

Tumores del estroma gastrointestinal del duodeno: revisión de la literatura científica actual con énfasis en el tratamiento

MARCELO A. BELTRÁN^{1,2}, CATALINA VALENZUELA¹, RAMÓN DÍAZ¹, YAMILE HAITO¹, CRISTÓBAL LARRAÍN^{1,2}

Palabras clave: tumores del estroma gastrointestinal; duodeno; cirugía; terapia neoadyuvante.

Resumen

La localización en el duodeno es la más compleja para el tratamiento de los tumores del estroma gastrointestinal (Gastrointestinal Stromal Tumors, GIST). Los GIST duodenales son relativamente infrecuentes, con una prevalencia de 5 % a 7 % de todos los tratados quirúrgicamente. La mayoría de las publicaciones sobre GIST duodenales son reportes de caso o series de casos. Consecuentemente, las manifestaciones clínicas, el diagnóstico radiológico, el tratamiento quirúrgico y los factores pronósticos, constituyen materia de controversia.

En el presente artículo se revisa, principalmente, el tratamiento quirúrgico de los GIST duodenales, tratando de establecer las opciones quirúrgicas de acuerdo con su localización. La mayoría de los artículos sobre GIST duodenales mencionan que, a diferencia de otros tumores localizados en el aparato gastrointestinal, el

procedimiento óptimo para el tratamiento del GIST duodenal no se encuentra bien caracterizado en la literatura científica. Sin embargo, la revisión de las publicaciones sobre el tema demuestra que el abordaje quirúrgico descrito por diferentes autores es bastante estándar. Todos toman en cuenta la localización del GIST en el duodeno y sus relaciones anatómicas, para decidir entre la resección local o la pancreatoduodenectomía. Utilizando este conocimiento de sentido común, se proponen opciones quirúrgicas para GIST duodenales basadas en su localización en el duodeno.

Introducción

Los tumores del estroma gastrointestinal (*Gastrointestinal Stromal Tumors, GIST*) se definen como tumores mesenquimales de células fusiformes, epiteloideas y ocasionalmente pleomorfas, que se originan en el sistema gastrointestinal, expresan la proteína KIT (c-kit), reaccionan positivamente a la tinción inmunohistoquímica con CD117 y son portadores de una mutación en un gen que codifica el receptor de tipo III de la tirosina-cinasa ¹.

Los GIST se conocen como tales desde 1983 ². En 1998 se definió el papel de la c-kit en la patogenia del GIST ³. En el 2001, Joensuu publicó un artículo seminal sobre la actividad del mesilato de imatinib en los GIST ⁴. El manejo actual incluye la cirugía para tumores localizados y la combinación de imatinib y cirugía para tumores recurrentes o metastásicos.

¹ Servicio de Cirugía, Hospital de La Serena, IV Región, La Serena, Chile

² Facultad de Medicina, Departamento de Clínicas, Universidad Católica del Norte, La Serena, Chile

Fecha de recibido: 10 de diciembre de 2013
Fecha de aprobación: 4 de marzo de 2014

Citar como: Beltrán MA. Tumores del estroma gastrointestinal del duodeno: revisión de la literatura científica actual con énfasis en el tratamiento. Rev Colomb Cir. 2014;29: 140-154.

Los estudios de imágenes recomendados son la tomografía computadorizada (TC), la resonancia magnética (RM) y la tomografía por emisión de positrones (PET) ^{5,6}. Actualmente, el estudio radiológico de elección en la evaluación de los pacientes con sospecha de GIST es la TC ⁵.

La incidencia general de los GIST varía entre 10 y 20 casos por millón de personas por año ⁵⁻¹¹. Constituyen el tumor mesenquimal más común del sistema gastrointestinal y corresponden del 1 al 2 % de todas las neoplasias gastrointestinales ¹⁻⁷. Se desarrollan a lo largo de todo el tubo digestivo; son más frecuentes en el estómago (50 a 70 %), seguidos del yeyuno e íleon (20 a 30 %), colon, recto y apéndice (0,5 a 10 %) y esófago (1 %) ¹⁻¹⁰. Se han descrito casos de GIST extragastrointestinales localizados en páncreas, vesícula biliar, mesenterio, epiplón mayor y menor, y retroperitoneo (1,5 a 5 %) ^{7,8}.

Los GIST duodenales son relativamente infrecuentes (prevalencia de 5 a 7 %), sin embargo, representan 30 % de todos los tumores duodenales primarios ⁷. La mayoría de las publicaciones sobre GIST duodenales son reportes de casos o series de casos ⁷⁻²². Consecuentemente, las manifestaciones clínicas, el estudio y el tratamiento constituyen materia de controversia.

En el presente artículo se revisa principalmente el tratamiento quirúrgico de los GIST duodenales, tratando de establecer opciones quirúrgicas basadas en las publicaciones actuales y de acuerdo con la localización del tumor en el duodeno.

Biología

Los GIST se originan en las células intersticiales de Cajal que forman una malla celular alrededor del plexo mioentérico y la *muscularis propria* de la pared gastrointestinal ¹⁻⁸. La mayoría se componen de células fusiformes (70 %), otros presentan predominantemente células epiteloideas (20 %) y el restante 10 % consiste en una mezcla de células fusiformes y epiteloideas ^{8,9}. La morfología celular varía según el sitio de origen y la mutación de los genes de la proteína KIT y del factor de crecimiento plaquetario alfa (PDGFR α) ¹⁰⁻¹². En 10 % no se encuentran mutaciones de la KIT ¹⁰. Aproximadamente, 86 a 95 % reaccionan al CD117; entre 70 y 81 %, a CD34; de 35 a 70 %, a la actina de músculo liso; entre 10 y 38 %, a S-100 y, 5 % a desmina ¹⁻⁹.

Un gen recientemente caracterizado que codifica la proteína DOG1 reacciona positivamente con el anticuerpo anti-DOG1 y permite identificar GIST con mutaciones de la KIT o del PDGFR- α ¹⁰. En 95 % es posible encontrar mutaciones de la KIT o del PDGFR α ^{10,11}. La proteína KIT codificada por el gen *c-kit* es una glucoproteína de la membrana celular de la subclase III de la familia de receptores de las tirosino-cinasa, estructuralmente similar al PDGFR α ^{9,10}. La función de la KIT es crítica para el desarrollo de las células intersticiales de Cajal, células progenitoras hematopoyéticas, mastocitos y células germinativas.

