
Tumores del intestino delgado

PID_00266396

Dr. Xavier Bessa i Caserras

Tiempo mínimo de dedicación recomendado: 2 horas



Dr. Xavier Bessa i Caserras

Licenciado en Medicina y Cirugía por la Facultad de Medicina Barcelona en 1993. Especialista en Aparato Digestivo en 1998. Doctor en Medicina por la Universidad de Barcelona con Premio extraordinario de doctorado en 2004. Jefe de Servicio de Aparato Digestivo del Hospital del Mar de Barcelona 2017. Responsable de la Clínica de Alto Riesgo de Cáncer Colorrectal (CAR-CCR). Miembro del grupo de Oncología de la Asociación Española de Gastroenterología (AEG) y del Grupo de trabajo Plan Estratégico de Neoplasia Colorrectal de la Sociedad Catalana de Digestología. Coordinador del grupo de Investigación Traslacional en Neoplasia Colorrectal del Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas (IMIM), reconocido Grupo Consolidado AGAUR. Múltiples publicaciones en revistas biomédicas indexadas, artículos de revisión y capítulos de libro.

Primera edición: febrero 2019

© Dr. Xavier Bessa i Caserras

Todos los derechos reservados

© de esta edición, FUOC, 2019

Avda. Tibidabo, 39-43, 08035 Barcelona

Diseño: Manel Andreu

Realización editorial: Oberta UOC Publishing, SL

Ninguna parte de esta publicación, incluido el diseño general y la cubierta, puede ser copiada, reproducida, almacenada o transmitida de ninguna forma, ni por ningún medio, sea éste eléctrico, químico, mecánico, óptico, grabación, fotocopia, o cualquier otro, sin la previa autorización escrita de los titulares del copyright.

Índice

Introducción	5
Objetivos	6
1. Epidemiología	7
2. Estrategia diagnóstica	8
2.1. Presentación clínica	8
2.2. Factores de riesgo y factores predisponentes	9
2.3. Métodos diagnósticos	10
2.3.1. Determinaciones analíticas	10
2.3.2. Técnicas endoscópicas	11
2.3.3. Técnicas radiológicas	12
2.3.4. Otras pruebas diagnosticas	14
3. Tumores malignos del ID	16
3.1. Tumores neuroendocrinos (TNE)	16
3.1.1. Pronóstico y clasificación	16
3.1.2. Tratamiento	17
3.2. Adenocarcinomas del intestino delgado (AID)	18
3.2.1. Pronóstico	18
3.2.2. Tratamiento	19
3.3. Tumores mesenquimales malignos	20
3.3.1. Sarcomas	20
3.3.2. GIST	21
3.4. Linfoma primario gastrointestinal (LPGI)	23
4. Tumores benignos del ID	27
Bibliografía	29

Introducción

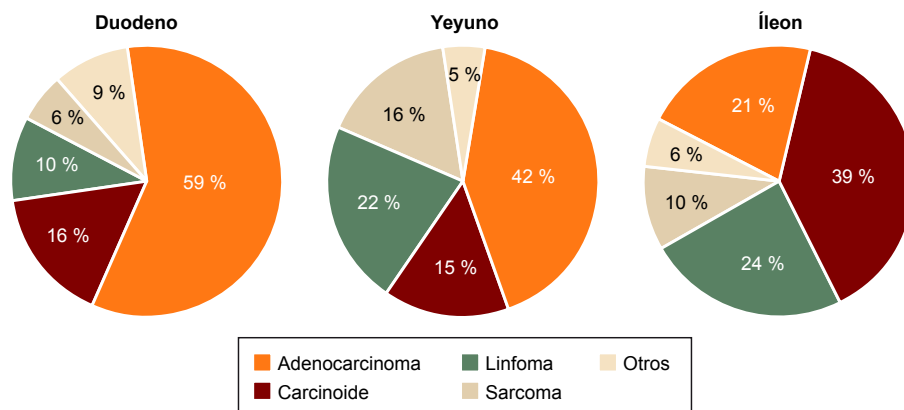
Los tumores del intestino delgado (ID) son una entidad rara, con unos síntomas y unas formas variables de presentación que hacen poco habitual pensar en ellos, hecho que a menudo comporta un atraso en el diagnóstico, a veces en fases avanzadas y consecuentemente con un pronóstico peor.

Los tumores benignos que pueden aparecer en el ID incluyen fundamentalmente los adenomas, los leiomiomas, los fibromas y los lipomas.

Los principales tumores malignos del ID son el adenocarcinoma, los neuroendocrinos o carcinoides, los tumores del estroma gastrointestinal (GIST) y los linfomas. En los últimos años se está observando un incremento en la incidencia de los TNE. En este sentido, datos del registro SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results), del National Cancer Institute, han mostrado un decremento del 42 % al 33 % de AID, en contraposición con el incremento de los carcinoides del 28 % al 44 %. Los otros tumores frecuentes, como son los estromáticos y los linfomas, se han mantenido estables en un 17 % y 8 %, respectivamente.

La combinación de diferentes registros epidemiológicos ha mostrado que, a pesar de que los diferentes tipos de tumores pueden presentarse en cualquier tramo del ID, hay una cierta preferencia en su localización, hecho que puede ayudar a establecer la naturaleza histológica del tumor (figura 1).

Figura 1. Proporción de los diferentes tumores de acuerdo con su localización en el ID.



Objetivos

Este módulo pretende aportar el conocimiento de base para poder contribuir al desarrollo de los siguientes tres objetivos de aprendizaje:

1. Conocer la epidemiología de los tumores del ID
2. Conocer la estrategia diagnóstica de los tumores del ID
3. Conocer el tratamiento y el pronóstico de los tumores más frecuentes del ID

1. Epidemiología

A diferencia de los tumores colónicos, que se han mantenido estables o incluso han mostrado un decremento leve fruto de los programas de cribado, los tumores del ID han mostrado un incremento leve pero progresivo. El incremento de este tipo de tumor ha sido del 1 % al 3-14,8 % en los registros más recientes.

La edad de presentación de los tumores del ID está alrededor de los 65 años, con una aparición precoz en caso de sarcomas o linfomas (60-62 años) y más tardía en caso de adenocarcinoma y carcinoides (67 a 68 años). Hay una predominancia ligera del sexo masculino (ratio hombre:mujer de 1,5:1) y numerosos estudios demuestran una mayor incidencia en individuos de raza negra.

Los tumores del ID son poco frecuentes, pero el desarrollo de técnicas diagnósticas destinadas a evaluar el ID ha aumentado su incidencia. Los tumores más frecuentes son los neuroendocrinos y los adenocarcinomas.

