

## Tumores estromales gastrointestinales duodenales

Carlos Carvajal H<sup>1</sup>, Sebastián Iturra U<sup>1</sup>, Juan Carlos Justiniano P<sup>1</sup>, Marco Bustamante Z<sup>1</sup>, Juan Eduardo Contreras P<sup>1</sup>, Juan Lombardi S<sup>1</sup>, María Capetillo Fuentes<sup>2</sup>.

### *Duodenal gastrointestinal stromal tumors. Report of one case*

*Gastrointestinal stromal tumors (GIST) are lesions whose diagnosis and treatment have varied in the last decade. We report a 76 year-old male with a history of eight episodes of upper gastrointestinal bleeding. A duodenography showed an elevated lesion in the third portion of the duodenum with a central ulceration. It was initially managed with tumorectomy and primary closure of the duodenum. The pathological study of the surgical specimen revealed a low grade gastrointestinal stromal tumor. Three years later, the tumor recurred and pancreatoduodenectomy was performed. Due to the high risk of malignant potential, tumor size, number of mitoses and the presence of necrosis, imatinib mesylate was started. The patient had a satisfactory evolution, without evidences of recurrence after 15 months of follow up (Rev Méd Chile 2006; 134: 481-4).*

**(Key words:** Duodenum; Gastrointestinal stromal tumors; Imatinib mesylate)

Recibido el 28 de junio, 2005. Aceptado el 22 de septiembre, 2005.

<sup>1</sup>Departamento de Cirugía, Facultad de Medicina, Universidad de Chile (Campus Oriente), Hospital del Salvador. <sup>2</sup>Departamento de Anatomía Patológica, Hospital del Salvador. Santiago de Chile.

En la última década han ocurrido grandes cambios en relación a los tumores estromales gastrointestinales (abreviados en la literatura inglesa con la sigla GIST). Ha variado su clasificación y diagnóstico, además de su tratamiento a largo plazo con nuevos fármacos. Pueden comprometer el tracto digestivo, mesenterio y omento. La afección duodenal se describe en menos de 5%

de todos los GIST<sup>1</sup>. La resección quirúrgica es la primera opción terapéutica en este tipo de tumores, sin embargo, la cirugía no está estandarizada en el compromiso duodenal, discutiéndose pancreatoduodenectomía versus duodenectomía con preservación del páncreas. En este trabajo, se describe un caso de GIST duodenal con su tratamiento y seguimiento a largo plazo.

#### CASO CLÍNICO

Correspondencia a: Sebastián Iturra Urriola. Avenida Salvador 364. Santiago, Chile. Fonos: 562-2640472/09-3223747. Fax: 562-2699178. E mail: [saiturra@puc.cl](mailto:saiturra@puc.cl)

Paciente de sexo masculino de 76 años de edad, con antecedentes de hipertensión arterial crónica, tuberculosis pulmonar antigua no tratada y adeno-

carcinoma de próstata operado en 2001 (prostatectomía radical), con controles posteriores sin evidencia de enfermedad.

Relató historia de 4 episodios autolimitados de hemorragia digestiva alta, entre 1964 y 1979. En ese período fue evaluado mediante estudio radiográfico, diagnosticándose enfermedad péptica duodenal, que se trató médicamente.

Entre 1998 y 1999 presentó otros 4 episodios de sangrado digestivo alto, autolimitados, con estudios endoscópicos no concluyentes, manejados en forma médica. Una duodenografía reveló una imagen hemiesférica elevada con ulceración central, compatible con leiomioma ulcerado en la tercera porción del duodeno (Figura 1).

Se decidió tratamiento quirúrgico, interviniéndose en enero de 2000. Se realizó una laparotomía subcostal bilateral, identificándose entre la tercera y cuarta porción del duodeno una lesión de 7 cm de diámetro, encapsulada y sin evidencia de enfermedad diseminada. Se realizó una resección del tumor y sutura duodenal primaria.

El informe de la biopsia diferida describió: tumor estromal gastrointestinal con diferenciación a musculatura lisa, maligno de bajo grado. Tamaño tumoral de 7 x 4 x 4,5 cm, recuento mitótico de 7 a 12 por campo con mayor amplificación (CMA) y con márgenes quirúrgicos negativos.