La mutación de la KIT es un evento temprano en el desarrollo de los GIST, siendo la mutación del exón 11 la más común (92 %) ¹⁰. Las mutaciones del exón 9 son más frecuentes en el intestino delgado (95 %) y se encuentran en 10 a 18 % de todos los GIST ⁹. La mayoría de los GIST duodenales tienen mutaciones del exón 11 (40 a 70 %), otras mutaciones encontradas están localizadas en el exón 9 (13 a 31 %) y en el exón 13 (11 %); en 10 a 15 % no se encuentran mutaciones. La importancia de las mutaciones de la KIT es su implicación en el pronóstico; las mutaciones del exón 11 se encuentran frecuentemente en GIST con elevado riesgo de transformación maligna, las mutaciones del exón 9 se presentan habitualmente en GIST malignos ⁹ (tabla 1).

Presentación clínica

Los GIST se manifiestan clínicamente alrededor de los 60 años de edad y son más frecuentes en pacientes de sexo masculino (68 a 80 %) ⁷⁻²¹. La localización duodenal no es común, con una prevalencia de 5 % ^{7,18}. En series de casos de GIST localizados específicamente en el duodeno, la incidencia varía entre 6 y 29 % ^{16,17,19}.

Debido a la ausencia de manifestaciones clínicas tempranas, los GIST duodenales se presentan cuando han alcanzado un tamaño que produce síntomas relacionados con el efecto de masa o con hemorragia digestiva ¹³⁻²¹. Con mayor frecuencia son asintomáticos y se descubren incidentalmente durante el estudio endoscópico o radiológico por otras condiciones patológicas ¹³⁻²⁴.

Los GIST duodenales se originan con mayor frecuencia en la segunda porción del duodeno, seguidos en orden por la tercera, la cuarta y la primera porciones ⁷⁻²⁰ (tabla 2). Los síntomas más comunes son la hemorragia digestiva y el dolor abdominal ¹⁷⁻²⁰. Aun así, muchos

TABLA 1.
*Características moleculares y clasificación genética*¹⁹*

Tipo de GIST	Características
Esporádico	
Mutación KIT	
Exón 11	La mejor respuesta a imatinib
Exón 9	Respuesta intermedia a imatinib
Exón 13	Sensible <i>in vitro</i> , respuestas clínicas observadas
Exón 17	Sensible <i>in vitro</i> , respuestas clínicas observadas
Mutación PDGFR-α	
Exón 12	Sensible <i>in vitro</i> , respuestas clínicas observadas
Exón 18	D842V mala respuesta, otras mutaciones son sensibles
Salvaje	
GIST familiar	
KIT exón 11	Pigmentación de la piel, urticaria, mastocitosis
KIT exón 13	
KIT exón 17	Sin pigmentación de la piel ni mastocitosis
GIST con paraganglioma	Sin pigmentación de la piel ni mastocitosis Frecuentes síntomas endocrinos
GIST pediátrico	
Esporádico	Infrecuentes mutaciones de la KIT
Triada de Carney	GIST gástrico, condroma pulmonar y paraganglioma. No se han identificado mutaciones de la KIT.
GIST asociado a NF-1	No se han identificado mutaciones de la KIT.

NF-1: neurofibromatosis de tipo 1

* Según Corless CL, et al.

GIST son asintomáticos (tabla 3). La mayoría de los GIST duodenales presentan hemorragia digestiva alta, macroscópica u oculta^{19,21}. La hemorragia se debe a la ulceración de tumores de crecimiento endoluminal^{18,19}. El dolor abdominal se presenta con mayor frecuencia en GIST grandes de crecimiento exofítico y se debe al efecto de masa y a la compresión de los órganos adyacentes¹⁹. De acuerdo con los criterios de riesgo de progresión para GIST^{23,24} (tabla 4), los duodenales se presentan con muy bajo riesgo en 8 % de los casos, con bajo riesgo en 31 % y con alto riesgo en 69 % de todos los pacientes^{21,24}. En el momento de su presentación clínica, la mayoría de los GIST duodenales (89 %) son tumores solitarios¹⁹.

TABLA 2.
Localización en el duodeno^{7-20,47-51}

Porción duodenal	Frecuencia (%)
Primera	5 a 25
Segunda	33 a 64
Tercera	22 a 42
Cuarta	8 a 21

TABLA 3.
Presentación clínica de los GIST duodenales^{7-20,47-50}

Características	Frecuencia (%)
Asintomático/hallazgo incidental	9 a 33
Hemorragia/anemia	22 a 100
Dolor abdominal	16 a 45
Masa abdominal palpable	4 a 18
Pérdida de peso	2 a 14
Ictericia	9 a 11
Anorexia	1 a 9
Obstrucción intestinal	1 a 3

TABLA 4.
Pronóstico de GIST primarios, tabla modificada por Joensuu^{22,23}

Riesgo	Tamaño (cm)	Recuento de las mitosis (por 50 CMA)	Localización del tumor
Muy bajo riesgo	<2	<5	Cualquiera
Bajo riesgo	2 a 5	<5	Cualquiera
Riesgo intermedio	<5	6 a 10	Gástrico
	5 a 10	<5	Gástrico
Alto riesgo	Cualquiera	Cualquiera	Ruptura del tumor
	>10	>10	Cualquiera
	Cualquiera	>5	Cualquiera
	>5	>5	Cualquiera
	>5	>5	No gástrico
	>5	>5	No gástrico
	5 a 10		

CMA: campos de mayor aumento

GIST duodenales en pacientes con neurofibromatosis de tipo I

La mayoría de los GIST se presentan en forma esporádica. En 5 % de los casos se presentan en el contexto de un síndrome familiar, siendo la neurofibromatosis de

tipo 1 el más común²¹; además, se describen en la tríada de Carney y en el síndrome de Carney-Stratakis^{9,10,21,25,26}.

La neurofibromatosis de tipo 1 es una de las alteraciones genéticas más comunes, con una frecuencia de 1:2.500 a 1:5.000 nacimientos²⁵⁻²⁸. Se hereda en un patrón autosómico dominante con penetración variable; la anomalía genética se localiza en el brazo largo del cromosoma 17 (17q11.2); este gen codifica la neurofibromina, que es una proteína citoplásmica que controla la proliferación celular, inactivando las vías del ras p21 y de la cinasa MAP²⁷. El tipo de GIST que se desarrolla en la neurofibromatosis de tipo 1 resulta de la inactivación genética de la neurofibromina, que produce hiperactivación de la cascada del ras 21 y de la cinasa MAP¹⁰.

