Rev Venez Oncol 2018;30(1):43-49

QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE EN ADENOCARCINOMA DE DUODENO LOCALMENTE AVANZADO. REPORTE DE CASO. REVISIÓN DE LA LITERATURA

CARLOS VELANDIA, RAFAEL DELGADO M, CARLOS COELLO H, ARMANDO GIL M, GABRIEL PÉREZ, EMPERATRIZ AGÜERO

INSTITUTO DE ONCOLOGÍA "DR LUIS RAZETTI" (IOLR), CARACAS, VENEZUELA.

RESUMEN

OBJETIVO: El adenocarcinoma duodenal representa solo el 0,3 % de las neoplasias gastrointestinales. Su frecuencia es mayor en la quinta y sexta década de la vida, localizándose principalmente en la segunda porción del duodeno y hacia la zona periampular; la sintomatología es inespecífica, por lo que la mayoría de los pacientes acuden con enfermedad avanzada. La quimioterapia neoadyuvante constituye una herramienta terapéutica no bien estudiada, con reportes aislados en la literatura mundial. **CASO CLÍNICO**: Presentamos un caso de una paciente femenina de 60 años de edad con adenocarcinoma de duodeno localmente avanzado inoperable que recibió quimioterapia neoadyuvante, con respuesta favorable observada en los estudios de extensión pos neoadyuvancia, por lo que se realiza pancreatoduodenectomía sin ninguna complicación perioperatoria y evolución satisfactoria; la biopsia definitiva reportó respuesta patológica completa. Luego de un seguimiento de 34 meses la paciente se encuentra libre de enfermedad locorregional y a distancia, desarrollando un segundo primario en las últimas semanas del seguimiento en mama corroborado por inmunohistoquímica.

PALABRAS CLAVE: Adenocarcinoma, biopsia, duodeno, neoadyuvancia.

SUMMARY

OBJECTIVE: The duodenal adenocarcinoma represents only the 0.3 % of the gastrointestinal malignancies. Its frequency is higher in the fifth and the sixth decade of life, being located mainly in the second portion of the duodenum and the periampular area; the symptoms are non-specific, so most of the patients present in the consult with advanced disease. The neoadjuvant chemotherapy is a therapeutic tool not well studied, with isolated reports in the literature. **CLINICAL CASE**: We present a case of a female patient 60 years old with diagnostic of adenocarcinoma of the duodenum locally advanced inoperable who received neoadjuvant chemotherapy, with a favorable response observed in studies posterior to neoadjuvant, so pancreatoduodenectomy is done without perioperative complication and satisfactory progress; the definitive biopsy reported pathological complete response. After a follow-up of 34 months the patient is free of locoregional and distant disease, she developing a second primary in the last weeks of follow-up, localized in the breast it was corroborated by immunohistochemistry.

KEY WORDS: Adenocarcinoma, biopsy, duodenal neoadjuvant.

Recibido: 12/12/2017 Revisado: 23/01/2018
Aceptado para publicación**:** 15/02/2018

Correspondencia: Rafael Delgado, Servicio de Vías Digestivas. Instituto de Oncología Dr. Luis Razetti.

Calle Real de Cotiza, San José, Caracas. e-mail: drrafaeldelgado@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

El adenocarcinoma es el tumor maligno más frecuente del tubo digestivo y es una causa mayor de morbilidad y mortalidad en todo el mundo. El intestino delgado constituye el 75 % de toda la longitud del tubo digestivo y el 90 % de su superficie mucosa, sin embargo, es un lugar infrecuente de cáncer, originándose menos del 5 % de los cánceres gastrointestinales. Los tipos histológicos principales de cáncer en el intestino delgado son: adenocarcinoma, tumores neuroendocrinos, tumores del estroma gastrointestinal y linfomas; las dos primeras formas histológicas suman el 80 % de los casos con una proporción muy similar. En EE.UU la incidencia anual es de 5 300 casos con una mortalidad de 1 100 muertes por año, en Europa según datos de EUROCARE es de 3 600 casos anuales con una incidencia estimada de 5,7 casos por millón de personas [1,2]. En Venezuela se registraron 46 muertes en el 2012 por tumor maligno del duodeno [3].

