, Bustamante M, Contreras J, Lombardi J, et al. Tumores estromales gastrointestinales duodenales. *Rev Méd Chile* 2006; 134: 481-484.
19. Beltrán M, Vicencio A, Barra M, Contreras M, Wilson C, Cruces K, et al. Resultados del tratamiento quirúrgico de los tumores del estroma gastrointestinal [GIST] en la IV región de Chile. *Rev Chilena de Cirugía* [2011] 63 [3]: 290-296.