

Tumor estromal maligno de duodeno

Dres: Ricardo Misa¹; Carlitos Arévalo²; Martín Ferrés³; Rosana González³; Vartan Tchekmedyan⁴. *Anatomía Patológica*: Dres. Ana Vilas⁵; Julio Rodríguez⁶

Resumen

Se presenta un caso clínico de una paciente con un tumor estromal de duodeno. Se señala la baja incidencia de estos tumores, y se analiza la patología de los tumores estromales del tubo digestivo, mostrando cuales son los elementos pronósticos de malignidad. Las directivas de tratamiento son en primera instancia quirúrgicas, destinadas a una resección con márgenes adecuados. Se comenta la utilidad de los inhibidores de la tirosin kinasa como terapia adyuvante indicada en situaciones precisas.

Palabras clave:

Duodeno

Tumores estromáticos gastrointestinales

Presentado en la Sesión Científica de la Sociedad de Cirugía del Uruguay del día 11 de setiembre del 2002

1) Prof. Adj. Clin. Q. "1"

2) Ex Asistente Clin. Q. "1"

3) Residentes de Cirugía.

4) Prof. Agdo. Clin. Q. "1"

5) Residente de Anatomía Patológica.

6) Ex Prof. Adjunto de Anatomía Patológica.

Correspondencia: Cno. Carrasco 4490 casa 32

Montevideo CP 11400 Uruguay

E-mail: rmisa@adinet.com.uy

Clínica Quirúrgica "1". Dir. Prof. Dr. Gonzalo Estapé. Hospital Paster. Facultad de Medicina. Montevideo.

Abstract

A patient presented a clinical case of stromal tumor of duodenum. These tumors have low incidence so we proceeded to analyze the pathology of stromal tumors of the digestive tract in search of prognostic elements indicating malignancy.

Treatment should, in the first place be surgical in order to permit resection with adequate margins.

Discussion includes the use of tyrosine kinase inhibitors as adjuvant therapy to be indicated in specific circumstances.

Key words:

Gastrointestinal stromal tumor

Duodenum

Objetivos

El objetivo del trabajo, es presentar un raro caso de tumor duodenal maligno, perteneciente a un grupo especial de tumores mesenquimáticos, denominados en la literatura inglesa como "GIST" (Gastro Intestinal Stromal Tumors).

La presentación de este caso clínico, permitirá además revisar los problemas diagnósticos y terapéuticos que se presentan con los GIST en esta especial localización.

Introducción

Si bien el intestino delgado representa aproximadamente el 75% del largo total del tubo digestivo, los tumores malignos a este nivel son notablemente infrecuentes, representando menos del 2% del total de los tumores malignos del tracto gastrointestinal.^(1,2)

A pesar de ser el duodeno el sector de menor longitud, del 25 al 50% de todas las neoplasias malignas del intestino delgado, se encuentran a este nivel^(2,3). Esta mayor incidencia, se explica por la mayor frecuencia de adenocarcinomas a nivel del duodeno y del yeyuno proximal, con respecto al resto del intestino delgado. Esto se debe, seguramente, a una mayor exposición y susceptibilidad a los estímulos carcinogénicos, lo que está bien señalado en la literatura^(1,2).

Sin embargo, la incidencia de tumores mesenquimáticos malignos en el duodeno, no es mayor que en el resto del intestino delgado, representando entre el 10 y el 15% del total de los tumores malignos yeyuno ileales, en las distintas series internacionales^(1,2,4).

Si nos atenemos a que en Estados Unidos, la incidencia calculada para el total de los tumores malignos del intestino delgado, es de 1 caso por 100.000 habitantes, (con una prevalencia de 0,6%)⁽²⁾, es fácil inferir la rareza con que se presentarán los tumores mesenquimáticos en el delgado, y en especial a nivel duodenal.

Históricamente, los tumores mesenquimáticos gastrointestinales se clasificaron de acuerdo a su origen en el músculo liso, (leiomiomas, leiomiomas o leiomioblastomas) o en el tejido neural, (scwannomas, neurofibromas o ganglioneuromas). Sin embargo, existen frecuentemente dificultades para definir su naturaleza desde el punto de vista anatomopatológico convencional⁽⁵⁾.