El duodeno es el segmento más frecuentemente involucrado por lesiones malignas con 55 %-88 % de los casos, seguido de yeyuno (11 %-25 %) e íleo (7 %-17 %) [4,5]. El adenocarcinoma de duodeno fue descrito por primera vez en 1746 por Hamburger, y actualmente forma parte del 0,3 % de los tumores malignos gastrointestinales. Su frecuencia es mayor en varones y en la quinta y sexta década de la vida, localizándose principalmente en la segunda porción del duodeno y hacia la zona periampular. La incidencia aumenta en pacientes que sufren síndrome de Lynch, que se considera responsable de un 5 %-10 % de los casos; la poliposis adenomatosa familiar que se suele asociar a múltiples pólipos duodenales y el síndrome de Peutz-Jeghers donde la incidencia de adenocarcinoma del intestino delgado es también más elevada que en la población general [6,7].

Los adenocarcinomas de duodeno suelen afectar a un segmento corto, presentando crecimiento anular progresivo y con frecuencia causa estenosis y ulceración de presentación tardía, la sintomatología es inespecífica similar a la de la úlcera duodenal, por lo que la mayoría de los pacientes acuden con enfermedad avanzada. La estadiación de este tipo de lesiones se realiza con estudios que evalúan extensión locorregional como el ultrasonido endoscópico, más estudios que evalúan la extensión locorregional y a distancia como la tomografía de tórax abdomen y pelvis [8].

La principal herramienta terapéutica es la cirugía, el tipo de resección quirúrgica depende del tamaño y localización del tumor, siendo la pancreatoduodenectomía o la resección segmentaria los procedimientos más comunes [9,10]. La quimioterapia (QT) por la baja incidencia de este tipo de lesiones no está estandarizada y solo existen reportes aislados publicados, su utilización como adyuvancia se basa en muchos casos con criterios de selección y esquemas de tratamientos establecidos en el cáncer colorrectal y para las lesiones de la segunda porción del duodeno adyacente a la papila se tratan similares al adenocarcinoma pancreático [11,12].

Por lo anteriormente expuesto la QT es comúnmente utilizada en los adenocarcinomas de duodeno, la neoadyuvancia constituye una de ellas, la evidencia científica actual a favor de esta modalidad de tratamiento se basan en estudios retrospectivos o experiencias anecdóticas, con muy pocos casos publicados, debido a esto se presentará un caso de una paciente con adenocarcinoma de duodeno localmente avanzado que recibió QT neoadyuvante con evolución favorable.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 60 años de edad que refiere inicio de enfermedad actual hace 6 meses aproximadamente caracterizado por dolor abdominal en epigastrio, sin irradiación, de

moderada intensidad que calma parcialmente con la ingesta de AINES, concomitantemente refiere pérdida de peso de 20 kg aproximadamente. Con esta sintomatología acude a facultativo que indica un ultrasonograma abdominal reportando LOE en cabeza de páncreas de bordes irregulares. Posteriormente se realiza endoscopia digestiva superior que evidencia tumor duodenal infiltrante en 2ª porción de duodeno, compresión extrínseca gastroduodenal, se toma muestra de tumor duodenal que reporta duodenitis crónica moderada más hiperplasia linfática reactiva, con este cuadro clínico es referida al Instituto de Oncología Dr. "Luis Razetti" (IOLR).