En el GIST familiar se observa hiperplasia notoria de las células intersticiales de Cajal en el intestino delgado y el colon. Normalmente, las células de Cajal comprenden una o dos capas celulares; en los pacientes con GIST se observan 10 o 20 capas celulares¹⁰. Las complicaciones gastrointestinales de la neurofibromatosis de tipo 1 se encuentran extensamente descritas, pero la verdadera incidencia y repercusión clínica de los GIST no se conocen²⁸. Se ha estimado que entre 10 y 60 % de todos los pacientes con neurofibromatosis de tipo 1 desarrollan GIST, aunque solo 5 % o menos presentan sintomatología asociada²⁵.

Los GIST duodenales son infrecuentes en la neurofibromatosis de tipo 1²⁵. En estos pacientes, los GIST se localizan en el intestino delgado y con mayor frecuencia en el íleon²⁵⁻²⁸, son habitualmente múltiples, coexistiendo tumores benignos y malignos en el mismo grupo²⁴. Se presentan clínicamente con dolor abdominal, masa abdominal palpable, obstrucción intestinal, intususcepción, vólvulo, perforación o hemorragia digestiva²⁵⁻²⁸.

Diagnóstico

Endoscopia

Con la endoscopia convencional se visualizan la primera y la segunda porciones del duodeno. Los GIST se observan como tumores submucosos elevados, bien delimitados, ocasionalmente ulcerados y son fácilmente identificados en la primera y segunda porciones duodenales^{7,17,18,21,29}. Ocasionalmente, pequeños GIST ulcerados menores de dos cm se han confundido con la papila de Vater, sospe-

chando hemobilia¹⁸. La biopsia endoscópica raramente permite el diagnóstico correcto, mostrando inflamación crónica o mucosa duodenal normal. Algunos autores han reportado hasta 21 % de diagnóstico correcto de GIST con biopsias duodenales profundas⁷.

Tomografía computadorizada

El estudio radiológico con mayor disponibilidad en la actualidad para identificar y diagnosticar GIST, es la tomografía computadorizada (TC). Prácticamente todos los GIST duodenales son detectados con TC^{17,18,29}. Los GIST son tumores hipervasculares que en imágenes muestran un intenso contraste en la fase arterial¹⁵. La mayoría muestra un contraste homogéneo y aparecen como masas endofíticas o exofíticas bien definidas²⁹⁻³³. Los tumores pequeños se muestran como masas homogéneas bien delimitadas ovaladas o redondas contrastadas moderadamente^{29,31,33-36} (figura 1). Los GIST grandes pueden presentar ulceración de la mucosa, se observan bien contrastados, bien delimitados, lobulados y heterogéneos, pueden presentar necrosis central, cavitación, líquido y crecimiento endoluminal y extraluminal^{7,17,29,30,31,33,37} (figuras 2 y 3).

Los criterios tomográficos para la descripción y el registro de GIST fueron establecidos por Burkill, *et al.*^{31,32} (tabla 5). Los GIST evidentemente malignos presentan metástasis hepáticas o invasión local de los tejidos y órganos circundantes²⁹⁻³⁷.

El diagnóstico diferencial incluye otros tumores de tejidos blandos, como leiomioma, leiomioma, mesenteritis fibrosa, linfangioma mesentérico, neurofibromatosis plexiforme, páncreas ectópico y tumores malignos de la vaina nerviosa y de origen vascular³⁰⁻³².

Resonancia magnética

Las imágenes de la resonancia magnética (RM) son comparables a las de la TC¹⁷⁻³². En RM los GIST duodenales sólidos tiene una señal de intensidad baja en T1 y una señal de intensidad elevada en T2^{7,15,34}. La necrosis y la hemorragia dentro del tumor influyen la intensidad de las imágenes de la RM¹⁷.

Endosonografía

En la endosonografía, los GIST se observan en la cuarta capa de la pared³⁸⁻⁴². Este estudio no se encuentra ampliamente disponible, puede ser utilizado para localizar

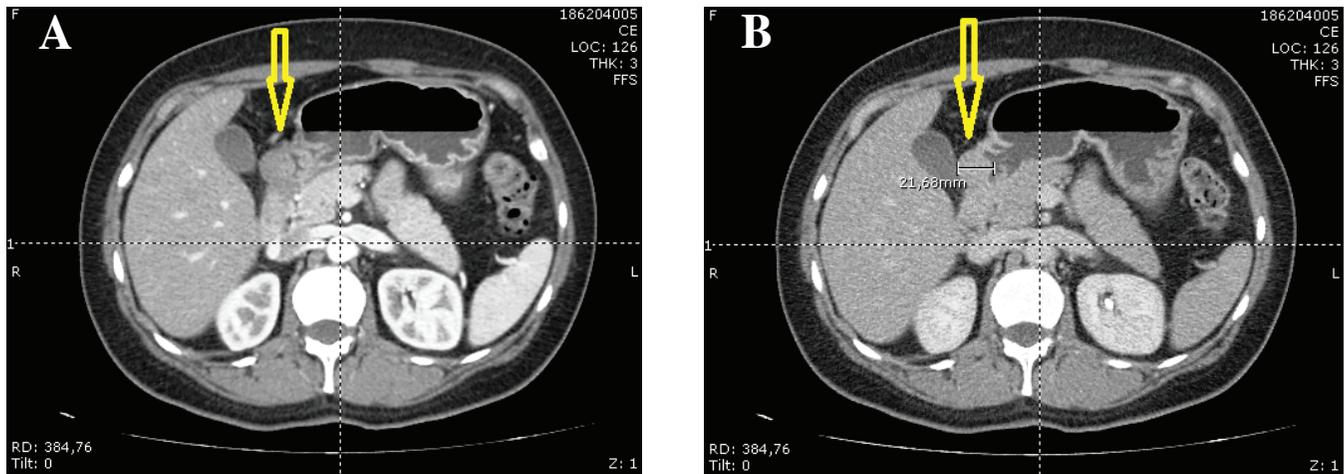


FIGURA 1. **A.** GIST de la primera porción del duodeno que se presentó en una mujer de 45 años de edad. El tumor se observa como una masa ovalada, bien delineada, endofítica, homogénea y moderadamente contrastada. **B.** El tumor medía 21 mm de diámetro y la paciente fue operada mediante gastrectomía distal laparoscópica que incluyó la primera porción del duodeno.

