

## CIRUGIA

## PROCEDIMIENTO DE WHIPPLE PARA UN TUMOR DEL ESTROMA GASTROINTESTINAL EN EL DUODENO

Hermann Barquero Melchor \*

Melissa Delgado Castro \*\*

### SUMMARY

Gastrointestinal stromal tumors (GISTs) constitute the largest group of mesenchymal tumors of the gastrointestinal tract. They share a set of clinicopathologic and immunohistochemical characteristics recently established, particularly, they are CD117/c-kit positive. They are found most frequently in the stomach; the duodenum accounts for approximately 15 % of the cases. Treatment for duodenal GIST is surgical and options range from enucleation to pancreatoduodenectomy. We present the case of a 43 year old male who had a GIST of the 2nd portion of the duodenum resec-

ted through Whipple procedure. Pathologic evaluation demonstrated a high grade tumor with larger diameter of 6 cm. This report highlights a rare, but nevertheless accountable duodenal neoplasia and its surgical management.

(113 palabras)

### Abreviaturas

MmHg: milímetros de mercurio, co: grados Celsius, mg/dl: miligramos por decilitro, gr/dl: gramos por decilitro, cel/mm<sup>3</sup>: células por milímetro cúbico, mmol/l: milimoles por litro, TEGI: tumor del estroma gastrointestinal

### INTRODUCCIÓN

Los tumores del estroma gastrointestinal (TEGI) son neoplasias poco comunes que comprenden aproximadamente el 0.1 % a 3,0% de los tumores malignos del tracto gastrointestinal. Su origen patológico, nomenclatura y pronóstico han estado rodeados de considerable controversia. Inicialmente se pensó que los TEGI se originaban de las células de músculo liso y por ello la mayoría fueron clasificados como leiomiomas o leiomiomasarcomas (6). Estudios recientes a nivel ultraestructural han distinguido que los TEGI surgen de

\* Médico y cirujano, Universidad de Costa Rica. Residente de 3° año del postgrado en Cirugía General de la Universidad de Costa Rica, Caja Costarricense del Seguro Social, Hospital México.

\*\* Médica y cirujana, Universidad de Costa Rica. Asistente de Medicina General, Hospital Clínica Bíblica.

la célula intersticial de Cajal, un marcapaso intestinal, lo que explica sus características peculiares incluyendo sus formas miogénica, neurogénica, mixta (miogénica y neurogénica) e indiferenciada (8). Marcadores inmunohistoquímicos para los TEGI incluyen CD34, un antígeno de células madre mieloides, y, particularmente, CD117/c-kit. La proteína c-kit es un receptor de membrana con actividad tirosina quinasa que está presente en 80% a 100% de TEGI y no se expresa en tumores neurales o de músculo liso. Por ello, la positividad para la c-kit es un marcador útil para diferenciar TEGI de otras neoplasias de músculo liso (8,5).

### CASO CLÍNICO

Un paciente masculino de 43 años de edad, vecino de San Carlos, sin antecedentes familiares o personales patológicos de relevancia fue referido a la consulta de cirugía general del Hospital México con historia de sangrado digestivo alto manifestado por hematemesis intermitente de tres meses de evolución. En la referencia se anexó el reporte de una gastroduodenoscopia en que la que se describía una lesión ulcerada, de bordes lisos y levantados ubicada en la segunda porción del duodeno en relación con el ampulla de Vater. La biopsia tomada en esa instancia reportó un tumor del estroma gastrointestinal CD117 positivo. Se decidió ingresarlo para completar estudios de extensión. En la eva-

luación inicial se encontró un paciente algo pálido, no adelgazado, sin evidencia clínica de sangrado digestivo activo o reciente. No se palpó masa abdominal. Los exámenes de gabinete incluyeron una nueva gastroduodenoscopia y una colangiopancreatografía retrógrada endoscópica que, en conjunto, permitieron confirmar la presencia de la lesión arriba descrita, mamelonada y friable aunque sin datos de sangrado pero, en opinión del endoscopista, impresionaba estar ubicada en la zona para ampular y no en el ampulla propiamente dicha; agregó que la vía biliar no se encontraba dilatada. El ultrasonido del abdomen no evidenció masa abdominal y tampoco focalizaciones hepáticas sugestivas de metástasis. La tomografía axial computarizada del abdomen reveló una lesión sólida de aproximadamente 38 mm de diámetro con un componente necrótico central y ubicada en la encrucijada pancreatoduodenal cerca de la segunda y tercera porción del duodeno que se apoyaba sobre la vena cava inferior y le provocaba compresión.