2. Estrategia diagnóstica

Hay una serie de aspectos clínicos de presentación o síntomas comunes, que pueden conducir a establecer el diagnóstico de estos tipos de tumores que discutiremos a continuación. De los síntomas específicos de cada tumor hablaremos más adelante, en la explicación más detallada de los tumores más frecuentes. En la mayor parte de los casos, el diagnóstico se establece en el examen anatomopatológico del tumor, sea por medio de una biopsia endoscópica o la pieza de extirpación tumoral o en caso de diseminación metastásica, la biopsia de esta.

2.1. Presentación clínica

La presentación clínica puede ser variable, desde hallazgos en pruebas de imagen de pacientes asintomáticos hasta síntomas clínicos comunes en la mayoría de los tumores del ID.

Los síntomas más frecuentes son:

- Dolor abdominal (44-90 %), típicamente intermitente y con retortijones de tripas.
- Pérdida de peso (24-44 %).
- Náuseas y vómitos (17-64 %).
- Hemorragia gastrointestinal (23-41 %).
- Obstrucción intestinal (22-6 %).
- Perforación (6-9 %).

La naturaleza poco específica de los síntomas, muchas veces poco llamativa, hace que a menudo el diagnóstico se produzca de manera tardía cuando la enfermedad está en una fase avanzada con afectación ganglionar y, a veces, metástasis. Aun así, el síntoma más frecuente, por ejemplo el dolor abdominal, no es específico de la presencia de un tumor del ID, sino de entidades más frecuentes como, por ejemplo, las adherencias, bridas, hernias, enfermedad inflamatoria del ID, endometriosis, etc.

En comparación con los tumores benignos, los tumores malignos del ID son más frecuentemente sintomáticos y, por lo tanto, la presencia de síntomas hace sospechar la naturaleza maligna del tumor. El síntoma más frecuente es el dolor abdominal, pero muchos son descubiertos de forma incidental durante un estudio endoscópico o en una prueba de imagen efectuada por otro motivo.

2.2. Factores de riesgo y factores predisponentes

La etiología de la mayoría de los tumores del ID es desconocida, aunque se han descrito una serie de factores predisponentes o factores de riesgo que pueden permitir establecer una sospecha diagnóstica del tipo de tumor. Por lo tanto, ante alguno de estos factores de riesgo y la presencia de síntomas a menudo inespecíficos (p. ej. dolor, anemia, etc.), hay que sospechar la posibilidad de un tumor del ID. Resultados preliminares de la cohorte francesa NADEGE, que incluyó prospectivamente 127 casos de tumores del ID, entre marzo de 2009 y septiembre de 2010, reveló la presencia de un síndrome genético o enfermedad predisponente en un 20 % de los casos: enfermedad de Crohn (8,6 %), poliposis adenomatosa familiar (PAF) (3 %), síndrome de Lynch (3 %), enfermedad celiaca (1,5 %) y síndrome de Peutz-Jeghers (0,8 %).

Síndromes hereditarios y adenocarcinoma del ID

Diferentes síndromes de cáncer familiar hereditario con anomalías genéticas muy definidas predisponen a un mayor incremento del adenocarcinoma del ID:

a) Síndrome de Lynch. Los individuos afectados presentan un mayor riesgo de desarrollar cánceres extracolónicos, en este caso AID. Concretamente, se considera –igual que el CCR– que el síndrome de Lynch es responsable de entre un 5-10 % de los adenocarcinomas intestinales, aunque el riesgo acumulativo en pacientes con síndrome de Lynch es bajo, del 1 %. En estos casos, es muy importante averiguar la tipología de la historia familiar de los cánceres.

De forma global, no está recomendado el cribado de AID en pacientes con síndrome de Lynch. Sin embargo, algunos autores sugieren el análisis del fenotipo reparador en el momento del diagnóstico del adenocarcinoma para poder confirmar el debut de un síndrome de Lynch.

b) Síndrome de Peutz-Jeghers. Se caracteriza por la presencia de múltiples pólipos hamartomatosos a lo largo del ID y un incremento marcado del riesgo de AID y grueso. Se ha estimado un riesgo relativo de adenocarcinoma intestinal del 520 respecto a la población general.

c) Poliposis adenomatosa familiar (PAF). Caracterizada por la presencia de múltiples adenomas de colon y también del ID, fundamentalmente en el duodeno y en la región ampular, que se pueden transformar en un adenocarcinoma. En relación con la población general, el riesgo de adenocarcinoma duodenal y ampuloma es 330 veces superior.

Inflamación crónica y AID

La inflamación crónica de la mucosa del ID predispone al desarrollo de tumores malignos, fundamentalmente de adenocarcinomas y linfomas. El riesgo relativo de un adenocarcinoma en la enfermedad de Crohn es de alrededor del 20 %. El riesgo se incrementa con la extensión y la duración de la enfermedad. Sin embargo, el riesgo acumulado a los 10 y 25 años es del 0,2 % y del 2,2 %, respectivamente. Su localización primordial es en el íleon y la edad de presentación es precoz, alrededor de los 40 años.

Se ha observado un incremento de linfomas del ID en estados de inmunodeficiencia crónica y desórdenes autoinmunes, incluyendo la enfermedad celiaca. Aun así, en estos casos el riesgo de un adenocarcinoma es bajo (8 casos por 11.000 pacientes en el Registro sueco).

En procesos inflamatorios crónicos del ID o en determinadas enfermedades genéticamente predisponentes, la presencia de síntomas *de novo* no explicables por la propia enfermedad obliga a investigar la presencia de un tumor del ID.

2.3. Métodos diagnósticos

La estrategia diagnóstica a menudo común en los tumores del ID dependerá de la presentación clínica o el síntoma guía, de manera que no puede establecerse un orden en las exploraciones diagnósticas. La mayor parte de los tumores del ID requerirán una combinación de exploraciones analíticas, endoscópicas y radiológicas con el fin de establecer tanto el diagnóstico como la extensión de la enfermedad.

2.3.1. Determinaciones analíticas

No hay una determinación analítica en sangre que permita, de forma directa, el diagnóstico de un tumor en el ID. A menudo podemos ver las consecuencias de los procesos tumorales como una anemia por pérdidas hemáticas en caso de lesiones ulceradas y sangrientas, una alteración de los parámetros nutricionales en caso de una enfermedad avanzada o síndrome de malabsorción asociado, o una alteración del perfil hepático en caso de una enfermedad diseminada en el hígado.