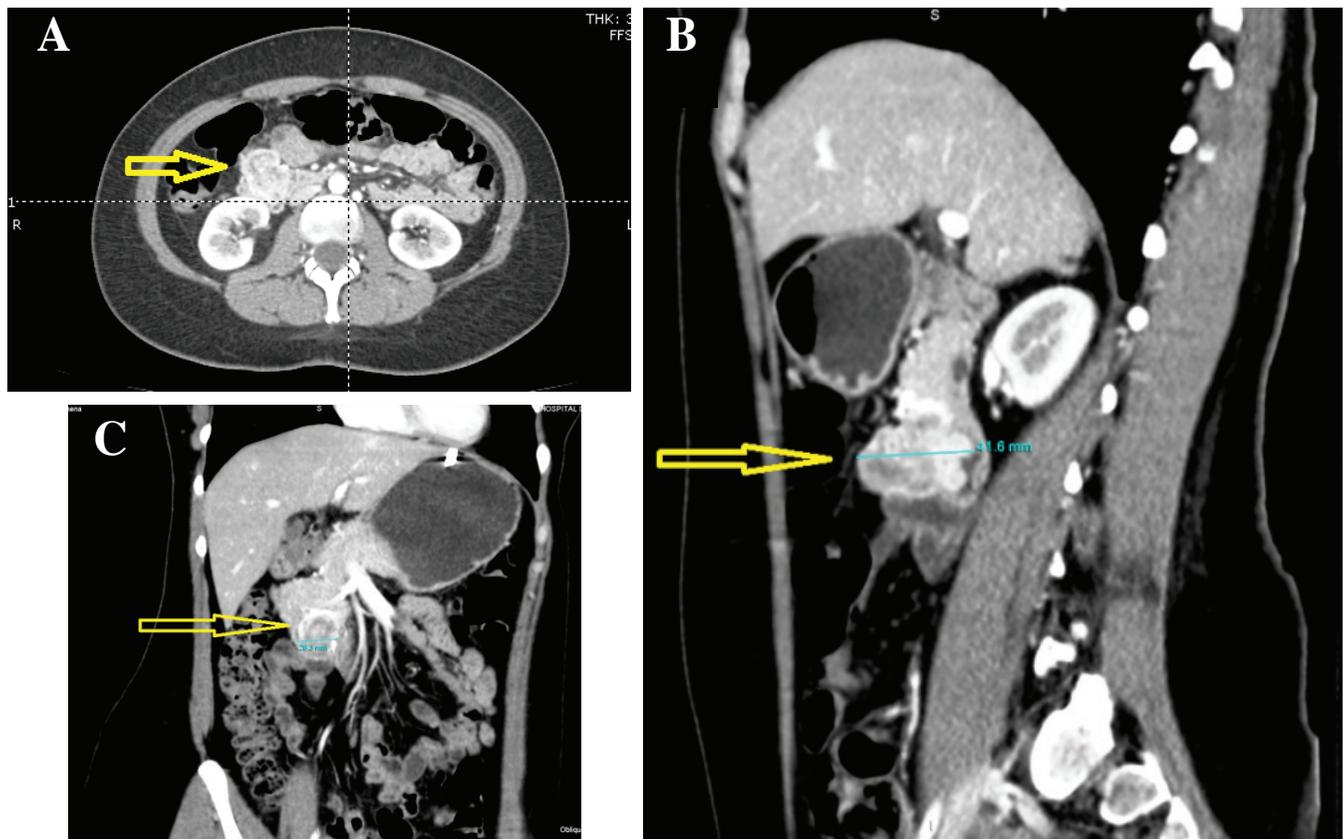


FIGURA 2. **A.** GIST duodenal de la segunda porción con contraste heterogéneo en la fase arterial, que se presentó en una paciente de 40 años de edad. En la vista transversal se observa el tumor bien definido en la pared medial de la segunda porción duodenal, infiltrando la cabeza del páncreas. La paciente fue tratada mediante pancreatoduodenectomía. **B.** Vista lateral que muestra el GIST duodenal que mide 4 cm en su dimensión lateral. **C.** Vista coronal que muestra el GIST duodenal que mide 3 cm en su dimensión frontal.

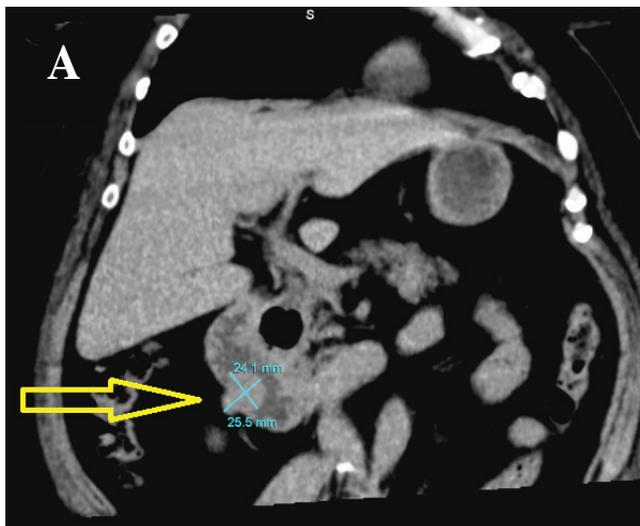


FIGURA 3. **A.** Vista coronal que muestra un GIST en la pared lateral de la tercera porción del duodeno que medía 3 cm de diámetro, con crecimiento endofítico y exofítico, en una paciente de 61 años de edad.
B. El tumor se observaba bien definido y contrastado. La paciente se trató mediante resección en cuña, la cual dejó un gran defecto en la pared duodenal, el que se reparó mediante duodeno-yeyunostomía en Y de Roux.