Los exámenes de laboratorio mostraron anemia (hemoglobina 11,5 gr/dl, hematocrito en 36,8%), leucograma en límites normales (leucocitos 9400 cel/mm<sup>3</sup> con un diferencial de 66% de segmentados, 22% de linfocitos y 3% de eosinófilos), pruebas de función renal y electrolitos dentro de límites nor-

males (creatinina en 0,9 mg/dl, nitrógeno ureico en 11 mg/dl, sodio en 136,6 nmol/l y potasio en 3,7 mmol/l). Los marcadores tumorales no mostraron alteraciones significativas (Ca 125, Ca 19-9 y antígeno carcinoembrionario) Bajo el diagnóstico de un tumor del estroma gastrointestinal duodenal maligno se decidió llevarlo a sala de operaciones para laparotomía y resección quirúrgica. Se encontró un tumor de aproximadamente 6 a 7 cm de diámetro que protruía de la segunda y tercera porción del duodeno, sin obliterar la vía biliar. No se encontró ascitis, lesiones hepáticas o evidencia de diseminación de la enfermedad. Se consideró la lesión completamente reseccable y se realizó una pancreatoduodenectomía (procedimiento de Whipple). La recuperación del paciente se llevó a cabo en la unidad de cuidado intensivo y no estuvo exenta de complicaciones. Permaneció hospitalizado ochenta y cinco días más tras la operación. Durante ese tiempo desarrolló un cuadro de sepsis intraabdominal secundario a un hematoma del sitio quirúrgico que se infectó y requirió drenaje quirúrgico y manejo posterior con abdomen abierto. Se produjo una fístula pancreatoduodenal conducida que llegó a controlarse con nutrición parenteral total prolongada. Su condición actual, seis meses después de la intervención, es satisfactoria; no ha tenido sangrado digestivo o dolor abdominal, ha ganado peso y se le

realizan controles periódicos de imágenes en la consulta externa. La biopsia del espécimen mostró un tumor del estroma gastrointestinal de la 2ª porción del duodeno con diámetro mayor de 6 cm, abundantes mitosis y clasificado como de alto grado. Los márgenes de resección se reportaron libres.

## DISCUSIÓN

En 1962 Stout reportó 69 casos de tumores gástricos no epiteliales originados en el músculo liso y se refirió a ellos como leiomioblastomas (9). La Organización Mundial de la Salud introdujo el término leiomioma epitelioide en 1969 para categorizar la mayoría de los tumores mesenquimatosos del tracto gastrointestinal, a saber, leiomioblastomas, leiomiomas y leiomyosarcomas. Esto sugirió que se originaban en el músculo liso. Sin embargo con el advenimiento de nuevas técnicas de examen ultraestructural y marcadores inmunohistoquímicos no se pudieron demostrar características de músculo liso en todos estos tumores. Los tumores del estroma gastrointestinal (TEGI) pueden ser definidos, en términos generales, como neoplasias mesenquimatosas que surgen de la pared de una víscera hueca en el tracto gastrointestinal. Tumores descritos con muchos otros términos anteriormente pueden ser hoy clasificados como TEGI. El término en sí no implica el

potencial maligno del tumor pues se incluyen neoplasias benignas y malignas .. Aunque los TEGI pueden ser encontrados a lo largo del tracto gastrointestinal son más comunes en el estómago (65%-70%) y el intestino delgado (24%-45%); el recto es el tercer sitio más frecuente seguido por el esófago y el colon (9). La mayoría de los estudios no reporta diferencia en distribución por género y la mayoría de los pacientes se presenta entre la quinta y la séptima década de vida. Los TEGI se manifiestan frecuentemente por una masa abdominal, sangrado digestivo o dolor abdominal. Varias series reportan una sobrevida a 5 años que va de 19% a 56% (7). No existe un sistema de estadiaje aceptado, sin embargo, se han identificado varios factores que parecen correlacionar con el comportamiento clínico. Los tumores malignos están asociados con tamaño mayor a 5 cm, alta celularidad, pleomorfismo nuclear, necrosis, más de una a cinco mitosis por 10 campos de alto poder e invasión a estructuras adyacentes (1). Otro factor pronóstico importante parece ser una mutación sin sentido en el exón 11 del gen c-kit que ha sido recientemente identificado en 57% de los TEGI malignos, Los pacientes con tumores que exhiben esta mutación tiene recurrencias significativamente más frecuentes y mayor mortalidad que aquellos sin la mutación (10).