Se presentó el caso al comité oncológico del Hospital del Salvador en marzo de 2000, decidiéndose una conducta expectante.

En el segundo semestre de 2003, presentó nuevo episodio autolimitado de hemorragia digestiva alta, cuyo estudio endoscópico reveló una lesión solevantada ulcerada, que comprometía dos tercios de la segunda porción del duodeno, de 3 x 3,5 cm. Se tomó muestra para biopsia, siendo informada como tejido muscular liso con discreta atipias nucleares sospechosas de recidiva. Se realizó una tomografía axial computada de abdomen que no evidenció enfermedad avanzada.

El caso fue rediscutido en el comité oncológico, decidiéndose su tratamiento quirúrgico agresivo. Fue intervenido en marzo de 2004. Se realizó una laparotomía subcostal bilateral, evidenciándose un tumor de 10 cm de diámetro adherido a la cabeza del páncreas, sin otra evidencia de enfermedad diseminada. Se realizó una gastrectomía distal, resección de vía biliar distal, duodeno, cabeza de páncreas y colecistectomía. Se reconsti-

tuyó el tránsito con una gastro-yeyuno, gastropancreato y colédoco-yeyuno anastomosis.

El paciente evolucionó en el postoperatorio con una neumonía y fibrilación auricular paroxística. Fue dado de alta a los 17 días postcirugía, en buenas condiciones.

La biopsia diferida fue informada como: tumor estromal del duodeno, maligno, que invade mucosa e infiltra hasta la subserosa. Tamaño tumoral 7 x 5 x 5,5 cm, con menos de 50% de necrosis, con tasa mitótica de 6 a 10 por CMA. No se observó invasión angio-linfática ni perineural. Márgenes quirúrgicos libres de tumor (Figura 2). No se observó compromiso tumoral en 13 ganglios examinados. Se realizó estudio de inmunohistoquímica c-KIT (CD117), informado positivo (Figura 3).

Se volvió a presentar el caso al comité oncológico, decidiéndose iniciar tratamiento con mesilato de imatinib (Gleevec®) 800 mg día, vía oral, a permanencia, por considerarse un paciente con alto riesgo de recidiva.

Actualmente el paciente se mantiene en control por el equipo de cirugía digestiva, 15 meses post quirúrgico. Continúa con tratamiento farmacológico, en buenas condiciones, con buena tolerancia oral, peso estable y sin evidencia clínica de recidiva tumoral.

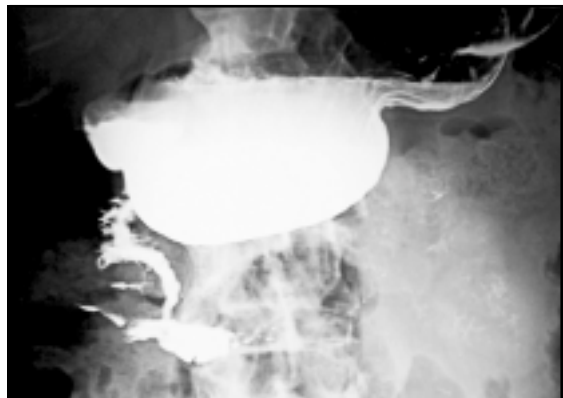


Figura 1. Duodenografía: Imagen hemi-esférica elevada con ulceración central compatible con leiomioma ulcerado en la tercera porción del duodeno.

DISCUSIÓN

Los tumores estromales gastrointestinales duodenales provienen de las células de Cajal, células totipotenciales ubicadas en el plexo mientérico, dispersas entre las células de musculatura lisa<sup>2</sup>. Históricamente, estas lesiones eran diagnosticadas como leiomiomas o leiomiomasarcomas.