TABLA 5.
Criterios de Burkill para registro tomográfico de GIST 29

Características	Descripción
Margen tumoral bien definido	Contorno bien definido o lobulado sin proyecciones de la superficie
Margen tumoral invasivo	Cuando tejidos blandos con atenuación similar a la del tumor comprometen un órgano adyacente
Compromiso vascular	Presente cuando no se identifica un plano de grasa entre el tumor y la pared vascular o cuando existe más de 180° de contacto entre el tumor y la pared.
Presencia de líquido, gas o calcificaciones	Como referencias se toman la vesícula o la vejiga, el intestino y los huesos
Homogeneidad tumoral	Si el tumor es completamente uniforme y hay atenuación tumoral comparada con la del hígado
Evidencia de obstrucción intestinal, biliar o renal y presencia de ascitis	
Localización y número de las metástasis hepáticas	

con exactitud el tumor dentro de la pared duodenal y sus relaciones con estructuras adyacentes, principalmente con la papila de Vater y la cabeza del páncreas.

La endosonografía determina apropiadamente el origen del tumor en las capas de la pared intestinal y el tamaño del tumor, los márgenes tumorales y características tales como su consistencia sólida o quística³⁸⁻⁴⁰. Sin embargo, la endosonografía no puede discernir entre un GIST y algún otro tumor de la pared intestinal, como un leiomioma; por esta razón, se recomienda la biopsia por aspiración con aguja fina para el diagnóstico histológico de la lesión³⁸⁻⁴². No obstante, es difícil obtener suficiente muestra para un diagnóstico histológico apropiado hasta en 33 % de las muestras⁴⁰, por lo cual el diagnóstico por este método se consigue en 68 % de los casos, siendo sospechoso en 12 % y negativo en 20 %, en pacientes con GIST confirmado mediante biopsia del espécimen quirúrgico^{39,40}.

La biopsia con aguja *trucut* se ha utilizado asociada a endosonografía, logrando diagnosticar adecuadamente GIST en 79 % de los casos mediante histología y hasta en 97 % cuando se utiliza inmunohistoquímica, pero este método no puede utilizarse en GIST menores de 3 cm⁴⁰. Se han establecido algunos criterios endosonográficos que permiten la sospecha de un GIST maligno mediante este examen con especificidad de 80 % y sensibilidad de 77 %⁴⁰⁻⁴² (tabla 6).

TABLA 6.
*Criterios endosonográficos para la sospecha de
GIST malignos*⁴⁰⁻⁴²

Tamaño tumoral >3 cm
Aspecto heterogéneo
Áreas hiperecogénicas
Áreas hipoeecogénicas
Margen tumoral irregular
Margen tumoral lobulado
Calcificaciones en la pared e intratumorales
Aspecto quístico

Tratamiento neoadyuvante

El primer inhibidor exitoso de moléculas pequeñas fue el mesilato de imatinib, inicialmente desarrollado como inhibidor específico de PDGFR α ⁴³. Posteriormente, se descubrió que actuaba como un potente inhibidor de la KIT salvaje y varios tipos de KIT mutada que se encuentran en los GIST^{10,43,44}. Los GIST se desarrollan con frecuencia en adultos con mutaciones de la línea germinal de la KIT, y la mayoría de los pacientes que no tienen mutaciones de la KIT tienen mutaciones de PDGFR α ⁴³. Los GIST con mutaciones del exón 11 tienen la mejor respuesta clínica al imatinib; los pacientes sin mutaciones de la KIT o de PDGFR α no mejoran con imatinib^{43,44}.

El primer reporte del uso exitoso de imatinib en el tratamiento de un paciente con GIST avanzado, se publicó el año 2001⁴. Inmediatamente después se desarrollaron estudios clínicos⁴⁴, los que llevaron a la aprobación del imatinib por la *United States Food and Drug Administration* para tratamiento de GIST el año 2002¹⁰.

Las indicaciones de tratamiento neoadyuvante con imatinib son la reducción tumoral preoperatoria^{10,45} y los tumores metastásicos avanzados⁴⁴. En casos seleccionados de GIST localmente avanzado o marginalmente resecable, la estrategia de citorreducción con imatinib neoadyuvante se ha establecido como una práctica común⁴⁶⁻⁴⁸. El uso de imatinib neoadyuvante en la práctica rutinaria asociada a cirugía, tiene excelentes resultados a largo plazo como se ha demostrado en el estudio más importante de pacientes con GIST, en el cual 10 % tenían GIST duodenales⁴⁶.

Indicaciones para tratamiento neoadyuvante con imatinib

La resección completa de grandes GIST es algunas veces difícil debido a razones técnicas. En estos casos, el tratamiento neoadyuvante con imatinib está indicado^{19,45,46}. Los candidatos para imatinib preoperatorio son aquellos pacientes que se beneficiarían de la reducción del volumen tumoral antes de la operación; esta estrategia es especialmente atractiva en tumores con localizaciones complejas, como los GIST duodenales de la segunda y la tercera porción⁴⁶. Después de la reducción tumoral, es posible la resección exitosa hasta en 80 % de los casos^{45,46}.

En algunas series de GIST duodenales, el imatinib se ha utilizado en el preoperatorio con buenos resultados en pacientes con tumores grandes candidatos a pancreatoduodenectomía^{19,20}. En estos casos, además de la reducción tumoral, el imatinib reduce la fragilidad del GIST disminuyendo el riesgo de hemorragia y la posibilidad de rompimiento de la cápsula^{20,46}. En la tabla 7 se resumen las indicaciones para el tratamiento neoadyuvante con imatinib en GIST duodenales.

Dosis y manejo del tratamiento neoadyuvante con imatinib

La dosis recomendada de imatinib es de 400 mg diarios hasta alcanzar la reacción máxima, que se confirma con dos TC consecutivas que no muestren mayor regresión del tumor, o hasta que el cirujano considere posible una resección económica, según la situación que primero se presente^{45,46}. La duración óptima del tratamiento preoperatorio varía entre 4 y 12 meses para alcanzar la reacción máxima.

TABLA 7.
*Indicaciones de tratamiento neoadyuvante con
imatinib en pacientes con GIST duodenal*⁴⁴⁻⁴⁶

Tumores localmente avanzados en los que la cirugía indicada sería la pancreato-duodenectomía.
Tumores localizados de tal manera que impiden la resección con márgenes negativos en el órgano de origen.
Tumores localizados de tal manera que después de la reducción tumoral la cirugía local con mínima resección sería posible.

Cirugía

La resección quirúrgica completa constituye el único tratamiento curativo para los GIST ^{10,17,46,49-52}. El tratamiento quirúrgico óptimo incluye la resección del tumor con márgenes libres que puede incluir los órganos adyacentes ⁵¹. Los GIST no se diseminan por vía linfática y no presentan crecimiento submucoso; además, son tumores bien encapsulados que raramente invaden órganos vecinos, por lo que la resección local o la duodenectomía segmentaria se considera suficiente y se asocia a una prolongada supervivencia libre de enfermedad ^{10-21,50,51}.