Como antecedente familiar, tiene una hermana con cáncer de mama a los 40 años. Niega antecedentes patológicos ni quirúrgicos de importancia. En el examen físico se observó paciente en buenas condiciones generales, afebril, ECOG PS 0, cuello sin adenopatías, abdomen blando deprimible no doloroso sin tumores palpables, tacto rectal con esfínter normo-tónico sin lesiones. En el servicio de vías digestivas del IOLR se solicita a realizar ultrasonido endoscópico digestivo superior donde se observa mucosa de segunda y tercera porción del duodeno de aspecto infiltrativo, conglomerado ganglionar retroperitoneal involucrando la segunda y tercera porción del duodeno, con múltiples adenopatías peri-aorto-cava y en hilio hepático, páncreas con moderada infiltración grasa sin tumor, vena cava inferior con compresión por lesión señalada sin infiltración, se toma muestra de segunda y tercera porción del duodeno y se envía para realizar bloque celular, cuyo reporte histopatológico reporta carcinoma poco diferenciado de duodeno (Figura 1). Se solicitó inmunohistoquímica la cual muestra inmunorreactividad positiva para citoqueratina AE1/3, y negativa al antígeno leucocitario común, sinaptofisina, citoqueratina20, cromogranina y CDX2; con Ki67 de 80 %; concluyendo como adenocarcinoma de duodeno poco diferenciado.

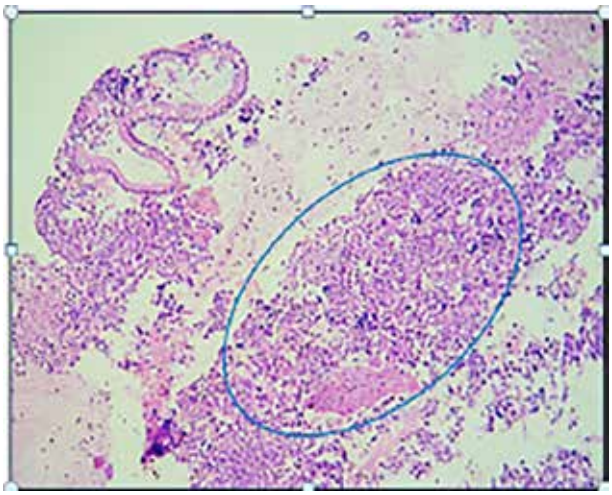

Figura 1. Preparación histológica teñida con H-E. Lesión tumoral de crecimiento desordenado difuso en donde se pierde la arquitectura glandular habitual, con atipias nucleares.

Estudios de extensión tipo TAC de tórax donde no se evidencia imágenes de metástasis, igualmente TAC de abdomen y pelvis reporta imágenes hipodensa, bordes irregulares adyacentes a segunda y tercera porción de duodeno con realce irregular a la administración de contraste, además un conglomerado ganglionar inter aorto cava sin metástasis hepática; CA 19.9 y CEA dentro de los rangos de referencia (Figura 2 y 3). Con los diferentes hallazgos anteriormente citados, el servicio de vías digestivas del IOLR se plantea el caso como un adenocarcinoma de duodeno localmente avanzado inoperable, por lo que se discute con el servicio de medicina interna oncológica decidiendo iniciar QT neoadyuvante con el siguiente esquema: oxaliplatino más capecitabina por 6 de ciclos, a intervalo de 21 días, cumplido completamente sin toxicidad.

Posterior a la QT neoadyuvante se realizan los siguientes estudios de reestadificación: 1. TC abdomen y pelvis: LOE de duodeno, sólido de 4 mm con marcado realce posterior a

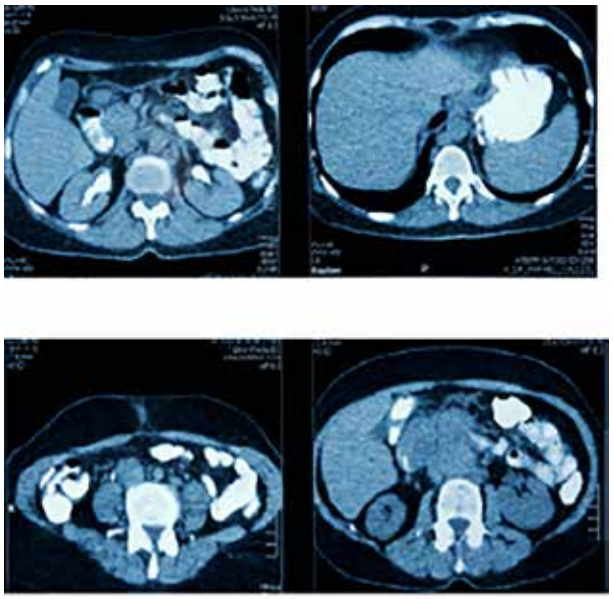

Figura 2. TAC Abdominopélvica con contraste oral y endovenosa en fase de eliminación, cortes axiales.