La resección quirúrgica es el tratamiento más efectivo para los TEGI. La resección completa del tumor, incluyendo la resección de órganos adyacentes, está asociada con mayor tasa de sobrevida (42% a 5 años) que la resección incompleta (9% a 5 años) pero la condición microscópica del margen parece no afectar la sobrevida ni la tasa de recurrencia (8). Debido a que el compromiso ganglionar es poco común (menos de 10%) la linfadenectomía extensa parece no aportar beneficio en cuanto a sobrevida. Incluso después de haber alcanzado una resección completa, la mayoría de tumores recurrirá frecuentemente involucrando la superficie peritoneal y el hígado. La mayoría de pacientes para quienes la cirugía falla experimentará recurrencia en un lapso de 2 años. En un estudio de 60 pacientes con TEGI recurrente del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, 76% tuvo recurrencia local y la mayoría de ellos tuvo metástasis hepáticas asociadas. Ninguno de estos pacientes tuvo enfermedad extraabdominal. La resección quirúrgica para la enfermedad recurrente fue completa en un tercio de los casos, con sobrevida media de 15 meses después de cirugía de salvamento. Ni la resección completa ni la parcial mejoraron significativamente la sobrevida (3). La alta tasa de recurrencia después de la cirugía ha creado la obvia necesidad de terapia adyuvante efectiva. Los regí-

menes de quimioterapia sistémica, que frecuentemente están basados en doxorubicina, han tenido actividad mínima contra los TEGI. Similarmente, la radioterapia ha tenido resultados decepcionantes, principalmente debido a la toxicidad asociado con los tejidos adyacentes. La radioterapia intraoperatoria puede ser un abordaje útil para alcanzar dosis más efectivas al lecho tumoral. Otros protocolos experimentales para pacientes que no son candidatos a resección quirúrgica incluyen quimioterapia a través de la arteria hepática para paliación de metástasis hepáticas y quimioterapia intraperitoneal para enfermedad peritoneal. Un medicamento recientemente aprobado por la Administración Federal para Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA por sus siglas en inglés) para la leucemia mieloide crónica, Gleevec "(Imatinib, STI-571, Novartis, Basilea, Suiza) puede ser una terapia efectiva novedosa para pacientes con GIST. El Gleevec" inhibe selectivamente varias tirosina quinasas, incluyendo la tirosina quinasa c-kit encontrada en la mayoría de TEGI (10). Actualmente se están llevando a cabo estudios de fase III para evaluar la eficacia de

Gleevec" en el tratamiento de TEGI metastásico.

## RESUMEN

Los tumores del estroma gastrointestinal (TEGI) constituyen el mayor grupo de tumores mesenquimatosos del tracto gastrointestinal. Comparten ciertas características clinicopatológicas e inmunohistoquímicas recientemente establecidas en particular la positividad para CD117/c-kit. Se localizan más frecuentemente en el estómago; el duodeno es el sitio de origen de estos tumores en aproximadamente un 15% de los casos. El tratamiento descrito para TEGI duodenales es quirúrgico y varía desde enucleación hasta pancreatoduodenectomía. Presentamos el caso de un hombre de 43 años con un tumor del estroma gastrointestinal localizado en la 2ª porción del duodeno quien fue sometido a resección completa con un procedimiento de Whipple. La evaluación patológica demostró que se trataba de un tumor de alto grado con diámetro mayor de 6 cm. Este reporte destaca una rara, aunque no despreciable, neoplasia duodenal así como su manejo quirúrgico.

## REFERENCIAS

1. Berman J, O'Leary T. Gastrointestinal stromal tumor workshop. *Human Pathol.* 2001; 32(6): 578-582.
2. Connolly E, Gafnwy E, Reynolds V. Gastrointestinal stromal tumors. *Br J Surg.* 2003; (90)10: 1178-1186.
3. DeMatteo R, Lewis I, Leung D, Mudan S, Woodruff I, Brennan M. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg.* 2000; 231(1): 51-58.
4. DeMatteo R, Heinrich M, El-Rifai W, Demetri G. Clinical management of gastrointestinal stromal tumors: before and after STI571. *Human Pathol.* 2002. 33(5): 466-477.
5. Goldblum I, Appelman H. Stromal tumors of the duodenum: a histologic and immunohistochemical study of 20 cases. *Am J Surg Pathol.* 19(1); 71-90.
6. Kim C, Day S, Yeh K. Gastrointestinal stromal tumors: analysis of clinical and pathological factors. *Am Surgeon.* 2001; 67(2): 135-137.
7. Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: recent advances and understanding of their biology. *Human Pathol.* 1999; 30(10): 1213-1220.
8. Miettinen M, Kopczynski et al. Gastrointestinal stromal tumors, intramural leiomyomas and leiomyosarcomas in the duodenum: a clinicopathologic, immunohistochemical and molecular genetic study of 167 cases. *Am J Surg Pathol.* 2003; 27(5): 625-641.
9. Stout AP. Bizarre smooth muscle tumours of the stomach. 1962. *Cancer;* 15( 1): 400-490.
10. Taniguchi M, Nishida T, Hirota et al. Effect of c-kit mutation on prognosis of gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Res.* 1999; 59(4): 4297-4300.