La determinación basal del **antígeno carcinoembrionario (CEA)** o el **antígeno carbohidrato 19.9 (CA 19.9)** nos puede ser de utilidad no para el diagnóstico, sino para la monitorización y el pronóstico de los adenocarcinomas intestinales en fase avanzada. Ante la sospecha de un linfoma o un adenocarcinoma, la determinación de los anticuerpos para la detección de una enfermedad celiaca (**IgA antitransglutaminasa** primordialmente si no hay déficit selectivo IgA) solo ser recomendable.

Ante un tumor neuroendocrino (TNE) o en aquellos pacientes con síndrome carcinoide, se tiene que determinar la concentración en **orina de 24 h de 5-HIAA (ácido hidroxindolacético)** y los niveles de **cromogranina A**.

Ante la sospecha de **un LPGI**, además de las analíticas habituales, hay que considerar los niveles de B2-microglobulina, inmunofijación de proteínas, lactato deshidrogenasa (LDH) y la determinación de serologías virales (VIH, hepatitis B y C).

2.3.2. Técnicas endoscópicas

La elección de la técnica endoscópica dependerá nuevamente del síntoma guía y de la localización del tumor (si se conoce por una exploración previa) con el fin de obtener el diagnóstico histológico de confirmación.

La endoscopia digestiva alta (EDA) a menudo es la prueba inicial en el estudio de anemia. Permite explorar la primera parte del ID, el duodeno y la papila, y permite el diagnóstico de un adenocarcinoma proximal o un ampuloma. **La endoscopia digestiva baja (EDB)** asociada a una ileoscopia permite establecer el diagnóstico de los tumores de íleon distal. Sin embargo, a menudo en el estudio de una anemia de origen oscuro o una hemorragia gastrointestinal (GI), una vez confirmada la normalidad tanto de la EDA como de la EDB, es obligatorio el estudio del ID y, en este contexto, tanto la cápsula endoscópica como la enteroscopia juegan un papel clave.

Cápsula endoscópica

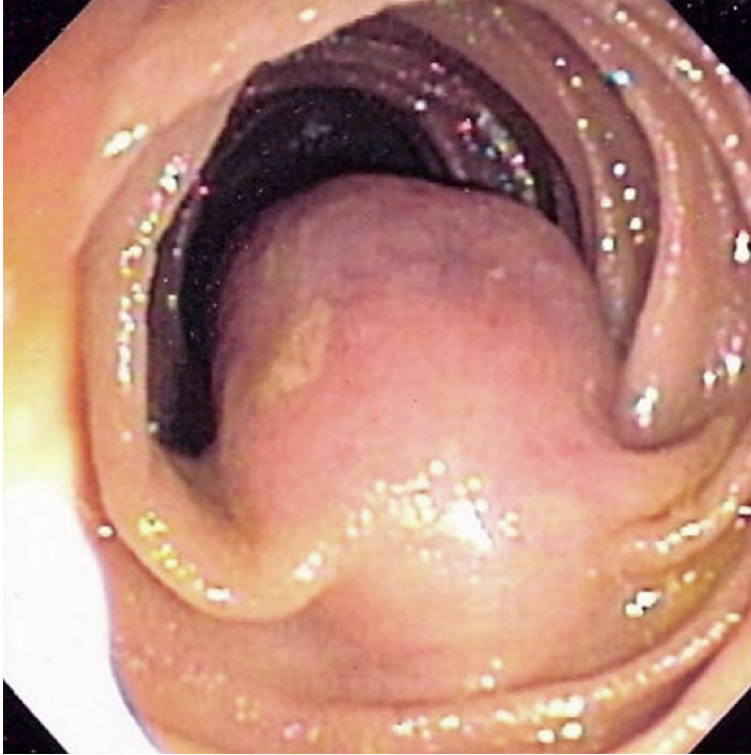
La cápsula endoscópica permite una exploración completa del ID. Aun así, hay que tener en cuenta que **está contraindicada en caso de estudio del síndrome suboclusivo o sospecha o presencia de estenosis luminal**. En estos casos, antes de la prueba administraremos una cápsula *patency* y comprobaremos que se expulsa sin deformidades. Esta cápsula tiene la misma medida que la cápsula endoscópica, pero la cubierta se desintegra a las 48-72 horas de estar en contacto con el ID. Así, si queda retenida no hay que operar para retirarla. Si la cápsula *patency* no se elimina, está contraindicada la exploración. En el marco del estudio de un sangrado oculto, la sensibilidad y la especificidad de la cápsula para el diagnóstico de un tumor del ID es del 89-95 % y 75-95 %, respectivamente.

Enteroscopia

En manos experimentadas, permite la exploración de la práctica totalidad del ID. Puede ser empleada en la investigación de diferentes síntomas GI. Debido a su mayor invasividad, a menudo se reserva como última prueba después de una exploración endoscópica (cápsula) o radiológica, o para la obtención de muestras por la filiación histológica o el marcaje preoperatorio de un tumor

previamente detectado. En algunos casos, sin embargo, la enteroscopia puede permitir el diagnóstico de un tumor inadvertido por una cápsula endoscópica previa (figura 2).

Figura 2. Imagen endoscópica de GIST yeyunal.