la administración de contraste endovenoso, sin lesiones metastásicas, ganglios linfáticos para-aórticos no superan los 5 mm. 2. TAC tórax: sin lesiones metastásicas. 3. Endoscopia digestiva superior: duodeno con bulbo sin lesiones, se progresa hasta la tercera porción del duodeno donde se evidencia papila totalmente normal, no se aprecia infiltración ni compresión de la mucosa, no se evidencia lesión en duodeno. 4. Ultrasonido endoscópico digestivo superior: lesión hipoecogenica no concéntrica, de límites imprecisos entre la segunda y tercera porción del duodeno con mínima extensión extramural hacia el extremo distal de la lesión, cambios inflamatorios locales con adenopatías peri lesionales y en el hilio hepático de aspecto benigno, páncreas con moderada infiltración grasa no demostrándose tumor, cambios inflamatorios alrededor de la vena cava, y sin evidencia de compresión extrínseca por lesión primaria evidenciada en estudio previo.

Con la respuesta favorable observada en los estudios de extensión se planifica para una pancreatoduodenectomía. Los hallazgos intraoperatorios fueron una cavidad peritoneal e hígado sin lesiones, se palpa en 2ª y 3ª porción del duodeno engrosamiento difuso con adherencias laxas a retroperitoneo, sin adenopatías inter aorto cava, se realiza pancreatoduodenectomía sin complicaciones inmediatas ni tardías, egresando al 5º día del posoperatorio. La biopsia definitiva reportó pieza de pancreatoduodenectomía: duodeno: con infiltración crónica moderada con

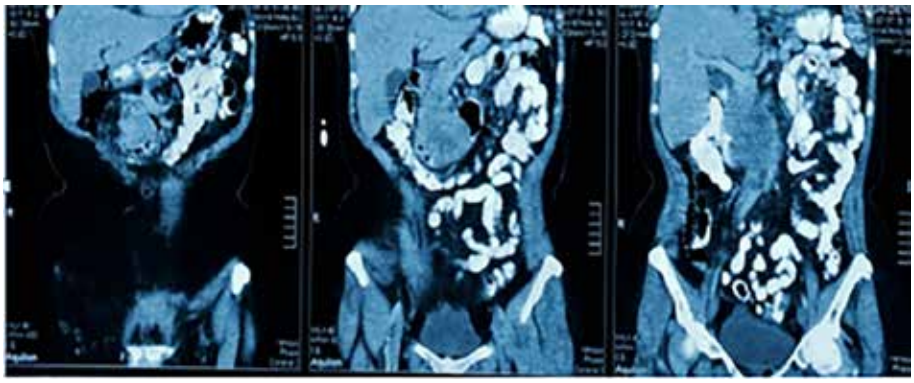

Figura 3. TAC abdominopélvica con contraste oral y endovenosa en fase de eliminación, cortes coronales.

áreas de ulceración y sin evidencia de neoplasia; cabeza de páncreas: inflamación crónica leve y focos de fibrosis intersticial, doce (12) ganglios linfáticos con hiperplasia folicular reactiva inespecífica e infiltración adiposa, negativos para malignidad; vesícula biliar: colecistitis crónica, colesterolosis, tres (3) ganglios linfáticos con hiperplasia para cortical reactiva inespecífica en pedículo hepático, sin evidencia de neoplasia.

