

QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE EN ADENOCARCINOMA DE DUODENO LOCALMENTE AVANZADO

REPORTE DE UN CASO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

CARLOS VELANDIA*, Rafael Delgado Morales**, Carlos Coello*, Armando Gil Mendoza**, Gabriel Pérez*, Emperatriz Agüero***,

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

* *Residente de Post-Grado de Cirugía Oncológica. IOLR*

** *Servicio de Vías Digestivas. IOLR.*

*** *Servicio de Anatomía Patológica.*

Correspondencia a: *Rafael Delgado, Servicio de Vías Digestivas. Instituto de Oncología Dr. Luis Razetti. Calle Real de Cotiza, San José, Caracas. e-mail: drrafaeldelgado@hotmail.com*

RESUMEN

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. Es por esto que 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 post 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 locoregional y a distancia, desarrollando un

segundo primario en las últimas semanas del seguimiento en mama corroborado por Inmunohistoquímica.

Palabras Clave: Adenocarcinoma de duodeno, neoadyuvancia.

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 Estados Unidos de América la incidencia anual es de 5300 casos con una mortalidad de 1100 muertes por año, datos que han permanecido estables en los últimos 15 años, en Europa según datos de EURO CARE es de 3600 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 duodeno³.

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 ^{4,5}. La quimioterapia 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 colorectal. Las lesiones de la segunda porción del duodeno adyacente a la papila se tratan de forma similar al adenocarcinoma pancreático ^{6,7}.

Por lo anteriormente expuesto la quimioterapia 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 basa 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 quimioterapia Neoadyuvante con evolución favorable.

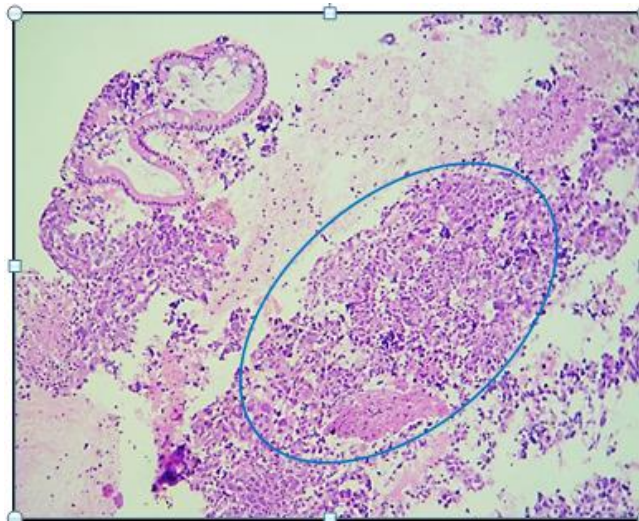
CASO CLÍNICO

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 se 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 72.9 x 59.9 de bordes irregulares. Posteriormente se realiza endoscopia digestiva superior que evidencia TU Duodenal infiltrante en 2da porción de duodeno, compresión extrínseca gastroduodenal, se toma muestra de TU 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 normotónico sin lesiones. En el servicio de vías digestivas del IOLR se solicita 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 periaorto-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 informe histopatológico reporta carcinoma poco diferenciado de duodeno (Figura 1). Se solicitó inmunohistoquímica la cual muestra inmureactividad 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.