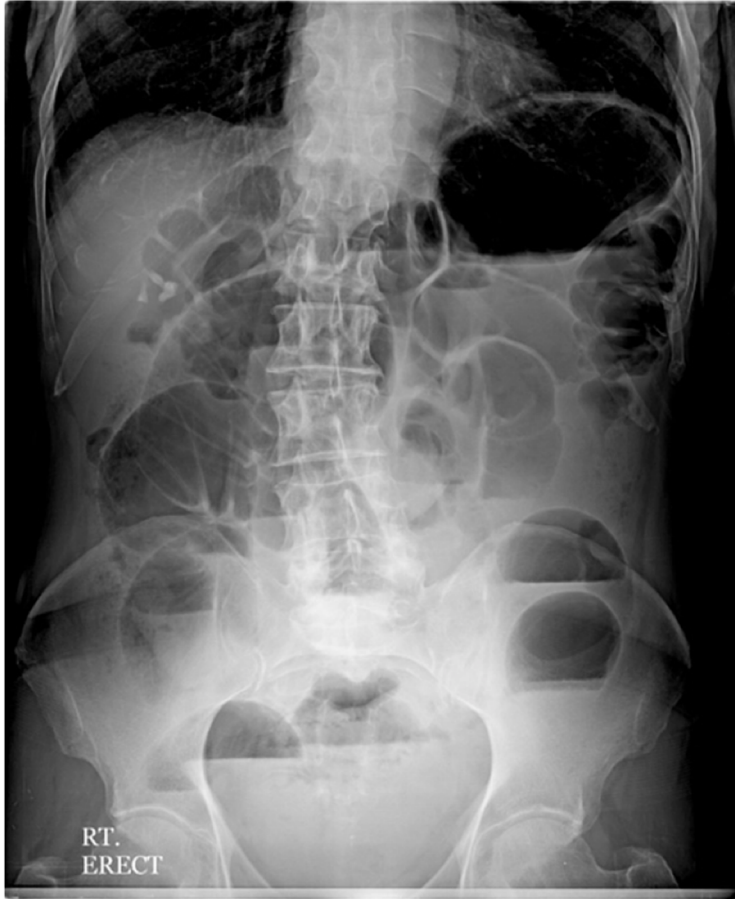


Fuente: Case courtesy of A. Prof Frank Gaillard, Radiopaedia.org, rID: 36401

2.3.3. Técnicas radiológicas

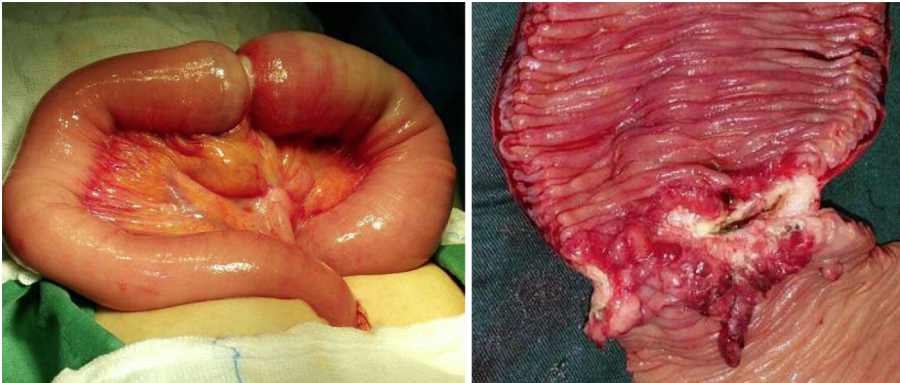
Una simple radiografía de abdomen en bipedestación puede formar parte de la estrategia diagnóstica de un dolor abdominal (figura 3) con un cuadro oclusivo secundario a un tumor del ID (figura 4).

Figura 3. Radiografía simple de un paciente con obstrucción intestinal.



Fuente: Case courtesy of Dr Ahmed Abdrabou, Radiopaedia.org, rID: 35721

Figura 4. Adenocarcinoma obstructivo del ID.



Fuente: Case courtesy of Dr Ian Bickle, Radiopaedia.org, rID: 39194

Los estudios baritados del ID tienen una sensibilidad alrededor del 50 %, igual que la tomografía axial convencional (TC) con una precisión global de alrededor del 50 %. Por eso han sido sustituidas por otras técnicas con una mayor precisión diagnóstica, como por ejemplo la **enterografía por tomografía axial convencional (entero-TC)** o la **resonancia magnética (entero-RMN)**. La sensibilidad, especificidad y precisión global de la enterorresonancia magnética para el diagnóstico de tumores intestinales se sitúa entre el 90-98 % de forma global.

Una vez establecido el diagnóstico de tumor del ID se recomienda la práctica de una TC toracoabdominal convencional o una RMN hepática para descartar lesiones metastásicas a distancia (figura 5).

Figura 5. GIST metastásico.

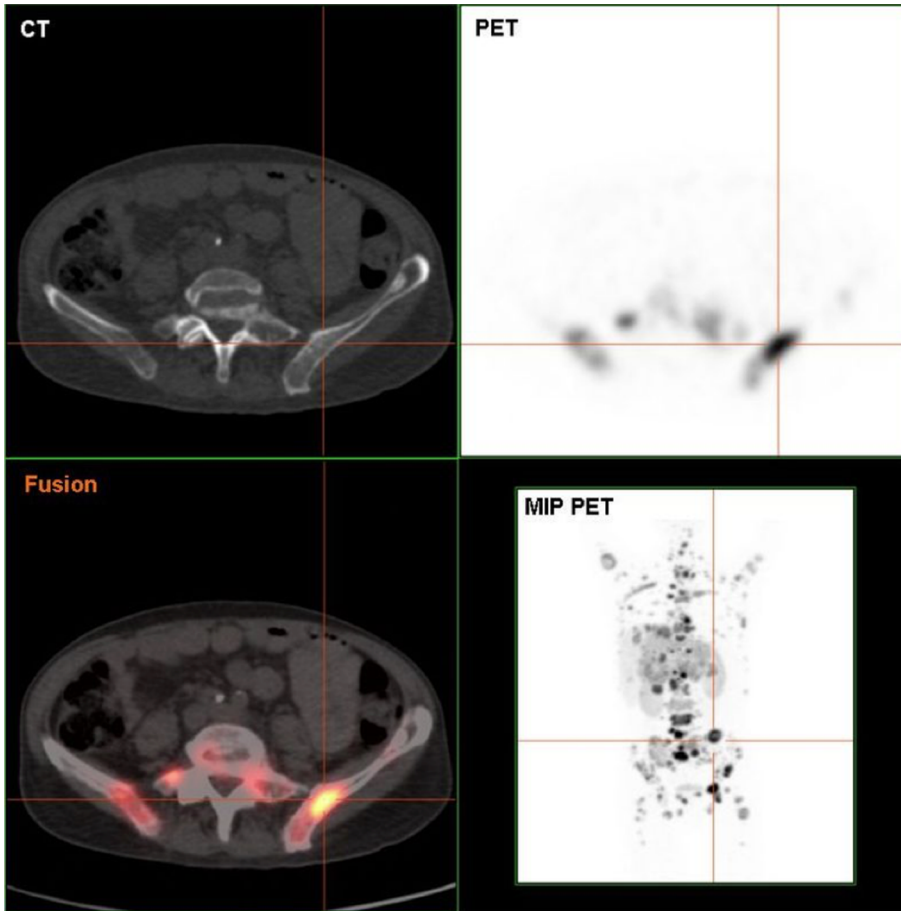


Fuente:Case courtesy of Dr Nafisa Shakir Batta, Radiopaedia.org, rID: 24034

2.3.4. Otras pruebas diagnosticas

La gammagrafía de receptores de somatostatina (SRS) u octreoscan (figura 6) es un test diagnóstico importante de los tumores neuroendocrinos (TNE). Esta gammagrafía permite la localización tumoral y la identificación de los pacientes susceptibles de ser candidatos a radioterapia basada en la presencia de receptores de octreótido. En los últimos años se han identificado diferentes péptidos con afinidad por los receptores de somatostatina, entre estos el galio 68 DOTATOC (o DOTATATE) que se ha convertido en la exploración de mejor rendimiento diagnóstico para esta patología. La tomografía por emisión de positrones - tomografía computarizada (TEP/TC) con galio 68 DOTATOC presenta una sensibilidad y especificidad superior al 90 % para los TNE (figura 6).