A las 6 semanas de la cirugía se discute nuevamente el caso con el servicio de medicina interna oncológica decidiendo en conjunto dejar a la paciente en observación con examen físico cada 3 meses por 2 años y luego cada 6 meses hasta el 5º año; estudios de imágenes y endoscópicos anuales. Actualmente la paciente presenta un intervalo libre de enfermedad locorregional y a distancia de 34 meses, desarrollándose en fecha reciente un adenocarcinoma ductal de mama derecha, con inmunohistoquímica RE + Rp+ Her2- Ki67 15 % T1NXM0 en espera de turno quirúrgico por el servicio de mama del IOLR.

DISCUSIÓN

El adenocarcinoma duodenal representa solo el 0,3 % de las neoplasias gastrointestinales, siendo la frecuencia de aparición del 15 % en la primera porción, 40 % en la segunda, y 45 % en la tercera y cuarta porción del duodeno, además el adenocarcinoma duodenal sigue siendo una enfermedad mortal, inclusive cuando se considera resecable quirúrgicamente [13]. Debido a su poca frecuencia existen datos limitados en cuanto al tratamiento, sobre todo alternativas diferentes a la resección quirúrgica tomando en cuenta que ésta sigue siendo la forma más eficaz de control de la enfermedad [14,15].

El tratamiento de elección de las neoplasias malignas duodenales es el quirúrgico, y se define a la misma como la resección de toda la enfermedad tumoral con márgenes libres de lesión, en ausencia de enfermedad metastásica, esto pudiera realizarse mediante pancreatoduodenectomía o resección segmentaria duodenal. La pancreatoduodenectomía usualmente indicada para tumores de la primera y segunda porción del duodeno, o la resección duodenal especialmente para los tumores distales a la vena mesentérica superior, se realiza con fines curativos. En los casos irresecables o si las condiciones del paciente contraindican la cirugía se realizan procedimientos de derivación intestinal o QT como tratamiento paliativo [7,16].

Según la literatura, al momento del diagnóstico solo entre el 40 % a 75 % de los pacientes son susceptibles de tratamiento quirúrgico curativo. La supervivencia global a los 5 años es de 25 % a 35 %, estando en relación directa al compromiso linfático, localización del tumor, invasión transmural y clasificación histológica, observando un pronóstico mucho más pobre en los que no son candidatos a cirugía [17-20]. Nuestra paciente presentaba una lesión voluminosa de la segunda y tercera porción del duodeno que desplazaba la vena cava inferior sin infiltrarla más conglomerado ganglionar inter-aorto-cava, clasificándolo en su primera evaluación como inoperable, debido a esto en reunión multidisciplinaria en el IOLR se indicó la QT neoadyuvante.

El papel de la terapia neoadyuvante para pacientes con adenocarcinomas de duodeno localmente avanzado no resecable, no ha sido bien estudiado. Se desconoce si esto representa un tratamiento de rescate potencial para un subconjunto seleccionado de pacientes con este tipo de cáncer. El Instituto Nacional de Cáncer (NCI) de los EE.UU, para el 2015 establece como tratamiento recomendado para los pacientes no susceptibles de resección quirúrgica solo medidas paliativas, QT o QT + radioterapia (RT) más control de las complicaciones; también consideran que existen nuevas modalidades de tratamiento que están en estudio, básicamente

constituidas por combinaciones de nuevas drogas, sin embargo, la cirugía radical no se recomienda.

El primer registro de la utilización de QT neoadyuvante es del 1994, cuando Coia y col., realizaron un estudio de QT/RT preoperatoria en pacientes con ADC de cabeza de páncreas y de segunda porción del duodeno, se registraron 4 pacientes con tumores de localización duodenal, y como resultado se obtuvo que todos los pacientes posterior a la cirugía radical tenían respuesta patológica completa, concluyendo que aunque los resultados oncológicos fueron excelentes no es posible recomendar esta modalidad de tratamiento por el escaso número de pacientes registrados [21] . En otro ensayo clínico más actual realizado en la Universidad de Duke por Kelsey y col., buscaban investigar el valor de la QT/RT en pacientes con ADC de duodeno cuando se comparaba con la cirugía sola, cada grupo de estudio estaba formado por 16 pacientes; de los 16 pacientes que recibieron QT/RT once fue preoperatoria, observando en dos (18 %) pacientes respuesta patológica completa y todos los pacientes resecados ninguna presentó enfermedad ganglionar; la conclusión de este estudio fue que el grupo de pacientes que recibió QT/RT tuvo una mejor supervivencia global y libre de enfermedad, observando que once de dieciséis pacientes la recibió de forma neoadyuvante con un buen porcentaje de respuesta [22].