Este tipo de tumores mesenquimáticos, en donde no existe una clara diferenciación al microscopio óptico, se agrupan bajo el nombre de tumores estromales, y son reconocidos en la literatura anglosajona bajo el término **GIST: Gastro Intestinal Stromal Tumors**.^(6,7)

Al parecer, los GIST se originarían de las células intersticiales de Cajal, (que están vinculadas a la función motora intestinal, comportándose como verdaderos marcapasos intestinales). Esta hipótesis se apoya en la similitud inmunofenotípica entre estas células y los GIST^(8,9)

Debido a la similitud morfológica en microscopía de luz y a la heterogeneidad inmunofenotípica que presentan los GIST, para su clasificación precisa es imprescindible combinar el estudio ultraestructural con la inmunohistoquímica. Justamente, su positividad al marcador CD 117 es lo que los caracteriza desde este punto de vista.

Estas especiales características histopatológicas, la rareza de su presentación, y las discrepancias con respecto a la definición de criterios de malignidad, (que obviamente condicionan la toma de decisiones terapéuticas) justifican la presentación de este caso clínico, que nos motivó a la revisión de la literatura correspondiente.

Caso clínico:

S.G. N° Reg.: 1.783.456/8

Paciente de sexo femenino de 72 años, portadora de cardiopatía isquémico-hipertensiva, con historia de angor, clase funcional II, medicada con nitritos y betabloqueantes.

Cinco meses antes de la consulta, comienza con dolor en H.D. de moderada intensidad, tipo cólico, sin relación clara con la ingesta de éntero-biliares, acompañado de náuseas, no vómitos. No episodios de fiebre o coluria acompañando al dolor. No alteración del tránsito digestivo bajo. No alteración del T.U. En los últimos 3 meses adelgazamiento de 8 kgs.

Examen: Regular estado general, adelgazada, bien hidratada. P y M: discretamente hipocoloreadas, no ictericia.

Abdomen: Simétrico, sin particularidades a la inspección. A la palpación blando depresible; discreto dolor en HD. Murphy negativo, no se palpa hepatomegalia ni esplenomegalia. A la palpación del flanco derecho, impresiona ocupado por una tumoración lisa, indolora, que no se puede delimitar. No ascitis, no clapoteo, ni bazuqueo. Ruidos hidroaéreos normales. FFL: libres e indoloras. TR. Sin elementos a destacar.

Ecografía abdominal: Hígado: sin alteraciones parenquimatosas. No hay dilatación de la vía biliar intra ni extra hepática. Vesícula: con múltiples litiasis y engrosamiento parietal. Páncreas: tamaño y ecoestructura habituales. Bazo y riñones: sin alteraciones. Por delante del polo inferior y del sector infrahiliar del cuerpo del riñón derecho, y a la derecha de la vena cava inferior, se objetiva una tumoración sólida, bien definida, que mide 74 x 56 x 72 mm en sus ejes longitudinal y transversal respectivamente, cuya naturaleza no puede ser determinada por el ecografista.

TAC abdominal: (Fig. 1) Tumoración predominantemente sólida, con áreas quísticas en su interior, localizada por delante del riñón derecho, con contacto a nivel hiliar; se encuentra a la derecha de la vena cava inferior, y presenta íntimo contacto con el duodeno páncreas, sobre todo en el sector inferior de la tumoración. La misma mide unos 9 cms. en su diámetro mayor. El tomografista no puede expedirse sobre su naturaleza.

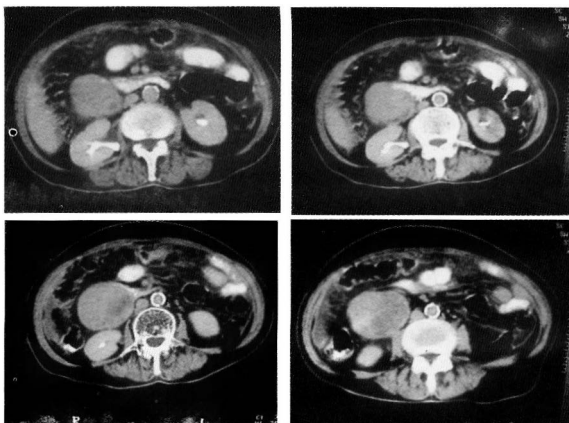


Fig. 1 TAC abdominal

Del resto de la paraclínica, Funcional Hepático normal. Hemograma: anemia normocítica, Hb. 9.5; Hto 32%. Se realizó FGC que mostró antritis leve, sin otras alteraciones hasta 2ª porción de duodeno.