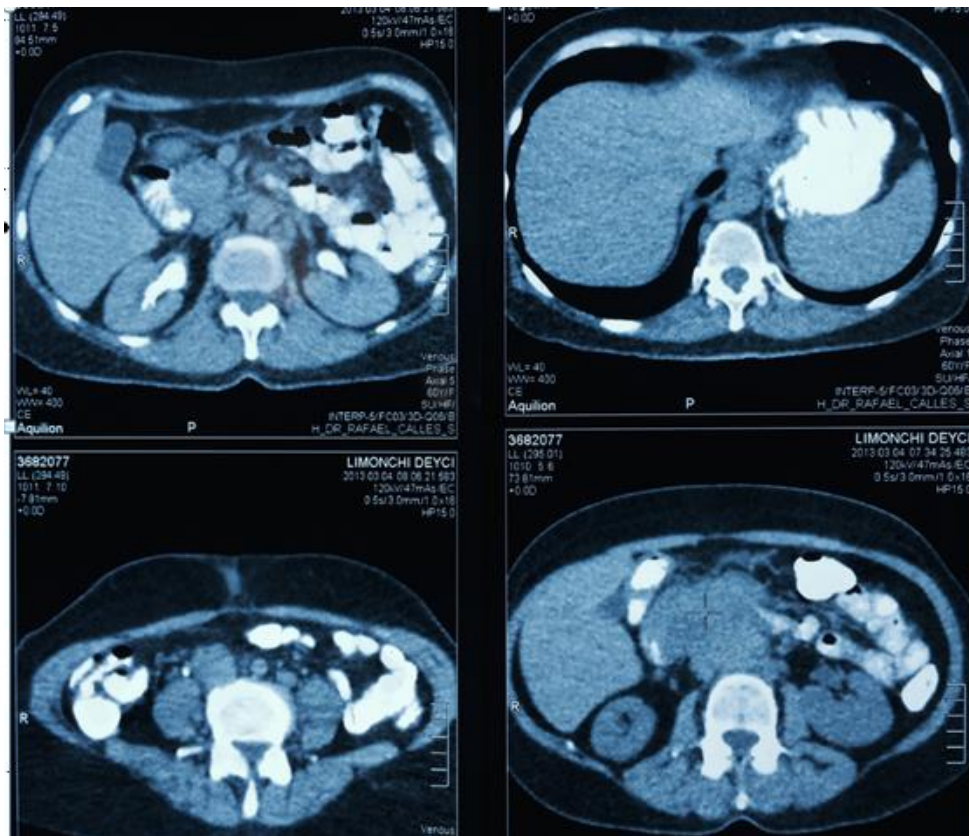
Fig 1. Preparación histológica teñida con H-E. Lesión tumoral de crecimiento desordenado difuso en donde se pierde la arquitectura glandular habitual, con atipias nucleares.



Se realizaron estudios de extensión tipo TAC de tórax donde no se evidencian imágenes de metástasis, igualmente el TAC de abdomen y pelvis reporta imágenes hipodensas, bordes irregulares adyacentes a segunda y tercera porción de duodeno con realce irregular a la administración de contraste, además un conglomerado ganglionar intraaortocava 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 Quimioterapia neoadyuvante con el siguiente esquema: Oxaliplatino más capecitabina por 6 de ciclos, a intervalo de 21 días, cumplido completamente sin toxicidad.

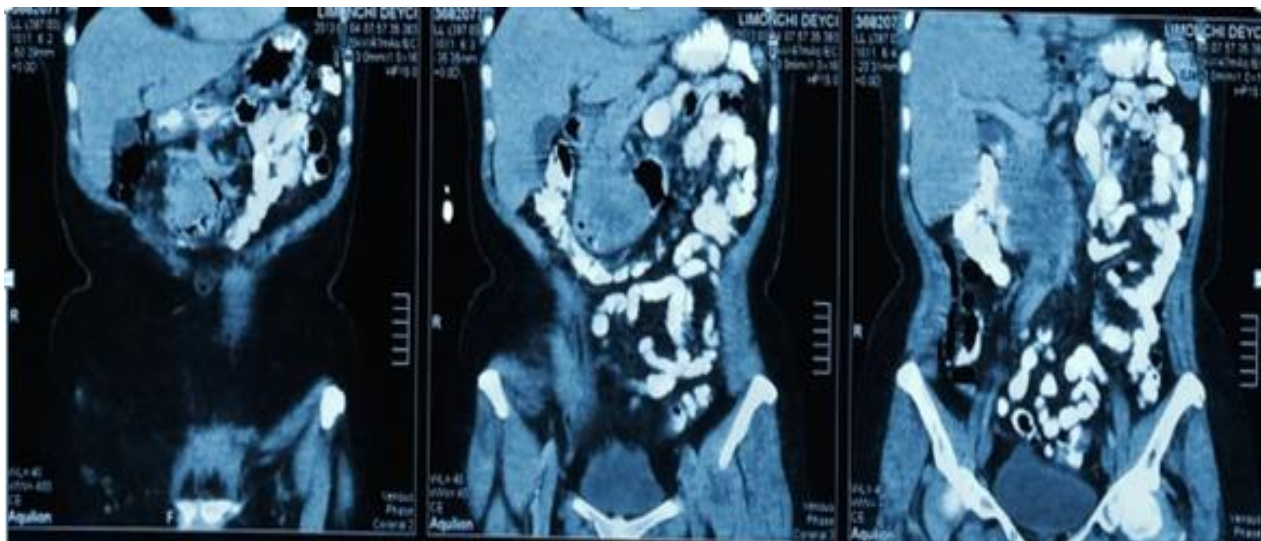
Fig .2. TAC Abdominopélvica con contraste oral y endovenosa en fase de eliminación, cortes axiales.