En la actualidad, no existen criterios de selección aceptados para los pacientes con cáncer de duodeno que reciben tratamiento neoadyuvante, la elección de régimen de tratamiento depende de la preferencia del oncólogo médico y a menudo son similares a los utilizados en carcinoma colorrectal o de páncreas [23-25]. Nuestro paciente presentaba una enfermedad que se extendía a retroperitoneo que lo hizo clasificar como inoperable, posterior a recibir QT neoadyuvante la respuesta en los estudios de extensión fue favorable, por lo que se realizó la pancreatoduodenectomía con el reporte histopatológico de respuesta patológica completa (pCR). El único reporte de QT neoadyuvante en ADC de duodeno localmente avanzado irresecable fue publicado en el 2012 por Onkendi y col., en donde luego de casi veinte años de revisión obtuvieron 10 pacientes irresecables por distintas causas y recibieron QT o QT/RT, observando que en 9 de ellos se pudo realizar la cirugía R0 y en dos de sus pacientes con pCR, similar a nuestro caso descrito [9].

El tratamiento oncológico ha evolucionado de forma importante en las últimas décadas y se hace cada vez más específico para cada paciente; las reuniones de consenso o grandes grupos de expertos establecen recomendaciones basados en estudios de alto nivel estadístico, sin embargo, existen casos que escapan a las normas convencionalmente publicadas. Actualmente el tratamiento del cáncer es basado en terapia personalizada, esto quiere decir, cada individuo con un tipo de cáncer es único, la determinación de perfiles moleculares y genéticos nos acerca cada vez más a tratar a nuestros pacientes de esta manera. En nuestro caso con adenocarcinoma de duodeno inoperable se le indicó QT neoadyuvante, que permitió realizar el procedimiento quirúrgico observando pCR; esta conducta no forma parte de las recomendaciones actuales, sin embargo, en este caso al individualizar los datos clínicos de respuesta a la terapia, se tomó la opción de cirugía radical con resultados oncológicos excelentes y una supervivencia global y libre de enfermedad de más de 34 meses.

Podemos concluir que en pacientes con adenocarcinoma de duodeno la quimioterapia neoadyuvante constituye una herramienta terapéutica para el subgrupo de pacientes inoperables, con la finalidad de disminuir la carga tumoral y lograr una resección quirúrgica con márgenes oncológicos negativos.