Se decide laparotomía exploradora. Vista en preoperatorio por cardiólogo, señala que presenta alto riesgo quirúrgico por su cardiopatía isquémico hipertensiva.

Intervención quirúrgica: Abordaje por transversa de H.D. Descenso del ángulo derecho del colon, exponiendo tumoración de superficie lisa, de unos 10 cms. de diámetro, que se libera sin dificultades de los planos adyacentes, quedando en íntima relación con la pared duodenal. Se realiza maniobra de Kocher, liberando duodeno páncreas, objetivando el origen de la tumoración a nivel del ángulo entre segunda y tercera porción duodenal. (Fig. 2) Dado el mal terreno de la paciente, se realiza una resección conservadora, resecando únicamente el tumor con un medallón de pared duodenal, donde impresionaba estar el origen del tumor. Macroscópicamente los bordes de sección duodenal impresionaban sanos. Se realizó un cierre transversal de la brecha duodenal, con puntos separados. Se dejó un drenaje de látex enfrentado a la sutura. Cierre de la pared por planos

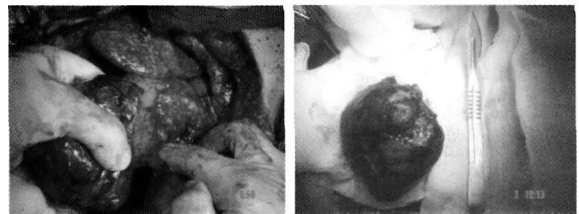


Fig. 2 Hallazgo intraoperatorio

Postoperatorio: El postoperatorio inmediato transcurrió sin complicaciones, siendo dada de alta a los 8 días. A los 12 días reingresa con intolerancia digestiva alta, fiebre y salida de líquido fétido por orificio del drenaje. TAC de control: colección líquida subhepática. Se reinterviene encontrando colección hemática, fétida, que se drena. No se objetivó falla de sutura, si bien en el postoperato-

rio presentó supuración persistente que se resolvió finalmente en forma espontánea. A tres meses de la intervención, la paciente se encuentra en buenas condiciones.

Anatomía Patológica: Al corte, (Fig. 3) presentaba cápsula fibrosa de 3 mm de espesor. Con la sección de la tumoración se observan zonas de aspecto necrótico, con hemorragia periférica, y zonas cavitadas mal delimitadas. El informe microscópico señala: *proliferación mesenquimática que crece en un patrón fusocelular; hiperromatismo nuclear, con pleomorfismo celular variable. Areas de polimorfismo mayor, con gigantismo y multinucleación celular. Abundante necrosis tumoral. Índice mitótico: 8 mitosis en 20 campos de alto poder examinados.*

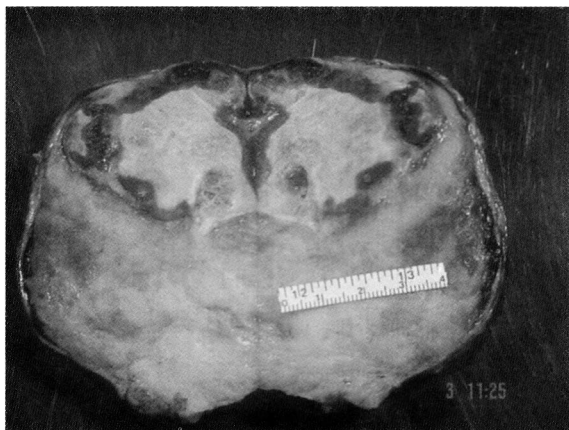


Fig. 3 Anatomía patológica

Con respecto al medallón duodenal, se observó lesión blanquecina por debajo de la mucosa, con aspecto macroscópico similar al tumor. La microscopía muestra que la lesión crece por debajo de la mucosa duodenal, con un patrón submucoso, siendo los límites de resección tumorales.

En suma: la conclusión anatómo-patológica es que se trata de un GIST duodenal maligno, con moderado grado de malignidad, sin poder definir su origen histogenético por imposibilidad de inmunohistoquímica. Márgenes de resección comprometidos por el tumor.

Discusión

Sin duda, los tumores estromales malignos de duodeno son excepcionales.

