

FRECUENCIA Y DIFERENTES TIPOS DE NEOPLASIAS MALIGNAS DE INTESTINO DELGADO

FREQUENCY AND DIFFERENT TYPES OF SMALL BOWEL MALIGNANT NEOPLASMS

Edel Berroa de la Rosa, Tafur Sánchez C, González Redondo G, Fernández Salazar L, García de Coca A⁽⁸⁾, Álvarez Gago T^(*), González Hernández J M

Servicio de Aparato Digestivo, Servicio de Hematología⁽⁸⁾ y Anatomía patológica^(*).
Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

ABSTRACT

Background: adenocarcinoma (AC), lymphoma, gastrointestinal stromal tumors (GISTs) and carcinoids are the most frequent small bowel primary tumors. Neoplasms from distant organs may also metastasise to the small bowel. **AIMS:** Establish the different types of small bowel malignant neoplasms and how often these tumors are diagnosed. **Methods:** patients with a diagnosis of small bowel malignant neoplasms were identified from January 2000 to December 2012. Diagnosis was established surgical or endoscopic biopsies from duodenum, yeyunum or ileum. Carcinomas of papilla of Vater and appendix carcinoids were excluded. **Results:** 98 patients (69 years old, DS 12, 1, 4:1 M: F) with a malignant small bowel neoplasm were identified. 47 patients had a primary tumor and 51 had a secondary one. Primary neoplasms were 13 ACs, 15 GISTs, 15 lymphomas and 4 carcinoids. Primary AC patients were 74 years old (58-86) 0, 8:1 M: F. GISTs patients were 66 years old (44-79) 2:1 M: F. Primary lymphomas patients were 67 years old (38-82), 2, 7:1 M: F. Primary ACs were identified mainly in duodenum, GISTs in yeyunum and lymphomas in ileum ($p<0,001$). Secondary small bowel neoplasms were diagnosed in 69 years old patients (DS 12, 1), 1, 3:1 M: F. Secondary neoplasms were mainly AC originated in colon and other intraabdominal organs. **Conclusions:** Primary AC, GIST and lymphoma are diagnosed with a similar rate. Secondary small bowel malignant neoplasms are diagnosed as often as primary ones.

RESUMEN

Introducción. Adenocarcinoma (AC), tumores GIST, linfomas y carcinoides son los tumores primarios del intestino delgado más frecuentes. Neoplasias procedentes de órganos distantes pueden metastatizar en el intestino delgado. **Objetivos.** Establecer los tipos de tumor maligno de intestino delgado y la frecuencia con la que se diagnostican. **Métodos.** Se identificaron los pacientes con diagnóstico de tumor maligno de intestino delgado entre enero de 2000 y diciembre de 2012. Para el diagnóstico se requería una biopsia quirúrgica o endoscópica de duodeno, yeyuno o íleon. Ampulomas y carcinoides apendiculares no se incluyeron. **Resultados.** Se identificaron 98 pacientes de 69 años de media (DS 12), 1,4:1 H: M. 47 tenían un tumor primario y 51 un tumor secundario. Las neoplasias primarias fueron ACs en 13 casos, GISTs en 15, linfomas en 15 y carcinoides en 4. Los pacientes con AC primario tenían 74 años de media (58-86), 0,8:1 H: M. Los pacientes con GISTs tenían 66 años (44-79) 2:1

H: M. Los linfomas primarios se dieron en pacientes de 67 años (38-82), 2,7:1 H: M. El AC primario se localizó con más frecuencia en duodeno, los GISTs en yeyuno y los linfomas en el íleon ($p<0,001$). Las neoplasias secundarias se diagnosticaron en pacientes de 69 años (DS 12,1), 1,3:1 H: M y fueron principalmente ACs procedentes de colon y otros órganos intraabdominales. **Conclusiones.** AC, GIST y linfoma primarios de intestino delgado se diagnostican con similar frecuencia. Las neoplasias secundarias son tan frecuentes como las neoplasias primarias.

KEY WORDS: small bowel neoplasm, adenocarcinoma, GIST, lymphoma, carcinoid tumor.

PALABRAS CLAVE: neoplasia de intestino delgado, adenocarcinoma, GIST, linfoma, tumor carcinóide.