Figura 6. TEP/TC Ga-68-Fotatoc paciente TNE; en el TAC abdominal no se identifica una lesión.



Fuente: By Hg6996 - Own work, Public Domain. <<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=12120483>>

La exploración de los tumores del ID requiere a menudo una combinación de técnicas endoscópicas (cápsula endoscópica o enteroscopia) y radiológicas (entero-TC o entero-RMN). Los TNE requieren la práctica de octreoscan o una gammagrafía TEP/TC con isótopos marcados radiactivamente.

3. Tumores malignos del ID

3.1. Tumores neuroendocrinos (TNE)

Los TNE son un grupo heterogéneo de tumores que crecen en diferentes órganos. Aproximadamente el 50 % de ellos son de origen GI. Se caracterizan por la producción de diferentes aminas biológicamente activas y almacenadas en gránulos neurosecretorios.

3.1.1. Pronóstico y clasificación

El curso clínico de los TNE es generalmente indolente, pero con un comportamiento clínico variable dependiendo de la morfología tumoral, el grado mitótico y el índice de proliferación Ki-67. De acuerdo con estos parámetros, se establece la clasificación de los TNE GI (tabla 1). **La mayoría de los TNE están muy diferenciados (grado 1 o 2) y son los llamados previamente tumores carcinoides.** En las series modernas, los carcinoides representan el 40 % de los tumores malignos del ID. Se presentan en un rango de edad variable, entre 20-80 años, con una máxima incidencia a los 60 años y la mayoría se localizan en el íleon, en los últimos 60 cm y en la válvula ileocecal. **La mayoría de los TNE se presentan o progresan en una enfermedad metastásica con una media de supervivencia de 3 años.**

A pesar de que la mayoría de los TNE GI son clínicamente **no secretorios**, algunos se presentan o desarrollan síndromes secretorios que resultan en una sintomatología compleja llamada **síndrome carcinoide**. La constelación de síntomas asociados depende de la amina liberada (tabla 2). Más del 90 % de los pacientes con síndrome carcinoide presentan una enfermedad metastásica de un pequeño TNE intestinal primario, típicamente en el hígado. La elevación crónica de serotonina puede provocar un síndrome carcinoide del corazón caracterizado por una disfunción valvular derecha, potencialmente desencadenante de una insuficiencia cardíaca. Por este motivo se recomienda la práctica de una ecocardiografía en el diagnóstico anual.

Por el contrario, los TNE **no secretorios** se manifiestan clínicamente como fruto del crecimiento locorregional (dolor con o sin síntomas obstructivos debido a fibrosis mesentérica o isquemia intestinal, síndrome constitucional por afectación linfática) o infiltración hepática (náuseas, dolor, alteración de pruebas hepáticas). La enfermedad metastásica, presente en el 90 % de los pacientes sintomáticos, se correlaciona no solo con la profundidad de la invasión y su localización, sino también con la dimensión de la lesión primaria.

La confirmación histológica es necesaria para establecer el diagnóstico y es preferible una biopsia core que una punción aspirativa con aguja fina.

Tabla 1. Nomenclatura y clasificación de los TNE del tracto GI según la ENETS (European Neuroendocrine Tumor Society) y la WHO (World Health Organization)

Diferenciación	Grado	Recuento mitótico (x 10 campos gran aumento)	Índice Ki-67 (%)	ENETS/WHO
Buena	Bajo (G1)	< 2	< 3	TNE G1
	Intermedio (G2)	2-20	3-20	TNE G2
Pobre	Alto (G3)	>20	> 20	Carcinoma neuroendocrino

Tabla 2. Sintomatología asociada a la liberación de aminas, polipéptidos y prostaglandinas para los TNE

Carcinoide	Serotonina	<i>Flushing</i> , diarrea secretora disnea
Gastrinoma	Gastrina	Diarrea con/sin ulceraciones pépticas
Ghrelinomas	Ghrelina	Anorexia, pérdida de peso
VIPomas	VIP	Diarrea acuosa, hipokaliemia, acidosis
Somatostinoma	Somatostatina	Diabetes, diarrea, esteatorrea, coledocolitiasis.

3.1.2. Tratamiento

El tratamiento dependerá de la extensión de la enfermedad y la localización, el grado tumoral, la progresión, las comorbilidades y la sintomatología, y siempre tiene que abordarse en el marco de un comité multidisciplinario.

Enfermedad precoz

El tratamiento quirúrgico con linfadenectomía asociada es el estándar de tratamiento. Para TNE apendiculares, se recomienda una hemicolectomía derecha cuando el tamaño es ≥ 2 cm y hay que considerarla en tumores más pequeños pero con factores de mal pronóstico (enfermedad en la base apendicular, un margen positivo, ganglio afectado mesoapéndice, invasión linfovascular mesoapéndice y TNE grado 2-3).

Enfermedad metastásica o no resecable

La cirugía mantiene un papel importante en los TNE GI a pesar de la presencia de metástasis por su efecto demostrado en la mejora de la supervivencia. Una alternativa en pacientes seleccionados, sola o en combinación con la cirugía, es la ablación de lesiones tumorales menores de 3 cm.

El tratamiento sistémico es aplicable tanto si se trata de un TNE secretor o no secretor. Las opciones de tratamiento son:

- Análogos de la somatostatina (SSA). Octeotrida de vida corta o larga ha mostrado un efecto antiproliferativo en los TNE bien o moderadamente diferenciados.
- Everolimús, un inhibidor de mTOR, se puede emplear solo o en combinación con SSA en caso de progresión de la enfermedad.
- Terapia radiofármacos receptores péptidos (PRRT). Lutecio177 -DOTATATE es un radiofármaco que une el octeótido con un átomo de lutecio radiactivo, liberando radiación gama y beta donde haya una expresión adecuada de receptores de somatostatina. Este nuevo fármaco ha permitido mejorar las tasas de respuesta, de supervivencia libre de progresión y proporcionar una tendencia clara a la mejora de la supervivencia global en pacientes con tumores del ID medio que habían fracasado en un tratamiento previo basado con análogos de la somatostatina con dosis estándares. Además, y quizás lo más importante, el tratamiento también mejora los parámetros de calidad de vida de los pacientes.

Control de los síntomas

Los SSA son la primera línea de tratamiento de los TNE secretores sintomáticos, pues mejoran la diarrea y el *flushing* asociado al síndrome carcinoide.