Posterior a la quimioterapia Neoadyuvante se realizan los siguientes estudios de reestadificación: 1.- TC abdomen y pelvis: LOE de duodeno, sólido de 4mm. con marcado realce posterior a la administración de contraste endovenoso, sin lesiones metastásicas, ganglios linfáticos paraaórticos no superan los 5mm. 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 hipocogénica 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.

Fig .3. TAC Abdominopélvica con contraste oral y endovenoso en fase de eliminación, cortes coronales.



Con la respuesta favorable observada en los estudios de extensión se planifica una pancreatoduodenectomía. Los hallazgos intraoperatorios fueron una cavidad

peritoneal e hígado sin lesiones, se palpa en 2da y 3ra porción del duodeno engrosamiento difuso con adherencias laxas a retroperitoneo, sin adenopatías interaortocava, se realiza Pancreatoduodenectomía sin complicaciones inmediatas ni tardías, **egresando** al 5to día del postoperatorio. La biopsia definitiva reportó pieza de Pancreatoduodenectomía: Duodeno: con infiltración crónica moderada con 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, colesterosis, 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 5to año; estudios de imágenes y endoscópicos anuales. Actualmente la paciente presenta un intervalo libre de enfermedad locoregional 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 fue descrito por primera vez en 1746 por Hamburger y representa solo el 0.3% de las neoplasias gastrointestinales, ocurre en un 45% en la tercera y cuarta porción del duodeno y es más frecuente en varones en la quinta y sexta década de la vida; además el adenocarcinoma duodenal sigue siendo una enfermedad mortal, inclusive cuando se considera resecable quirúrgicamente ⁸. 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 ^{9,10}.

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 la extensión locoregional como el ultrasonido endoscópico. Otros estudios que evalúan la extensión locoregional y a distancia, como son la tomografía de tórax abdomen y pelvis ¹¹.

El tratamiento de elección de las neoplasias malignas duodenales es el quirúrgico, y se define 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 quimioterapia como tratamiento paliativo ¹².

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 del tratamiento, 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 ^{13,14,15,16}. 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 interaortocava, clasificándolo en su primera evaluación como inoperable, debido a esto, en reunión multidisciplinaria en el IOLR se indicó la quimioterapia 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 Estados Unidos, para el 2015 establece como tratamiento recomendado para los pacientes no susceptibles de resección quirúrgica sólo medidas paliativas,

quimioterapia o quimiorradioterapia, 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 quimioterapia Neoadyuvante fue en 1994, cuando Coia y colaboradores 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 ¹⁷. En otro ensayo clínico más actual realizado en la Universidad de Duke por Kelsey y colaboradores, buscaban investigar el valor de la quimiorradioterapia (Qt/Rt) en pacientes con ADC de duodeno cuando se comparaba solo con la cirugía sola, cada grupo de estudio estaba formado por 16 pacientes; de los 16 pacientes que recibieron Qt/Rt 11 fueron en preoperatoria, observando en 2 pacientes (18%) respuesta patológica completa y se observó que en todos los pacientes resecados, ninguno presentaba 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 11 de 16 pacientes la recibió de forma neoadyuvante con un buen porcentaje de respuesta ¹⁸.

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 ^{19,20}. Nuestro paciente presentaba una enfermedad que se extendía **al** 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 colaboradores, **donde se observo, que después** 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 2 de sus pacientes con pCR, similar a nuestro caso descrito ^{21,22,23}.