A diferencia de los GIST localizados en otros lugares del tubo digestivo, el tratamiento quirúrgico óptimo para los duodenales no se encuentra bien caracterizado y está pobremente establecido en la literatura quirúrgica ^{17,19,21}.

La resección quirúrgica puede llevarse a cabo mediante varias opciones ^{17,49,50,53}. El abordaje debe estar dictado por la localización del tumor en el duodeno y por la

capacidad para lograr una resección R0 ^{19,50}. La cirugía local o conservadora consiste en la resección en cuña o la resección de un segmento duodenal y, aun cuando sea técnicamente posible, deben tenerse en cuenta la anatomía duodenal y su proximidad a estructuras cruciales como la papila de Vater, el páncreas, los vasos mesentéricos, el colédoco y el conducto pancreático ^{7,19,20,27,51}. Consecuentemente, la resección local muchas veces es difícil, especialmente en el segunda porción ^{16,19}. En la práctica clínica, hasta 86 % de los GIST duodenales han sido tratados mediante pancreatoduodenectomía ⁵¹. Las opciones quirúrgicas reportadas para estos tumores dependen de su localización y su tamaño ^{15-21,22,25,26,49-61} (tabla 8).

Primera porción del duodeno

Los tumores de la primera porción duodenal localizados hacia la pared medial que se encuentran en contacto íntimo con la cabeza del páncreas, deben ser tratados mediante pancreatoduodenectomía ^{16,19,20,25,27,49,50,52}.

TABLA 8.
Procedimientos quirúrgicos recomendados en la literatura de acuerdo con la localización del GIST en el duodeno ^{15-21,24,25,43,45-59}

Porción	Primera	Segunda	Tercera	Cuarta
Pared lateral				
GIST <3 cm	- Resección en cuña - Resección segmentaria más Billroth I/gastro-yeyunostomía en Y de Roux	- Resección en cuña más cierre primario /duodeno-yeyunostomía en Y de Roux	- Resección en cuña más cierre primario /duodeno-yeyunostomía en Y de Roux	- Resección en cuña - Resección segmentaria más duodeno-yeyunostomía primaria
GIST >3 cm	- Resección segmentaria / antrectomía más gastro-yeyunostomía en Y de Roux - Whipple	- Whipple	- Whipple - Resección segmentaria más duodeno-duodenostomía - Resección de la tercera y cuarta porción más duodeno-yeyunostomía	- Resección segmentaria más duodeno-yeyunostomía primaria
Pared medial				
GIST <3 cm	- Resección en cuña - Resección segmentaria más Billroth I/gastro-yeyunostomía en Y de Roux	- Whipple	- Whipple - Resección segmentaria más duodeno-duodenostomía - Resección de la tercera y cuarta porción más duodeno-yeyunostomía	- Resección segmentaria más duodeno-yeyunostomía primaria
GIST >3cm	- Whipple	- Whipple	- Whipple	- Whipple - Resección segmentaria más duodeno-yeyunostomía primaria

Los GIST localizados en la pared lateral, cuando son menores de 3 cm (figura 1), pueden tratarse mediante resección local en cuña y sutura primaria o resección segmentaria^{17,27,49,50,52,54} (figura 4).

Segunda porción del duodeno

La decisión de practicar una pancreatoduodenectomía en pacientes con GIST de la segunda porción duodenal, se encuentra influenciada por las relaciones del tumor con la cabeza del páncreas y con la papila de Vater. Los localizados en la pared medial del duodeno en contacto con la cabeza del páncreas o con la papila de Vater, deben ser sometidos a pancreatoduodenectomía^{16,19,20,26,27,45,49,55,57} (figura 2).

Los tumores localizados en la pared lateral de la segunda porción pueden tratarse mediante resección local en cuña con cierre primario o duodenectomía distal y reconstrucción mediante anastomosis entre el yeyuno y el duodeno restante o mediante anastomosis duodeno-yeyuno en Y de Roux^{15,19,26,50,52,56} (figura 5).

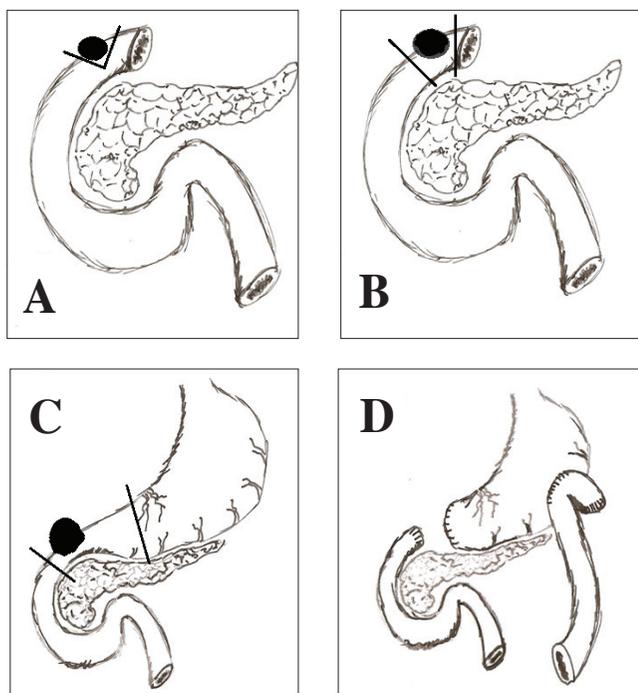


FIGURA 4. Procedimientos quirúrgicos para GIST de la primera porción duodenal

A. Resección en cuña con sutura primaria. **B.** Resección segmentaria con anastomosis primaria. **C.** GIST que requiere resección segmentaria extensa. **D.** Reconstrucción con anastomosis gastro-yeyunal en Y de Roux después de resección segmentaria ampliada al antro gástrico.

La indicación de resección en cuña o segmentaria será dictada por el tamaño del tumor y por la posibilidad de lograr una resección con márgenes libres de tumor⁵². Cuando la permeabilidad de la ampolla de Vater se encuentra en riesgo o cuando el margen de resección se encuentra muy cercano a esta estructura, se podría efectuar una papiloplastia para asegurar el flujo exocrino a través de la papila⁵⁸.