La incidencia de TNE ha aumentado en los últimos años. La aplicación clínica de los adelantos en la clasificación patológica y las técnicas diagnósticas, además del papel de la cirugía y la terapia con radiofármacos, requiere un manejo multidisciplinario.

3.2. Adenocarcinomas del intestino delgado (AID)

A pesar de que el ID ocupa un 75 % de la superficie del tracto GI y el 90 % de su superficie mucosa, los AID representan menos del 5 % de los tumores GI. Este tumor se suele diagnosticar en la sexta década de la vida, con una localización preferentemente duodenal (50 %) respecto a la localización yeyunal (30 %) e ileal (20 %).

3.2.1. Pronóstico

En el momento del diagnóstico, el estadio suele ser avanzado, con metástasis (35-38 % de los casos) o afectación ganglionar (38-39 %). Asimismo, el pronóstico es malo, con una media de supervivencia de 19 meses y una media de supervivencia a los 5 años de un 14-33 %, en relación con el estadio tumo-

ral de acuerdo con la clasificación TNM (tabla 3). **La invasión linfática es el factor pronóstico principal, igual que el número de ganglios evaluados y con signos de invasión.** Otro factor de mal pronóstico observado en algunos estudios es la localización duodenal.

3.2.2. Tratamiento

El tratamiento curativo es la cirugía. En AID localizados, la resección completa (R0) del tumor primario y de los ganglios linfáticos regionales es imprescindible. En el contexto de una invasión locorregional, el tratamiento preoperatorio puede ser una alternativa.

- En casos de enfermedad metastásica no resecable, no hay indicación formal de tratamiento del tumor primario con la excepción de un cuadro oclusivo o perforación. En estos casos se recomienda la quimioterapia basada en oxaliplatino como primera línea de tratamiento.
- En casos de enfermedad metastásica resecable, se puede efectuar un tratamiento quirúrgico del tumor primario y las metástasis en una o dos etapas. La indicación de la quimioterapia adyuvante la decidirá un comité multidisciplinario. Alrededor de un 40 % de los tumores resecados presentarán recidiva. A pesar de que no tenemos todavía resultados de un estudio que evalúe la quimioterapia adyuvante poscirugía (PRODIGE 33-BALLAD study; NCT 02502370) las recomendaciones se muestran en la figura 2.

Figura 7. Recomendaciones de la Guía francesa de tratamiento del adenocarcinoma del ID localizado después de una resección R0

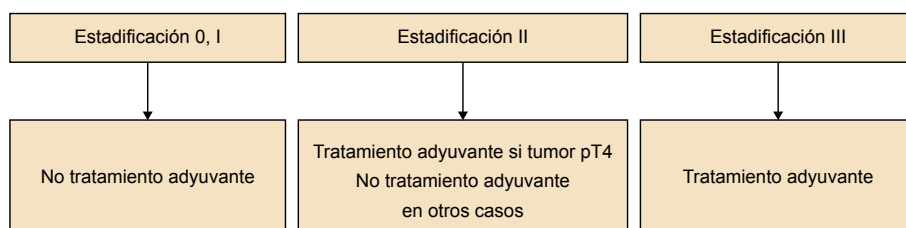


Tabla 3. Clasificación TNM de los AID (AJCC; 7.^a edición 2009) y estadio tumoral (UICC 2009)

Tumor primario (T)	
pTis	Carcinoma <i>in situ</i>
pT1	Tumor invade la mucosa y la submucosa
pT1a	Tumor invade la mucosa
pT1b	Tumor invade la submucosa
pT2	Tumor que invade la <i>muscularis propria</i> sin sobrepasarla
pT3	Tumor invade la subserosa o el tejido perivascular no cubierto por el peritoneo (mesenterio en caso yeyuno o íleon o retroperitoneo en caso de áreas duodenales con ausencia serosa), ≤ 2 cm

pT4	Tumor que perfora peritoneo visceral (T4a) o infiltra órganos (T4b) o estructuras (otras asas intestinales, mesenterio, retroperitoneo \geq 2 cm, pared abdominal por medio serosa y, en el caso del duodeno, solo invasión del páncreas)
-----	---

Ganglios linfáticos regionales

pN0	No ganglios linfáticos
pN1	1-3 ganglios linfáticos afectados
pN2	\geq 4 ganglios linfáticos afectados

Metástasis a distancia

pMo	No metástasis a distancia
pM1	Metástasis a distancia

Estadio tumoral

Estadio UICC	TNM		
Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio I	T1, T2	N0	M0
Estadio IIA	T3	N0	M0
Estadio IIB	T4	N0	M0
Estadio IIIA	T1, T2	N1	M0
Estadio IIIB	T3, T4	N1	M0
Estadio IIIC	Cualquier T	N2	M0
Estadio IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

La localización más frecuente de los AID es en el duodeno. A pesar de que la mayoría son esporádicos, hay condiciones predisponentes como por ejemplo la enfermedad de Crohn o los síndromes hereditarios.

3.3. Tumores mesenquimales malignos

3.3.1. Sarcomas

Los tumores malignos mesenquimales representan un 10 % de los tumores del ID y la localización más común es en el yeyuno, en el íleon y en el divertículo de Meckel. Los más comunes de estos tumores, representan entre el 83 % y el 86 %, son los GIST.

3.3.2. GIST

Representan el 0,1-3 % de los tumores malignos GI. Los GIST se localizan frecuentemente en el estómago (56 %), seguido de la **localización en el ID (32 %)**, colon y recto (6 %) y esófago (< 1 %). El hígado y el peritoneo es el lugar metastásico más frecuente de este tipo de tumor y está presente en un 4 % de los casos en el momento del diagnóstico.

Las células intersticiales de Cajal, implicadas en la regulación peristáltica del intestino, se consideran las precursoras de los GIST. Característicamente, **la mayoría de los GIST (>95 %) presentan una tinción proteica positiva para el receptor de tirosina quinasa KIT (CD117)**. Aproximadamente un 80-90 % de los GIST son portadores de una mutación en el gen c-KIT (80 %) o en el gen del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas alfa (*platelet-derived growth factor receptor alpha*, PDGFRA), que codifica para el receptor de tirosina quinasa tipo III. Hay que destacar que el DOG-1 (*discovered on GIST-1*) y el PKHC-theta (*protein quinasa C tetha*) son dos marcadores inmunohistoquímicos positivos del GIST, independientemente del estado mutacional de KIT/PDGFRA. La tinción inmunohistoquímica permite diferenciar los GIST de otros tumores subepiteliales del tracto GI (tabla 4). Un 12-15 % de los GIST no presentan mutaciones detectables en KIT o PDGFRA, y se denominan *wild-type* GIST. Son mayoritariamente pediátricos (90 %), resistentes al imatinib, y se aconsejan tratamientos de segunda línea. Finalmente, un 5 % de los GIST no expresan CD117 a pesar de que un 30-50 % tienen mutaciones KIT o PDGFRA.