INTRODUCCIÓN

La frecuencia con la que se detectan neoplasias malignas en el intestino delgado es muy inferior a la de las neoplasias colo-rectales o gástricas y su presentación clínica varía pudiendo manifestarse como un síndrome anémico, una hemorragia digestiva de origen oculto y como dolor abdominal o abdomen agudo. Diferentes series muestran como adenocarcinoma (AC), linfoma, el tumor de tipo GIST y carcinóide son los tumores primarios que con mayor frecuencia se presentan en el intestino delgado⁽¹⁻⁴⁾. Además al intestino delgado pueden extenderse neoplasias procedentes de otros órganos abdominales o extraabdominales.

OBJETIVOS

Estudiar la frecuencia con la que se diagnostican los diferentes tipos de neoplasias de intestino delgado y su localización.

MATERIAL Y MÉTODOS

A partir de la base de datos del servicio de Anatomía patológica y del servicio de codificación de nuestro hospital se han recogido los casos de los pacientes con diagnóstico de neoplasia maligna en duodeno, yeyuno o íleon desde enero de 2000 a diciembre de 2012. En todos los casos el diagnóstico se basó en una biopsia

CORRESPONDENCIA:

luisfensal@gmail.com
Luis Fernández Salazar
C/ Gamazo, 4-3ºB
47004 Valladolid
Tfno: 607 537 815

TABLA I

**LOCALIZACIÓN DE LOS TUMORES PRIMARIOS.
LA LOCALIZACIÓN DE LOS AC ES ESTADÍSTICAMENTE DIFERENTE A
LA DE LOS TUMORES GIST (P<0,001) Y LINFOMAS (P<0,001).
LNC: LOCALIZACIÓN NO CONOCIDA.**

	TOTAL	DUODENO	YEYUNO	ILEON	LNC	MULTIFOCAL
Adenocarcinoma	13	10	0	2	1	0
GIST	15	3	6	2	4	0
Linfoma	15	4	6	8	3	4
Carcinoide	4	0	0	4	0	0

obtenida con cirugía y/o endoscopia. Se han recogido los datos referentes a la edad y sexo, localización y tipo histológicos del tumor. La distinción entre tumores primarios y los secundarios procedentes de otros órganos próximos como la vía biliar o el páncreas se estableció con los hallazgos del TC, de la laparotomía y del examen de la pieza quirúrgica. La localización del tumor en yeyuno o íleon fue la establecida por el cirujano en la laparotomía. Ni los ampulomas ni los carcinoides de localización apendicular han sido incluidos en el estudio. Las variables se han expresado en número absolutos, porcentajes, medias y desviación estándar o medianas y rangos. Se empleó la prueba de Chi-cuadrado para la comparación de la localización de los diferentes tumores primarios.

RESULTADOS

98 pacientes con una edad media de 68,9 años (DS 12,5) y una proporción hombre mujer de 1,4:1 tuvieron un diagnóstico de neoplasia maligna de intestino delgado. Cuarenta y siete fueron neoplasias primarias y 51 fueron neoplasias secundarias. Las neoplasias primarias fueron ACs, GISTs, linfomas y carcinoides. La **Tabla I** recoge los tipos de neoplasias primarias y su localización. Las neoplasias secundarias fueron extensiones o recidivas de cáncer colo-rectal (CCR), tumores procedentes de otros órganos abdominales, de pulmón y linfomas. La **Tabla II** recoge la procedencia de las neoplasias secundarias.

La mediana de edad de los 13 pacientes con AC primario fue 74 años (rango 58-86) y la proporción hombre:mujer fue 0,8:1. Diez de los 13 tumores se localizaron en el duodeno (3 en el bulbo, 2 en la segunda porción de duodeno, 2 en la tercera porción de duodeno y en otros 3 no se dio una localización duodenal más precisa). Tres se localizaron fuera del duodeno, 2 de ellos en el íleon distal y en otro no se precisó la localización. El diagnóstico histológico inicial se estableció con gastroscopia en

TABLA II

**PROCEDENCIA DE LAS NEOPLASIAS
SECUNDARIAS
DE INTESTINO DELGADO.**

DUODENO	TOTAL: 13
Páncreas	8
Vía biliar	3
Estómago	2
Yeyuno-íleon	Total: 38
CCR	26 (infiltración 3, recidiva 23)
Ovario	4 (infiltración 1, recidiva 3)
Linfoma	3
Pulmón	2
Endometrio	1
Urotelial	1
GIST mesenterio	1

8 de los 13 pacientes con tumor duodenal y con colonoscopia en un caso de tumor de íleon.