Tercera porción del duodeno

Los tumores pequeños o de mediano tamaño localizados en la pared medial o lateral de la tercera porción (figura 3), podrían tratarse mediante resección de la tercera y cuarta porción duodenal, y anastomosis termino-terminal o latero-terminal primaria con el yeyuno^{47,59,60} (figuras 6A y 6B). Cuando la resección en cuña deja un defecto muy grande en la pared del duodeno y el cierre primario no es posible, el defecto puede resolverse mediante duodeno-yeyunostomía en Y de Roux⁵² (figuras 6C y 6D). Cuando el tumor es muy grande y se encuentra en la pared medial en contacto o infiltrando el páncreas, el tratamiento mediante pancreatoduodenectomía es la mejor opción¹⁹. Los tumores localizados en la pared lateral de la tercera porción pueden someterse a resección local en cuña con cierre primario o anastomosis entre el duodeno y yeyuno en Y de Roux^{15,19,26,52}.

Cuarta porción del duodeno

Los GIST localizados en la cuarta porción pueden researse localmente y el tránsito intestinal se puede restaurar mediante anastomosis primaria término-terminal o látero-terminal entre la tercera porción duodenal y el

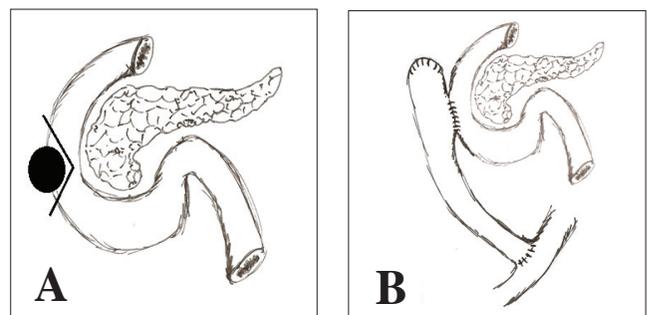


FIGURA 5. Procedimientos quirúrgicos para GIST de la segunda porción duodenal

A. Resección en cuña. **B.** Reconstrucción de una resección en cuña amplia de la segunda porción del duodeno mediante duodeno-yeyuno anastomosis

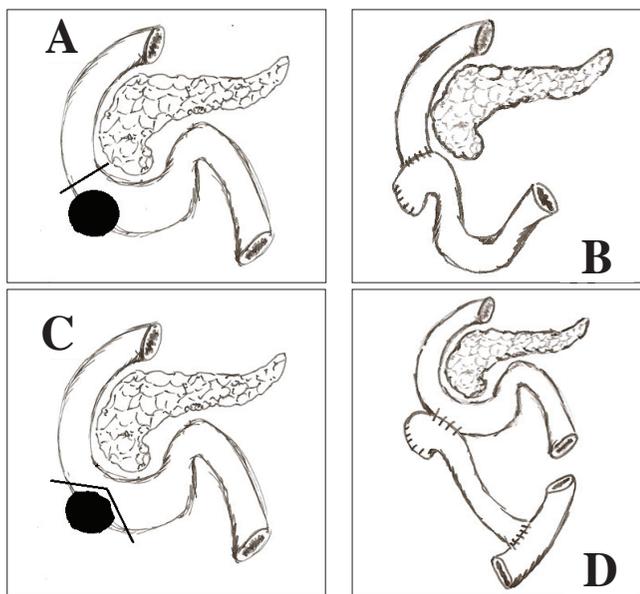


FIGURA 6. Procedimientos quirúrgicos para GIST de la tercera porción duodenal

A. Duodenectomía distal que incluye la tercera y cuarta porción del duodeno. **B.** Reconstrucción de la duodenectomía distal mediante una duodeno-yeyunostomía término-terminal. **C.** Resección en cuña de la tercera porción del duodeno. **D.** Reconstrucción de la resección mediante una duodeno-yeyuno anastomosis en Y de Roux.

yeyuno^{17,25,52} (figura 7). Los tumores pequeños pueden tratarse mediante resección en cuña⁶¹.

Cirugía laparoscópica

El abordaje laparoscópico se ha establecido indiscutiblemente para la mayoría de los GIST gástricos y está incluido dentro de los algoritmos formalmente propuestos para el tratamiento de estos tumores⁶².

Respecto a los duodenales, la cirugía laparoscópica no se encuentra incluida en ningún algoritmo y solo algunas experiencias anecdóticas se han publicado, incluyendo dos de la primera porción duodenal tratados mediante resección en cuña y cierre primario¹⁷. En la experiencia de nuestra institución, en una ocasión se practicó resección laparoscópica de un GIST duodenal de la primera porción mediante antrectomía, incluyendo la primera porción duodenal y el antro gástrico, y reconstruyendo el tránsito intestinal mediante gastro-yeyunostomía en Y de Roux (figura 8).

En GIST duodenales pequeños, sin importar la porción duodenal donde se encuentren, se han reportado

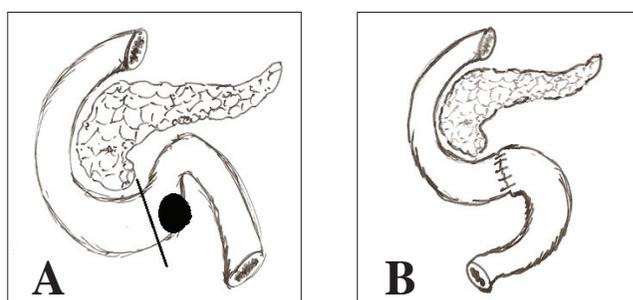


FIGURA 7. Procedimientos quirúrgicos para GIST de la cuarta porción duodenal

A. Duodenectomía distal que incluye la cuarta porción del duodeno. **B.** Reconstrucción mediante duodeno-yeyunostomía primaria