Tabla 4. Esquema inmunohistoquímico para el diagnóstico diferencial de los tumores mesenquimales

Tipo	CD117	DOG-1	PKC-thetha	CD34	SMA	Proteína S100	Desmina
GIST	+ (>95 %)	+ (97 %)	+ (72 %)	+ (60-70 %)	+/- (30-40 %)	- (5 %)	Muy raro
Leiomioma	-	-	-	+ (10-15 %)	+	-	+
Leiomiomasarcoma	-	-	+ (10 %)	-	+	-	+
Schwannoma	-	-	+ (10 %)	-	-	+	-

Pronóstico

Clásicamente se había establecido un valor pronóstico de acuerdo con la medida tumoral, el índice mitótico y la localización. Sin embargo, recientemente se ha añadido como factor independiente de mal pronóstico la ruptura tumoral (tabla 5).

Tabla 5. Estratificación del riesgo por GIST resecaos

Riesgo	Medida (cm)	Índice mitótico (por 50 campos gran aumento)	Localización
Muy bajo	≤ 2	≤ 5	Cualquiera
Bajo	2-5	≤ 5	Cualquiera
Intermedio	≤ 5	6-10	Gástrica
	5-10	≤ 5	Gástrica
Alto	Cualquiera	Cualquiera	Ruptura tumoral
	>10	Cualquiera	Cualquiera
	Cualquiera	>10	Cualquiera
	>5	>5	Cualquiera
	≤ 5	>5	No gástrica
	5-10	≤ 5	No gástrica

Otros factores pronósticos negativos son la presencia de mutaciones del exón 9 de KIT y la delección que afecta al aminoácido W557 o K558 del exón 11. La presencia de mutaciones puntuales o inserciones en el exón 11 parece conferir un buen pronóstico.

Tratamiento

Enfermedad no avanzada o resecaable

Todos los GIST mayores o iguales a 2 cm o de cualquier medida sintomáticos o que presenten crecimiento se tienen que reseca quirúrgicamente. La afectación nodal en los GIST es rara y, por lo tanto, la disección rutinaria de los ganglios linfáticos no está indicada, a excepción de la presencia de ganglios aumentados de tamaño. El manejo de los GIST menores de 2 cm es controvertida. Sin embargo, la cirugía también se tiene que considerar una opción ante la carencia de conocimiento de su crecimiento potencial y capacidad metastásica.

A pesar de la resección completa con márgenes negativos y sin ruptura tumoral, los GIST todavía presentan un potencial maligno y pueden recidivar o metastatizar, de ahí la importancia de la estratificación pronóstica de estos tumores (tabla 5). A pesar de que no hay un consenso claro, se recomienda el tratamiento adyuvante en GIST de alto riesgo durante al menos 3 años.

Enfermedad localmente avanzada

En tumores grandes o irresecables o de localización no accesible para una resección adecuada, el uso de la terapia neoadyuvante está indicada para intentar su rescate quirúrgico posterior.

Enfermedad avanzada o recurrencia tumoral

A pesar de que la cirugía es el tratamiento de elección, hasta un 50 % de los tumores recidivarán. Los GIST se caracterizan por su resistencia a la quimioterapia convencional, pero la aparición, en 2002, del inhibidor de la tirosina quinasa imatinib revolucionó el tratamiento adyuvante y neoadyuvante de este tumor.

El análisis mutacional está adquiriendo cada vez más importancia en el manejo de estos tumores y se tendría que efectuar cuando la terapia adyuvante o neoadyuvante muestra posibles mutaciones con tendencia a la resistencia a las terapias con imatinib (tabla 6).

Tabla 6. Elección del inhibidor de tirosina quinasa (TKI) de acuerdo con los genes mutados

Gen	Mutación	TKI. Dosis
KIT	Exón 11	Imatinib 400 mg
	Exón 13	
	Exón 17	
	Exón 9	Imatinib 800 mg
PDGFRA	Exón 18. Mutación D842V	Sunitinib 50 mg/d
		Regorafenib 160 mg/d
	Exón 12	Imatinib 400 mg
	Exón 14	
	Exón 18. No mutación D842V	
Wild-type		Sunitinib 50 mg/d
		Regorafenib 160 mg/d

3.4. Linfoma primario gastrointestinal (LPGI)

El tracto GI es el lugar más común de afectación extranodal de los linfomas (5-20 %). Representan el 1-4 % de los tumores malignos GI. Los LPGI mayoritariamente son linfomas no Hodgkin (LNH) originados en el tejido linfoide asociado a la mucosa (*mucosa associated lymphoid tissue*, MALT). La edad de presentación es entre los 50-70 años y la localización más frecuente es la gástrica seguida del ID y del colon. **Los LPGI son mayoritariamente linfomas de células B (90 %) y el 10 % restante es de células T.**

Para definir un LPGI se utilizan los criterios de Dawson:

- 1) Ausencia de linfadenopatías periféricas en el momento del diagnóstico.
- 2) Ausencia de adenopatías mediastínicas de tamaño grande.
- 3) Recuento leucocitario total y fórmula normal.
- 4) Predominio de la afectación luminal con la presencia de ganglios linfáticos que afectan a la vecindad tumoral.
- 5) No afectación linfomatosa del bazo y el hígado.

La clasificación y el estadio clínico de los LPGI se muestran en las tablas 7 y 8, respectivamente.