Se diagnosticaron 15 casos de GIST primario a pacientes con una mediana de edad de 66 años (rango 44-79) y la proporción hombre mujer 2:1. Tres tumores se localizaban en el duodeno y el resto en yeyuno o íleon (6 en el yeyuno, 2 en el íleon y en 4 no se precisó la localización). Con gastroscopia se obtuvieron biopsias diagnósticas en 2 pacientes y el examen de la pieza quirúrgica permitió el diagnóstico en 13. Un paciente con GIST primario tenía 3 tumores. La mediana del tamaño de los tumores

fue 3,8 cm (rango 0,4-10,5). Cuatro de los tumores tenían características histológicas de alta agresividad. Además hubo un caso de GIST secundario en una mujer de 74 años con una recidiva de un GIST de mesenterio operado 3 años antes.

La mediana de edad de los 15 pacientes con linfoma intestinal primario fue 67 años (38-82), y la proporción hombre mujer 2,7:1. Los 2 pacientes más jóvenes (38 y 40 años) padecían infección por VIH. En 4 casos el linfoma implicaba más de un tramo del intestino delgado. Se localizaba en el duodeno en 4 casos, en yeyuno en 6, en íleon en 8 y la localización no fue precisada en 3. Con gastroscopia se pudo diagnosticar los 4 linfomas duodenales y con colonoscopia uno de los de localización ileal. Los tipos histológicos fueron: LNH de células grandes B en 5 casos, linfoma Malt en 4 casos, linfoma del manto en 3 casos, linfoma folicular (LF) en 1 caso y linfoma por enteropatía de células T en 2 casos (ninguno con diagnóstico previo de enfermedad celíaca). Uno de los linfomas de tipo malt afectaba al íleon y se detectó en una paciente que también tenía un carcinóide de íleon. Se diagnosticaron además tres recidivas de linfomas previos con otra localización (LNH esplénico, LNH ganglionar y linfoma del manto gastro-colónico).

Se diagnosticaron 4 carcinoides de intestino delgado en 4 pacientes con edad de 60 a 73 años. En 3 de los 4 casos el diagnóstico fue casual al ser requerir una laparotomía por otros motivos (neoplasia de colon, linfoma en íleon, eventración). En tres de los cuatro casos el carcinóide se localizaba en el íleon.

Las neoplasias secundarias se diagnosticaron en 51 pacientes con una media de edad de 69 años (DS 12,1) y proporción hombre: mujer de 1,3:1. La **Tabla II** recoge la procedencia de las neoplasias secundarias. Las 13 neoplasias localizadas en el duodeno procedían del páncreas en 8 casos, de vía biliar en 3 casos, y en estómago en 2 casos. El 68% (26/38) de las neoplasias secundarias de yeyuno e íleon procedían de un CCR que, o infiltraban el intestino delgado en el momento del diagnóstico (en 3 pacientes de sexo masculino), o que con posterioridad al diagnóstico tras una mediana de 2 años (rango 0-5) recidivaron en el intestino delgado (16 hombres y 7 mujeres). Sólo en un caso de recidiva de CCR en íleon se obtuvo biopsia con colonoscopia. Además hubo extensiones o recidivas de tumor ovárico (en 1 y 3 casos respectivamente), recidiva de AC de endometrio (un caso), metástasis de un adenocarcinoma de pulmón (una mujer y un hombre) y de neoplasia urotelial (en un hombre), GIST y tres casos de linfomas secundarios, en 2 de los cuales el diagnóstico se obtuvo con endoscopia.

DISCUSIÓN

Presentamos una serie de 98 pacientes que a lo largo de 13 años han sido diagnosticados de neoplasia malig-

na de intestino delgado, bien a partir de biopsia tomada con endoscopia o en una intervención quirúrgica. La serie incluye pacientes con tumores primarios y secundarios. La principal limitación del trabajo es su carácter retrospectivo pero en cualquier caso refleja la actividad clínica asistencial realizada en nuestro hospital que tiene un área de población asignada de 215000 personas.