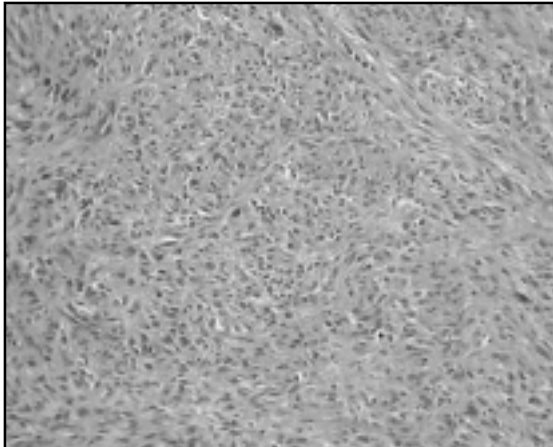


Figura 2. Tinción hematoxilina-eosina 10x. Neoplasia de células fusadas y con patrón estoriforme de pleomorfismo moderado.

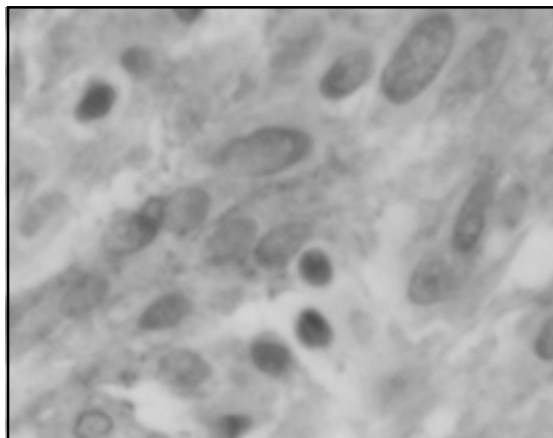


Figura 3. Tinción inmunohistoquímica KIT/CD117 40x. Positividad citoplasmática y focalmente de membranas en las células neoplásicas.

Su diagnóstico se basa actualmente en el estudio microscópico con inmunohistoquímica. El 95% de los GIST son c-KIT (CD117) positivo, que corresponde a una tirosina-kinasa transmembrana<sup>3</sup>. La expresión de KIT es altamente sensible y permite certificar el diagnóstico de GIST; sin embargo, no es específica, dado que puede encontrarse en el sarcoma de Ewing, angiosarcoma, melanoma, cáncer pulmonar de células pequeñas, carcinoma ovárico, linfoma, leucemia, seminoma y neuroblastoma. La proteína KIT tiene un rol en la patogénesis tumoral de los GIST y de las leucemias mieloides crónicas, no así en las otras neoplasias descritas<sup>4</sup>.

Los GIST corresponden a 5% de los tumores mesenquimáticos y sólo 0,2 a 1% de todos los tumores gastrointestinales. Su incidencia ha aumentado, siendo más frecuente entre los 50 y 70 años, sin predominancia por sexo. Su ubicación es principalmente en estómago (70%), seguido por intestino grueso (20%)<sup>4</sup>. La ubicación duodenal se describe en menos de 5% de los casos.

Habitualmente, los GIST se presentan como hallazgos endoscópicos o quirúrgicos. En los pacientes sintomáticos pueden manifestarse como dolor abdominal inespecífico, náuseas, baja de peso o anemia ferropriva. También pueden presentarse como hemorragia digestiva recurrente, masa palpable o por presencia de metástasis. El sangrado digestivo es la principal forma de presentación del subgrupo de GIST confinados al intestino delgado, describiéndose en hasta 44% de los casos<sup>5</sup>.

Entre 10 y 30% de estos tumores poseen un comportamiento maligno, presentando metástasis o invasión a estructuras adyacentes. Entre 70 y 90% poseen un comportamiento potencialmente maligno o incierto. Los factores de riesgo para mayor agresividad tumoral son un tamaño tumoral mayor a 5 cm y más de 5 mitosis por CMA<sup>4,5</sup>. También se han asociado otros factores, como la presencia de necrosis e invasión de mucosa o estructuras adyacentes.

El tratamiento primario es quirúrgico, con resección tumoral completa y obtención de márgenes adecuados<sup>4,6</sup>. Se han planteado cirugías conservadoras en los GIST con compromiso duodenal<sup>7</sup>. En nuestra experiencia, éste no fue un tratamiento adecuado, ya que hubo recidiva tardía. La disección ganglionar no es necesaria, dado su compromiso infrecuente (<6%)<sup>4,8</sup>.