Tabla 7. Clasificación histopatológica de los LPGI, según la WHO 2016

Linfomas B
<ul style="list-style-type: none"> • Linfoma MALT de zona marginal extranodal: MALT incluyendo enfermedad cadenas alfa (<i>alpha chain disease</i>, ACD) • Linfoma difuso de células B • Linfoma de células manto • Linfoma de Burkitt • Linfoma folicular
Linfomas T
<ul style="list-style-type: none"> • Asociado o no con enteropatía intestinal (con o sin atrofia vellositaria)

Tabla 8. Estadificación de los linfomas no hodgkinianos digestivos

Estadio I
Tumor limitado al tubo digestivo (afectación única o lesiones contiguas)
Estadio II
Tumor con extensión intraabdominal a ganglios
<ul style="list-style-type: none"> • II1: ganglios locales, paragástricos o paraintestinales • II2: ganglios a distancia (mesentéricos, paraaórticos, paracavales, pélvicos o inguinales)
Estadio IIIE
Penetración serosa con afectación por contigüidad órganos y tejidos adyacentes

Estadio IV

Afectación intestinal difusa o existencia de afectación supradiafragmática o medular

Linfomas de células B

- Linfoma difuso de células B intestinal. Es el más frecuente y requiere tratamiento con rituximab. La indicación quirúrgica es la presencia de complicaciones.
- Linfoma de células del manto. Es el tipo histológico más frecuente de poliposis linfomatosa intestinal. A menudo multifocales con afectación difusa del tracto GI. Localización en ganglios linfáticos, médula ósea y sangre frecuente. Puede ser quimiorresistente y de pronóstico poco favorable.
- Linfoma MALT de zona marginal extranodal. Muy raros y sin consenso en su tratamiento. En formas localizadas, la abstención terapéutica está justificada. En los otros casos, el tratamiento inicial es rituximab y un agente alquilante.
- Linfoma de Burkitt. Afecta primordialmente a niños y adultos jóvenes y se asocia al virus de Epstein-Barr (VEB) y al VIH/sida.
- Linfoma folicular. Prevalencia más elevada de lo que previamente se consideraba.
- Enfermedad inmunoproliferativa del ID (enfermedad de cadenas pesadas alfa). Es una proliferación de células linfoides B que afecta de manera primaria y fundamental al sistema secretor IgA, con secreción de moléculas IgA anormales con ausencia de cadenas ligeras. Afecta frecuentemente a jóvenes del área mediterránea y del Próximo Oriente. Un estudio reciente ha remarcado el papel patogénico del *Campylobacter jejuni* en la proliferación tumoral. La enfermedad progresa desde un estadio plasmocítico de grado bajo (estadificación A) hasta un estadio inmunoblástico con un grado alto de malignidad (estadificación C). La estrategia terapéutica depende de la edad y del estado nutricional, que se puede ver afectado en cualquier estadio por el mismo tumor o por un síndrome malabsortivo. El tratamiento en estadificaciones iniciales es la antibioterapia (macrólidos o tetraciclinas) con antiparásitos. Sin embargo, dado el elevado riesgo de progresión, hay que iniciar el tratamiento con quimioterapia precozmente ante la no respuesta al tratamiento antibiótico.

Linfomas de células T

Representan menos del 1 % de los linfomas no Hodgkin. Se pueden dividir en:

- Linfoma extranodal NK/células T (ENKTL, *extranodal NK/T-cell lymphoma*). Asociado a la infección de virus de Epstein-Barr.
- Linfoma T asociado a enteropatía (EATL, *enteropathy-associated T cell lymphoma*).

Linfoma T asociado a enteropatía (EATL)

La complicación linfomatosa en la enfermedad celiaca es rara (<3/100.000 individuos/año), pero muy grave. Se han descrito dos tipos de celiaquía refractaria:

- Esprue refractario tipo I no clonal (RS I).
- Esprue refractario tipo II clonal (RS II). Considerado un linfoma de grado bajo de malignidad. Progres a linfoma de células T con grado alto de malignidad en un 30-50 % de los casos con un pronóstico malo de sobrevivir inferior al 45 % a los 5 años. El pronóstico malo del RS II se debe a la respuesta pobre y temporal de los fármacos empleados, corticoides e inmunosupresores. Se están evaluando nuevas opciones terapéuticas como, por ejemplo, agentes anti-IL-15 o quimioterapia clásica.

4. Tumores benignos del ID

La frecuencia de tumores benignos del ID se incrementa desde el duodeno hasta el íleon terminal. Su tratamiento dependerá del tamaño y de las manifestaciones clínicas asociadas con hemorragias, obstrucción, etc.

Los más frecuentes son:

1) Adenomas. Hay tres tipos principalmente tubulares, vellosos y adenomas de glándulas de Brunner. La presencia de adenomas colónicos concomitantes a adenomas vellosos del ID y papila son frecuentes, por lo cual se aconseja efectuar una colonoscopia. La mayoría de los adenomas son resecados endoscópica o quirúrgicamente.

2) Leiomiomas lipomas. Es el segundo tumor más frecuente del ID

Bibliografía

Aparicio, T., Zaanan, A., Mary, F., et al. (2016, septiembre). *Small Bowel Adenocarcinoma. Gastroenterol Clin North Am.*, 45(3), 447-457.

Locher, C., Batumona, B., Afchain, P., et al. (2008, diciembre). Small bowel adenocarcinoma: French intergroup clinical practice guidelines for diagnosis, treatments and follow-up. *Dig Liver*, 50(1), 15-19.

Matysiak-Budnik, T., Fabiani, B., Hennequin, C., et al. (2018). Gastrointestinal lymphomas: French Intergroup clinical practice recommendations for diagnosis, treatment and follow-up (SNFGE, FICD, GERCOR, UNICANCER, SFCO, SFED, SFRO, SFH). *Dig Liver Dis.*, 50, 124-131.

Morgan, J., Raut, C. P., Duensing, A., et al. Epidemiology, classification, clinical presentation, prognostic features, and diagnostic work-up of gastrointestinal stromal tumors (GIST). <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-classification-clinical-presentation-prognostic-features-and-diagnostic-work-up-of-gastrointestinal-stromal-tumors-gist?search=GIST&source=search_result&selectedTitle=1~70&usage_type=default&display_rank=1>

Overman, M. J., Kunitake, H. Epidemiology, clinical features, and types of small bowel neoplasms. <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-clinical-features-and-types-of-small-bowel-neoplasms?topicRef=2509&source=see_link>

Pusceddu, S., Femia, D., Lo Russo, G., et al. (2016). Update on Medical treatment of small intestinal neuroendocrine tumors. *Expert Rev Anticancer Ther*, 16, 969-976.

Sanchez-Hidalgo, J. M., Duran-Martinez, M., Molero-Payan, R., et al. (2018). Gastrointestinal stromal tumours: A multidisciplinary challenge. *World J Gastroenterol*, 24, 1925-1941.

Singh, S., Asa, S.L., Dey, C., et al. (2016). Diagnosis and management of gastrointestinal neuroendocrine tumors: An evidence-based Canadian consensus. *Cancer Treat Rev*, 47, 32-45.

Strosberg, J. R., Halfdanarson, T. R., Bellizzi, A. M., et al. (2017). The North American Neuroendocrine Tumor Society Consensus Guidelines for Surveillance and Medical Management of Midgut Neuroendocrine Tumours. *Pancreas*, 46, 707-714.