Se describe un aumento en la incidencia de los tumores primarios del intestino delgado en EEUU desde los últimos años del siglo XX⁽¹⁻³⁾. Las diferentes series procedentes de diversos países basadas en registros epidemiológicos, en series de enteroscopia o de cirugía aportan una frecuencia de los distintos tipos de tumores muy variable. Una serie de 67843 tumores de intestino procedente del "National Cancer Data Base" entre 1985 y 2005 y de "Surveillance Epidemiology and End Results" entre 1973 y 2004 muestra la siguiente frecuencia de los distintos tipos de tumores: carcinoides 37,4%, AC 36,9%, linfomas 17,3% y tumores estromales 8,4%⁽³⁾. Pero en otras series menos numerosas epidemiológicas, quirúrgicas o de enteroscopia y de diferentes países; AC, carcinóide, GIST y linfoma se presentan con diferentes frecuencias⁽⁴⁻¹⁰⁾. Nuestra serie basada en el registro de biopsias obtenidas con endoscopia o con cirugía incluye 47 casos de tumores primarios y entre ellos las frecuencias de AC (27,6%), GISTs (31,9%) y linfomas (31,9%) son bastantes similares siendo menor el número de carcinoides (8,5%).

Los diferentes tipos de neoplasias primarias tienden a una localización preferente en el intestino delgado. En nuestra serie también hemos comprobado esto. El AC se localiza con más frecuencia en el duodeno^(3-4,6,11-13), mientras que sólo el 3-5% de los GIST tiene esta localización⁽¹⁴⁾ aunque en nuestra serie fueron algo más numerosos, el 9%. En cuanto a los linfomas gastrointestinales primarios los más frecuentes después de los gástricos son los localizados en íleon y región ileocecal⁽¹⁵⁻¹⁶⁾. La mayoría de los linfomas primarios gastrointestinales son de tipo B y, como en nuestra serie, los más frecuentes son el linfoma difuso de células gigantes y el linfoma Malt⁽¹⁵⁻¹⁸⁾. Según otros autores el más frecuente sería el linfoma difuso de células gigantes seguido del LF cuya incidencia podría estar aumentando⁽¹⁷⁾. Los tumores neuroendocrinos o carcinoides también se localizan rara vez en el duodeno y los localizados en yeyuno o íleon pueden ser los más frecuentes o bien ocupar el tercer puesto en frecuencia después de los gástricos o apendiculares^(19,20). Está descrita la asociación de estos tumores a otras neoplasias⁽²¹⁾.

En nuestro centro no disponemos de enteroscopia de balón, técnica que permite detectar patología tumoral en el 3 al 14% de los pacientes con sangrado digestivo procedente de intestino delgado^(5,8) por ello el diagnóstico histológico se ha obtenido bien a partir de endoscopia convencional bien a partir de la pieza quirúrgica.

La mayoría de las neoplasias secundarias proceden de otros órganos abdominales principalmente el colon. Los gastroenterólogos vemos con relativa frecuencia neoplasias de páncreas o de vía biliar que infiltran el duodeno provocando cuadros de obstrucción o hemorragia digestiva alta pero nos ha llamado la atención los 26 pacientes en los que neoplasias de colon, en el momento de la primera cirugía o sobre todo en recidivas *a posteriori*, infiltran yeyuno o íleon pudiendo provocar cuadros obstructivos que obligan a una cirugía urgente. En cualquier caso el AC primario de intestino delgado puede asociarse a otras neoplasias y con mucha frecuencia al CCR^(11,13). Esto puede plantearnos la duda de si algún AC de intestino delgado considerado como recidiva de una neoplasia colo-rectal no sería una segunda neoplasias primaria.

En conclusión, entre las neoplasias primarias de intestino delgado, AC, GIST y linfoma tienen una frecuencia muy similar siendo el carcinoide menos frecuente. La localización preferente de estas neoplasias es sin embargo diferente. Tan frecuentes son las neoplasias primarias de intestino delgado como las secundarias a la extensión o recidiva de tumores procedentes de otros órganos, sobretodo del colon.