En nuestro país, existen escasas comunicaciones sobre tumores mesenquimáticos de duodeno: Armand Ugon⁽¹⁰⁾ en 1978 y El Ters⁽¹¹⁾ en 1997, publican el hallazgo de un leiomioma de duodeno; Mescia⁽¹²⁾ comunica un leiomioma de duodeno. Existen también escasas comunicaciones sobre leiomiomas de yeyuno-íleon^(13, 14) u otros tumores yeyuno-ileales⁽¹⁵⁾.

Si bien ya existe a nivel nacional alguna comunicación⁽¹⁶⁾ sobre la determinación de tumores con las características de GIST, no hemos encontrado en nuestro país comunicaciones sobre tumores estromales malignos de duodeno con estas características.

A nivel internacional, existen numerosas publicaciones que analizan los GIST y que ya señalamos previamente. En cambio, las publicaciones sobre tumores estromales malignos de duodeno son escasas, consistiendo en comunicaciones sobre casos aislados. Destacamos el trabajo de Goldblum⁽¹⁷⁾ que analiza 20 casos de tumores estromales duodenales, sentando las bases para el análisis de los problemas especiales que presentan los GIST en esta especial localización.

Dos son los problemas que, a nuestro juicio, deben ser considerados. El primero, común a todos los tumores mesenquimáticos del tubo digestivo, es el problema diagnóstico. El segundo, particular de los GIST, consiste en las dificultades para precisar la naturaleza y el potencial maligno de estos tumores, lo que está directamente ligado al tratamiento.

En cuanto al diagnóstico, el mismo se ve dificultado porque los síntomas son inespecíficos, siendo los más frecuentes el dolor y la pérdida de peso, (como fue el caso de nuestra paciente). Habitualmente estos síntomas son tardíos, señalándose que la duración promedio de los síntomas antes de establecer el diagnóstico es de 7 meses a 1 año^(1, 2).

La obstrucción no es un síntoma frecuente, ya que estos tumores crecen habitualmente en for-

ma extrínseca,⁽¹⁾ aunque está descrita como forma de presentación en los tumores mesenquimáticos de delgado.^(2, 4, 15)

El sangrado intraluminal está también descrito, frecuentemente asociado con invasión de la mucosa.

Por otra parte, estos tumores pueden ser asintomáticos, resultando su diagnóstico luego del hallazgo clínico de una tumoración intraabdominal, o como un “incidentaloma” en una ecografía o tomografía abdominal. Se requiere entonces de un alto índice de sospecha para el mismo. Otras veces el diagnóstico se realiza en la laparotomía exploradora en forma inesperada, por lo que el conocimiento de los problemas de comportamiento de estos tumores es necesario para un adecuado tratamiento.

Los exámenes paraclínicos de utilidad, se dividen en dos grupos: endoscópicos e imagenológicos.

La endoscopía del intestino delgado es de reciente desarrollo. Tanto la enteroscopia, como la video cápsula son de baja utilidad en los tumores estromales, excepto que exista compromiso mucoso, o se aprecien signos indirectos, como compresión. La ecoendoscopía, limitada en el momento actual al duodeno, podría haber sido de utilidad en nuestra paciente,⁽¹⁾⁽²⁾⁽¹⁸⁾ pero no es fácilmente accesible en nuestro medio.

Los estudios imagenológicos convencionales, permitirán realizar el diagnóstico sólo en casos avanzados.⁽²⁾ En nuestra paciente, tanto la Ecografía como la TAC identificaron la masa tumoral, aunque no pudieron precisar su naturaleza.

El tránsito baritado convencional es también considerado como poco sensible.^(1,2) La TAC combinada con contraste vía oral o por enteroclasia, parecería ser un mejor método diagnóstico.⁽²⁾ De hecho, en nuestra paciente, el análisis retrospectivo de la amplificación digital de la TAC con contraste, muestra claramente la relación del tumor con la pared duodenal.