Con un tratamiento primario exitoso, la supervida a 5 años es de 28 a 60%, con riesgo de recidiva incluso posterior a los 10 años de seguimiento<sup>4</sup>. En resecciones incompletas o frente al hallazgo de metástasis, la supervida a 5 años es menor a 35%. Frente a una lesión irresecable, la supervida es de sólo 9-12 meses.

En cuanto al tratamiento adyuvante, no se ha visto la utilidad de quimioterapia ni radioterapia<sup>4</sup>. Se han observado grandes avances con el uso de mesilato de imatinib en el tratamiento del GIST. El mesilato de imatinib, fármaco inicialmente utilizado en el tratamiento de las leucemias mieloides crónicas, actúa mediante la inhibición selectiva de las proteínas KIT, inhibiendo la proliferación y favoreciendo su apoptosis. Ha demostrado eficacia contra metástasis del GIST, con curación en 54% de los casos y paliación sintomática en pacientes catalogados como inoperables, en 90%<sup>4,9</sup>. Aún está en estudio su utilidad como neo o co-adyuvante al tratamiento quirúrgico. General-

mente el tratamiento es bien tolerado, pero se han descrito efectos secundarios adversos frecuentes, como edema, diarrea y fatiga<sup>9</sup>. El fármaco posee una aceptable biodisponibilidad por vía oral y con toma de una vez al día, aunque se desconoce por cuánto tiempo debe ser su administración en enfermedad metastásica<sup>4,9</sup>.

En síntesis, el GIST duodenal es una patología poco frecuente. Su diagnóstico ha variado con la integración de técnicas de inmunohistoquímica. Su tratamiento es la extirpación quirúrgica completa con márgenes quirúrgicos adecuados. Los GIST poseen una alta recurrencia loco-regional, dependiendo de su tamaño, número de mitosis, presencia de necrosis e invasión a estructuras adyacentes. El mesilato de imatinib, que ha demostrado su utilidad en enfermedad metastásica, posee un gran potencial terapéutico como tratamiento asociado a la cirugía para lograr disminuir el riesgo de recidiva tumoral.

#### REFERENCIAS

1. PIDHORECKY I, CHENEY RT, KRAYBILL WG, GIBBS JF. Gastrointestinal stromal tumors: Current diagnosis, biologic behavior, and management. *Ann Surg Oncol* 2000; 7: 705-12.
2. TAKAYAMA I, HORIGUCHI K, DAIGO Y, MINE T, FUJINO MA, OHNO S. The interstitial cells of Cajal and a gastroenteric pacemaker system. *Arch Histol Cytol* 2002; 65: 1.
3. MIETTINEN M, LASOTA J. Gastrointestinal stromal tumors—definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch* 2001; 438: 1.
4. JOENSUU H, FLETCHER C, DIMITRIJEVIC S, SILBERMAN S, ROBERTS P ET AL. Management of malignant gastrointestinal stromal tumours. *Lancet* 2000; 3: 655-64.
5. BUCHER P, TAYLOR S, VILLIGER P, MOREL P, BRUNDLER M. Are there any prognostic factors for small intestinal stromal tumors? *Am J Surg* 2004; 187: 761-6.
6. APARICIO T, BOIGE V, SABOURIN JC, CRENN P, DUCREUX M, LE CESNE A, BONVALOT S. Prognostic factors after surgery of primary resectable gastrointestinal stromal tumours. *Eur J Surg Oncol* 2004; 30: 1098-103.
7. SAKAMOTO Y, YAMAMOTO J, TAKAHASHI H, KOKUDO N, YAMAGUCHI T, MUTO T ET AL. Segmental resection of the third portion of the duodenum for a gastrointestinal stromal tumor: a case report. *Jpn J Clin Oncol* 2003; 33: 364-6.
8. DEMATTEO 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: 51-8.
9. DEMETRI G, VON MEHREN M, BLANKE C, VAN DEN ABEELE A, EISENBERG B, HEINRICH M ET AL. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med* 2002; 347: 472-80.