BIBLIOGRAFÍA

- Hatzaras I, Palesty JA, Abir F, Sullivan P, Kozol RA, Dudrick SJ, et al. Small-bowel tumors: epidemiologic and clinical characteristics of 1260 cases from the connecticut tumor registry. *Arch Surg* 2007 Mar;142(3):229-35.
- Haselkorn T, Whittemore AS, Lilienfeld DE. Incidence of small bowel cancer in the United States and worldwide: geographic, temporal, and racial differences. *Cancer Causes Control* 2005 Sep;16(7):781-7.
- 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 Jan;249(1):63-71.
- North JH, Pack MS. Malignant tumors of the small intestine: a review of 144 cases. *Am Surg* 2000 Jan;66(1):46-51.
- Partridge BJ, Tokar JL, Haluszka O, Heller SJ. Small bowel cancers diagnosed by device-assisted enteroscopy at a U.S. referral center: a five-year experience. *Dig Dis Sci* 2011 Sep;56(9):2701-5.
- Sanchez-Ramon A, Cerino-Palomino V, Medina-Franco H. [Small bowel tumors: Experience at the Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubiran"]. *Rev Gastroenterol Mex* 2012 Oct;77(4):181-5.
- Terada T. Malignant tumors of the small intestine: a histopathologic study of 41 cases among 1,312 consecutive specimens of small intestine. *Int J Clin Exp Pathol* 2012;5(3):203-9.
- Mitsui K, Tanaka S, Yamamoto H, Kobayashi T, Ehara A, Yano T, et al. Role of double-balloon endoscopy in the diagnosis of small-bowel tumors: the first Japanese multicenter study. *Gastrointest Endosc* 2009 Sep;70(3):498-504.
- Lin CY, Chuah SK, Wang SH, Tai WC, Wang CC. Primary small bowel malignancy: a 10-year clinical experience from Southern Taiwan. *Hepatogastroenterol* 2013; 60(124): 756-758.
- Chen WG, Shan GD, Zhang H, Li L, Yue M, Xiang Z, et al. Double-balloon enteroscopy in small bowel tumors: a Chinese single-center study. *World J Gastroenterol* 2013; 19(23): 3665-3671.
- Ripley D, Weirnerman BH. Increased incidence of second malignancies associated with small bowel adenocarcinoma. *Can J Gastroenterol* 1997 Jan-Feb;11(1):65-8.
- Howe JR, Karnell LH, Menck HR, Scott-Conner C. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. Adenocarcinoma of the small bowel: review of the National Cancer Data Base, 1985-1995. *Cancer* 1999 Dec 15;86(12):2693-706.
- Dabaja BS, Suki D, Pro B, Bonnen M, Ajani J. Adenocarcinoma of the small bowel. Presentation, prognostic factors, and outcome of 217 patients. *Cancer* 2004;101:518-26.
- Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Semin Diagn Pathol* 2006 May;23(2):70-83.
- Howell JM, Auer-Grzesiak I, Zhang J, Andrews CN, Stewart D, Urbanski SJ. Increasing incidence rates, distribution and histological characteristics of primary gastrointestinal non-Hodgkin lymphoma in a North American population. *Can J Gastroenterol* 2012 Jul;26(7):452-6.
- Kim SJ, Choi CW, Mun YC, Oh SY, Kang HJ, Lee SI, et al. Multicenter retrospective analysis of 581 patients with primary intestinal non-hodgkin lymphoma from the Consortium for Improving Survival of Lymphoma (CISL). *BMC Cancer* 2011;11:321.
- Nakamura S, Matsumoto T. Gastrointestinal lymphoma: recent advances in diagnosis and treatment. *Digestion* 2013;87(3):182-8.
- Bautista-Quach MA, Ake CD, Chen M, Wang J. Gastrointestinal lymphomas: Morphology, immunophenotype and molecular features. *J Gastrointest Oncol* 2012 Sep;3(3):209-25.
- Niederle MB, Niederle B. Diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: current data on a prospectively collected, retrospectively analyzed clinical multicenter investigation. *Oncologist* 2011;16(5):602-13.
- Strosberg J. Neuroendocrine tumours of the small intestine. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2012 Dec;26(6):755-73.
- Zar N, Garmo H, Holmberg L, Hellman P. Risk of second primary malignancies and causes of death in patients with adenocarcinoma and carcinoid of the small intestine. *Eur J Cancer* 2008 Mar;44(5):718-25.