El problema más importante de los GIST, es la dificultad en predecir el comportamiento clínico, en base a sus características morfológicas.⁽⁶⁾

En la bibliografía, están señaladas una serie de características, que permitirían categorizar el comportamiento de estos tumores, en la enorme mayoría de los casos,^(6,7) jerarquizando el trabajo de Goldblum que analiza exclusivamente tumores duodenales.⁽¹⁷⁾

Estas características son:

- **Tamaño tumoral:** Aparece como un factor importante como determinante de riesgo de potencial metastásico. Goldblum señala que, en su serie, todos los tumores -menos uno- con características de malignidad, tenían un tamaño mayor de 4,5 cms. (En yeyuno-ileon, el riesgo aparece con tumores mayores de 5 cms, y en series exclusivamente de GIST gástricos, se señala como tamaño de riesgo, los tumores mayores de 7 cms.)
- **Índice mitótico:** La mayoría de los estudios, muestran que el incremento en el número de mitosis por 50 campos ópticos estudiados, se asocia con un peor pronóstico del paciente. Esta asociación es significativa con un conteo mitótico mayor de 5 mitosis sobre 50 campos estudiados. Goldblum señala en su serie que un tamaño mayor de 4,5 cm, asociado a un índice mitótico mayor de dos sobre 50 campos ópticos estudiados, es siempre una combinación de mal pronóstico.
- **Invasión mucosa:** Se considera de mal pronóstico, la presencia de invasión mucosa, definida como la infiltración por células tumorales que traspasan la muscularis mucosa.
- **Características celulares:** La alta celularidad, y en especial el alto grado nuclear, se asociaron también significativamente con mal pronóstico del paciente.

En Mayo del 2001, la Sociedad Americana de Oncología Clínica, en reunión de Consenso⁽¹⁹⁾, señala en forma más precisa alguna de estas características, estableciendo, que el tamaño tumoral, y el índice mitótico, son los dos factores de mayor importancia, restándole valor a las características celulares analizadas por Goldblum.

En este consenso, se señala además, la importancia de la localización, siendo de mayor riesgo la localización en intestino delgado, comparada con la topografía gástrica.

Aquí mismo, se señala, que para algunos autores es difícil definir a estos tumores como benignos, aunque no cumplan con los criterios pronósticos de malignidad, siendo estos tumores considerados como “de bajo grado”. Quizás puedan ser excluidos, aquellos tumores menores de 2 cm, sin ningún criterio pronóstico sugestivo de malignidad, ya que no se han visto en ninguno de estos casos desarrollo de metástasis.

En cuanto al tratamiento de estos tumores, la directiva es netamente quirúrgica. Hay consenso, ⁽²⁰⁾⁽²¹⁾ que los márgenes de resección deben ser amplios, ya que la resección completa del tumor es el factor pronóstico más importante en la supervivencia a largo plazo. (Se señala en la literatura, ⁽⁵⁾ un mínimo de 3 cms.) En duodeno, especialmente, la resección con márgenes adecuados implicará casi siempre la realización de una duodenopancreatectomía, que no era planteable en nuestra paciente, dado el mal terreno de la misma. La linfadenectomía no es necesaria, ya que la disección es por contigüidad y por vía hemática.

En cuanto a la posibilidad de terapia adyuvante, los inhibidores de la tirosin-kinasa, utilizados en el tratamiento de la Leucemia Mieloide Crónica, parecerían ser útiles en el tratamiento de estos tumores, si bien es todavía escasa la experiencia mundial.

Hasta ahora, el uso de estos inhibidores, identificado como STI-571 está reservado como terapia adyuvante, a aquellos pacientes, con GIST con factores pronósticos de malignidad, que presenten enfermedad residual, y o se comprueben metástasis al momento de la resección o en la evolución. ⁽¹⁹⁾

Conclusiones:

Los tumores estromales, son tumores de baja incidencia y de difícil tipificación. Sus caracterís-

ticas clínicas, sus particularidades anatómo-patológicas, y las dificultades diagnósticas, convierten a estos tumores, en especial en esta rara localización, en casos de suficiente interés como para motivar su publicación.