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 ^{24,25,26}. Actualmente el tratamiento del cáncer **se basa** 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 ²⁷. 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, Zaanani A, Svrcek M, Laurent P, Carrere N, Manfredi S, Locher C, Afchain P. Small Bowel Adenocarcinoma: Epidemiology, risk factors and treatment. *Digestive and Liver Disease* 46(2014) 97-104.
2. Cotran, Kumar, Collins. *Patología estructural y funcional* 8va edición. Elsevier 2010.
3. Anuario de Mortalidad MPPS. 2012. www.mpps.gob.ve.
4. Onkendi E, Boostrom S, Sarr M, Farnell M, Nagorney D, et al. Neoadjuvant Treatment of Duodenal Adenocarcinoma. *J Gastrointest Surg* (2012) 16:320-324.
5. 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---10.
6. Parrilla P. *Cirugía AEC*. Manual Asociación Española de Cirujanos. Tumores y divertículos del intestino delgado. Editorial Panamericana. 2005.
7. Barry W. Feig *Oncología Quirúrgica*. Tumores del intestino delgado y tumores carcinoides. MD Anderson Cancer Center. Marban. 2005.

8. Coit DG. Cancer of the small intestine. En: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, editores. Principles and practice of oncology. Philadelphia (PA): Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 1204---6. 4.
9. Bradford D, Levine MS, Hoang D, Sachdeva RM, Einhorn E. Early duodenal cancer: Detection on double-contrast upper gastrointestinal radiography. Am J Roentgenol. 2000;174: 1564---6.
10. Lee CC, Ng WK, Lin KW, Lai TW, Li SM. Adenocarcinoma of the duodenum. Hong Kong Med J. 2008;14:67---9.
11. Myung J, Sae B, Joon H, Jae Park P, Bae Kim W, et al. Clinicopathological analysis and survival outcome of duodenal adenocarcinoma. Kaohsiung Journal of Medical Sciences (2014) 30, 254-259.
12. Bakaeen FG, Murr MM, Sarr MG, et al.: What prognostic factors are important in duodenal adenocarcinoma? Arch Surg 2000;135:635–641; discussion 641–632.
13. Solej M, D'Amico S, Brondino G, et al.: Primary duodenal adenocarcinoma. Tumori 2008;94:779–786.
14. 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).
15. Pickleman J, Koelsch M, Chjffec G. Node positive duodenal carcinoma is curable. Arch Surg 1997; 132(3):241-4.
16. Pisarevsky Jj, Panzeri H, Travín A. y Col. Presentación atípica del adenocarcinoma primario de duodeno. Rev Asoc Méd Argentina 1998; 111(4): 7-17

17. Takahashi H, Karen. Adenocarcinoma de duodeno: Revisión de 48750 endoscopias. Tesis para optar el título de Médico Cirujano. UPCH, Lima 1995.
18. Ryder Nm, Hines OJ et al. Primary Duodenal Adenocarcinoma: A 40-Year Experience. Archives Surgery 2000; 135(9): 1070-1075.
19. Coia L, Hoffman J, Scher R, Weese James, et al. Preoperative chemoradiation for adenocarcinoma of the pancreas and duodenum. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. August 1994, Vol 30(1):161-167
20. Kelsey CR, Nelson JW, Willett CG, et al.: Duodenal adenocarcinoma: patterns of failure after resection and the role of chemoradiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007;69:1436–1441.
21. Zaanani A, Costes L, Gauthier M, Malka D, Locher C, Mitry E, Tougeron D,. Chemotherapy of advanced smallbowel adenocarcinoma: a multicenter AGEO study. Ann Oncol. 2010 Sep;21(9):1786-93.
22. Overman MJ, Varadhachary GR, Kopetz S, Adinin R, Lin E, Morris JS, Eng C, Abbruzzese JL, Wolff RA. Phase II study of capecitabine and oxaliplatin for advanced adenocarcinoma of the small bowel and ampulla of Vater. J Clin Oncol. 2009 Jun 1;27(16):2598-603
23. 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;16:320-4.
24. Onkendi, E.O., et al., Neoadjuvant Treatment of Duodenal Adenocarcinoma: A Rescue Strategy. J Gastrointest Surg., 2011 Oct;15(10):1699-705.

25. Kelsey, C.R., et al., Duodenal adenocarcinoma: patterns of failure after resection and the role of chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007. 69(5): p. 1436-41.
26. Kelsey CR, Nelson JW, Willett CG, et al.: Duodenal adenocarcinoma: patterns of failure after resection and the role of chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69:1436–1441.
27. Overman MJ, Pozadzides J, Kopetz S, Wen S, Abbruzzese JL, Wolff RA. Immunophenotype and molecular characterisation of adenocarcinoma of the small intestine. *Br J Cancer*. 2010 Jan 5;102(1):144-50.