REFERENCIAS

1. Aparicio T, Zaanan A, Svrcek M, Laurent P, Carrere N, Manfredi S, et al. Small bowell adenocarcinoma: Epidemiology, risk factors and treatment. Dig Liver Dis. 2014;46:97-104.
2. Cotran, Kumar, Collins. Robbins Patología estructural y funcional 6ª edición. Madrid: Editorial McGraw-Hill -Interamericana; 1999.
3. Anuario de Mortalidad MPPS. 2012. Disponible en: URL:www.mpps.gob.ve.
4. Bilimoria KY, Bentrem DJ, Wayne JD, Ko CY, Bennett CL, Talamonti MS. Small bowel cancer in the United States: Changes in epidemiology, treatment, and survival over the last 20 years. Ann Surg. 2009;249:63-71.
5. Lepage C, Bouvier AM, Manfredi S, Dancourt V, Faivre J. Incidence and management of primary malignant small bowel cancer. Am J Gastroenterol. 2006;101:2826-2832.
6. Bradford D, Levine MS, Hoang D, Sachdeva RM, Einhorn E. Early duodenal cancer: Detection on double-contrast upper gastrointestinal radiography. AJR Am J Roentgenol. 2000;174:1564-1566.
7. Lee CC, Ng WK, Lin KW, Lai TW, Li SM. Adenocarcinoma of the duodenum. Hong Kong Med J. 2008;14:67-69.
8. Kim MJ1 Choi SB, Han HJ, Park PJ, Kim WB, Song TJ, et al. Clinic pathological analysis and survival outcome of duodenal adenocarcinoma. Kaohsiung J Med Sci. 2014;30:254-259.
9. Onkendi EO, Boostrom SY, Sarr MG, Farnell MB, Nagorney DM, Donohue JH, et al. Neoadjuvant treatment of duodenal adenocarcinoma: A rescue strategy. J Gastrointest Surg. 2012;16:320-324.
10. Anastasopoulos G, Marinis A, Konstantinidis C, Theodosopoulos T, Fragulidis G, Vassiliou I. Adenocarcinoma of the third portion of the duodenum in a man with CREST syndrome. World J Surg Oncol. 2008;6:106.
11. Parrilla P. Manual de cirugía de la AEC. Tumores y divertículos del intestino delgado. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2005.
12. Barry WF. Oncología Quirúrgica. Tumores del intestino delgado y tumores carcinoides. MD Anderson Cancer Center. Marban. 2005.
13. Coit DG. Cancer of the small intestine. En: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, editores. Principles and practice of oncology. Filadelphia (PA): Lippincott Williams & Wilkins; 2001.p.1204-1206.
14. Bakaeen FG, Murr MM, Sarr MG, Thompson GB, Farnell MB, Nagorney DM, et al. What prognostic factors are important in duodenal adenocarcinoma? Arch Surg. 2000;135:635-641.
15. Solej M, D'Amico S, Brondino G, Ferronato M, Nano M. Primary duodenal adenocarcinoma. Tumori. 2008;94:779-786.
16. Kaklamanos IG, Bathe OF, Francheschi D, Camarada C, Levi J, Livingstone AS. Extent of resection in the management of duodenal adenocarcinoma. Am J Surg. 2000;179(1):37- 41.
17. Pickleman J, Koelsch M, Chjjfec G. Node positive duodenal carcinoma is curable. Arch Surg. 1997;132(3):241-244.
18. Pisarevsky Jj, Panzeri H, Travín A, Benítez A, Carvajal S, Setoain A, et al. Presentación atípica del adenocarcinoma primario de duodeno. Rev Asoc Méd Argentina. 1998;111(4):7-17.
19. Takahashi HK. Adenocarcinoma de duodeno: Revisión de 48 750 endoscopias. Tesis para optar el título de Médico Cirujano. UPCH, Lima 1995.
20. Ryder NM, Ko CY, Hines OJ, Gloor B, Reber HA. Primary duodenal adenocarcinoma: A 40-year experience. Arch Surg. 2000;135(9):1070-1075.
21. Coia L, Hoffman J, Scher R, Weese J, Solin L, Weiner L, et al. Preoperative chemoradiation for adenocarcinoma of the pancreas and duodenum. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1994;30(1):161-167.
22. Kelsey CR, Nelson JW, Willett CG, Chino JP, Clough RW, Bendell JC, et al. Duodenal adenocarcinoma: Patterns of failure after resection and the role of chemo-radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007;69:1436-1441.
23. Zaanan A, Costes L, Gauthier M, Malka D, Locher C, Mitry E, et al. Chemotherapy of advanced small bowel adenocarcinoma: A multicenter AGEO study. Ann Oncol. 2010;21(9):1786-1793.
24. Overman MJ, Varadhachary GR, Kopetz S, Adinin R, Lin E, Morris JS, et al. Phase II study of capecitabine and oxaliplatin for advanced adenocarcinoma of the small bowel and ampulla of Vater. J Clin Oncol. 2009;27(16):2598-2603.
25. Overman MJ, Pozadzides J, Kopetz S, Wen S, Abbruzzese JL, Wolff RA. Immunophenotype and molecular characterization of adenocarcinoma of the small intestine. Br J Cancer. 2010;102(1):144-150.