Bibliografía

- (1) Burgos A.; Martínez M.; Jaffe B. Tumores del intestino delgado. En: Zinner M.J. ed. Maingot. Operaciones abdominales. 10ª ed. Buenos Aires: Médica Panamericana, 1998, v 2; p. 1091-104.
- (2) Gill S.; Heuman D.; Mihás A.; Small Intestinal Neoplasms. J. Clin Gastroenterol, 2001; 33 (4): 267-82.
- (3) Hanks J.; Jones R.S. Tumores del estómago y del duodeno. In: Zuidema G. ed. Shackelford. Cirugía del aparato Digestivo. 3ª ed. Buenos Aires: Médica Panamericana, 1993, v 2; p. 103-12.
- (4) Ojha A.; Zacherl J.; Scheuba C.; Jakesz R.; Wenzl E.. Primary Small Bowel Malignancies: Single-Center Results of Three Decades. J. Clin Gastroenterol, 2000; 30 (3): 289-93.
- (5) Benavides C.; Burmeister L.; Apablaza S.; García C.; Pinedo M.. Tumores gástricos estromales. Rev. Chil. Cir. 2002; 54 (1): 44-8.
- (6) Trupiano J.K.; Stewart R.; Misick C.; Appelman H.; Goldblum J.. Gastric Stromal Tumors: A Clinicopathologic Study of 77 Cases With Correlation of Features With Nonaggressive and Aggressive Clinical Behaviors. Am J Surg Pathol, 2002 June 26(6): 705-14.
- (7) Brainard J.A.; Goldblum J.R.. Stromal Tumors of the Jejunum and Ileum: A Clinicopathologic Study of 39 Cases. Am J Surg Pathol, 1997 April 21(4): 407-16.
- (8) Sircar K.; Hewlett B.; Huizinga J.; Chorneyko K.; Berezin I.; Riddell R.. Interstitial Cells of Cajal as Precursors of Gastrointestinal Stromal Tumors. Am J Surg Pathol, 1999 April 23(4): 377-89.
- (9) Hirota S.; Isozaki K.; Moriyama Y.; Hashimoto K.; Nishida T.; Ishiguro S.; Nitamura Y. et al.. Gain-of-function Mutations of c-kit in Human Gastrointestinal Stromal Tumors. Science 1998 January 279(5350): 577-80.
- (10) Armand Ugon C.; Kamaid E.; Soto J.; Belloso R.; Iraola M.. Leiomiomas del ángulo duodeno yeyunal. Cir Uruguay 1978; 48(3): 260-2
- (11) Elters E.; Piazze A.; Miranda E.; Bañales C.; Sánchez F.; González F.; Terra D.; Pérez Penco E.; Estrugo R.. Leiomiomas de duodeno. Cir Uruguay 1997; 67(2): 97-101.
- (12) Mescia C.; Delgado B.; Falconi L.. Leiomioma de duodeno. Cir Uruguay 1974; 44: 99-101.

- (13) González A.; Mendivil J.. Leiomiomas de intestino delgado. *Cir Uruguay* 1972; 42: 386-90.
- (14) Praderi J.; Bermúdez J.; Abascal W.; Falchetti J.; Armand Ugon A. Leiomiomas de yeyuno-íleon. *Cir Uruguay* 1985; 55(1): 32-6.
- (15) Sarroca C.; Campos N.; Trostchansky J.; D'Auria A.. Urgencias quirúrgicas por tumores yeyuno-ileales. *Cir Uruguay* 1977; 47(4): 282-4.
- (16) Rondan M.; García V.; Otero M.; Rosasco M.; Aunchayna M.; Laca E.; Navarrete R.; Mieres G.; Roiter D.. Tumores Mesenquimáticos del tubo digestivo. Análisis anatómico clínico. Presentado en el XI Congreso Uruguayo de Gastroenterología. (Publicado como Resumen)
- (17) Goldblum J.R.; Appelman H.D. Stromal tumors of the duodenum. A histologic and immunohistochemical study of 20 cases. *Am J Surg Pathol* 1995 January; 19(1): 71-80.
- (18) Shen E.; Arnott I.; Plevris J.; Penman I Endoscopic ultrasonography in the diagnosis and management of suspected upper gastrointestinal submucosal tumours. *Br J Surg.* 2002 February 89(2): 231-5
- (19) American Society of Clinical Oncology. Gastrointestinal Stromal tumor Workshop. *Hum Pathol* 2001; 32:578-82
- (20) Talamonti M.; Goetz L.; Rao S.; Joehl R.. Primary Cancers of the Small Bowel: Analysis of Prognostic Factors and Results of Surgical Management. *Arch Surg.* 2002; 137: 564-571.
- (21) De Matteo R.; Lewis J.; Leung D.; Mudan S.; Woodruff J.; Brennan M.. Two Hundred Gastrointestinal Stromal Tumors: Recurrence Patterns and Prognostic Factors for Survival. *Ann Surg.* 2000; 231: 51-81