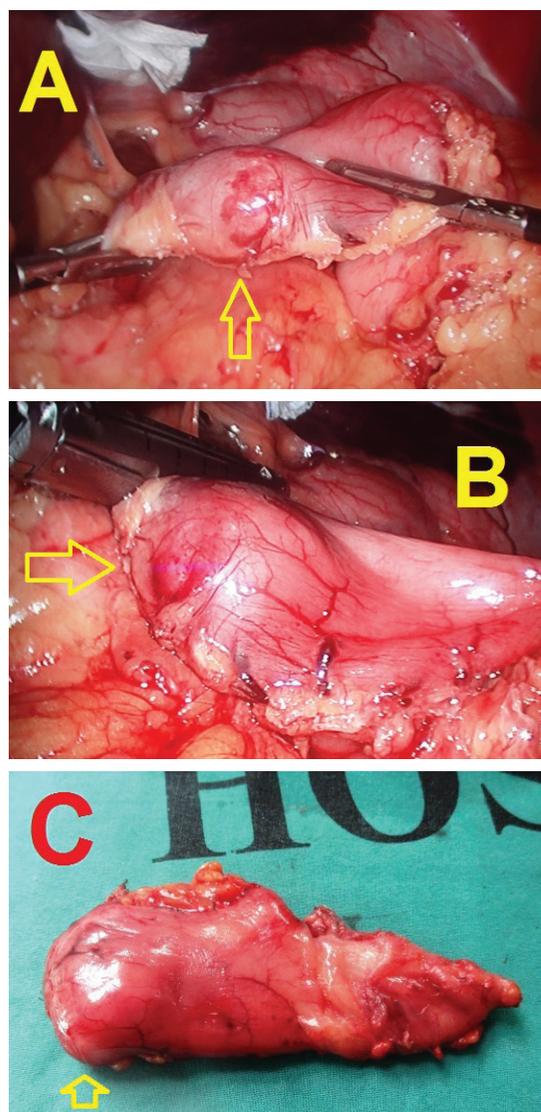


FIGURA 8. **A.** GIST de la primera porción duodenal operado mediante antrectomía y duodenectomía de la primera porción por vía laparoscópica. **B.** Puede observarse la masa que constituye el tumor. **C.** Especimen quirúrgico.

resecciones locales con excelentes resultados quirúrgicos y excelente supervivencia libre de enfermedad; consecuentemente, en tumores seleccionados el abordaje laparoscópico debe intentarse.

Los tumores malignos y benignos de la cabeza del páncreas se han tratado exitosamente mediante pancreatoduodenectomía laparoscópica; consecuentemente, tiene sentido intentar este abordaje en GIST de la segunda porción del duodeno con indicación de esta cirugía. Sin embargo, muchos autores sugieren excluir los GIST duodenales de los abordajes laparoscópicos ⁶³.

Controversias quirúrgicas

La decisión final de someter a un paciente a pancreatoduodenectomía por GIST duodenal, depende no solo de la localización del tumor sino también de su tamaño ^{20,51}. Estos tumores se presentan con mayor frecuencia en la segunda porción con más de 4 cm de diámetro, por lo que usualmente pueden someterse a pancreatoduodenectomía ^{19,20}.

En la tabla 9 se resumen las características, diferencias y similitudes entre pacientes operados mediante procedimientos locales y aquellos con tumores resueltos mediante pancreatoduodenectomía.

TABLA 9.
Características de GIST tratados mediante pancreatoduodenectomía o resección local ^{7,19,20,49}

Variable	Resección local: cuña o segmentaria	Whipple
Edad promedio (años)	54 - 61	56 - 65
Sexo femenino (%)	44 - 73	17 - 50
Hemorragia (%)	24 - 68	16 - 54
Dolor abdominal (%)	9 - 19	4 - 37
Obstrucción intestinal (%)	3	3
Masa abdominal (%)	9	4 - 17
Tamaño promedio del tumor (cm)	3 - 5	6 - 10
Primera porción duodenal (%)	9 - 14	1 - 8
Segunda porción duodenal (%)	17 - 45	37 - 83
Tercera porción duodenal (%)	27 - 64	10 - 11
Cuarta porción duodenal (%)	18 - 29	5 - 17
Procedimientos asociados (%)	8 - 31	4 - 24

Los pacientes sometidos a procedimientos más complejos tienen un promedio de edad mayor que los sometidos a resecciones locales, presentan dolor abdominal, su tumor es mayor de 5 cm y se localiza en la segunda porción; los pacientes en los que se practican resecciones locales con mayor frecuencia, habitualmente son de sexo femenino, presentan hemorragia y su tumor es menor de 5 cm.

Debido a que no se diseminan por vía linfática, no se practica linfadenectomía: algunos autores que la han utilizado en operaciones por GIST, han encontrado metástasis en menos de 2 % de todos los casos ¹⁹. La completa resección del tumor en algunos casos requiere la resección de otros órganos y estructuras adyacentes ^{51,52}. La necesidad de efectuar procedimientos asociados es similar en resecciones locales y en pancreatoduodenectomía, con una frecuencia de 4 a 31 % ^{19,52}.

Tratamiento adyuvante

El mesilato de imatinib es la primera línea de tratamiento en pacientes con GIST avanzado, el cual mejora la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia general ^{4,20,45}. Este medicamento ha sido aprobado para su uso después de la resección de GIST con elevado riesgo de recurrencia, a una dosis de 400 mg diarios ^{46,64}. El maleato de sunitinib es la segunda línea de tratamiento para casos de GIST resistentes al imatinib ¹⁰.

Resistencia al imatinib

La resistencia inicial al imatinib se presenta en 9 a 13 % de todos los casos ⁶⁴ y puede ser primaria o secundaria, de acuerdo con el periodo entre el inicio del tratamiento y el desarrollo de metástasis o recurrencia local ⁶⁴⁻⁶⁷. La resistencia precoz o primaria se presenta en los primeros tres meses de tratamiento en 9 a 15 % de todos los pacientes. La resistencia tardía o secundaria se desarrolla después de 24 meses de tratamiento en 44 % de todos los casos ⁶⁵⁻⁶⁷.

Se han identificado factores pronóstico de riesgo para el efecto del imatinib; uno de los más importantes es el estado de mutación de la KIT/PDGFR α ; cuando hay mutaciones de los exones 11, 13 y 17, se presenta una mejor respuesta terapéutica ^{65,67}. Otros genes que permiten predecir una buena respuesta se localizan en el cromosoma 19p ⁶⁵. Aproximadamente, 85 a 90 % de

todos los GIST presentan mutaciones primarias de la KIT y del PDGFR α ^{65,66}; en pacientes con resistencia primaria o secundaria, se han identificado mutaciones secundarias de los exones 9, 11, 14 y 17 del *c-kit* ⁶⁵. Las mutaciones de los exones 11 y 13 se relacionan con resistencia primaria y, mutaciones de los exones 11 y 17, con resistencia secundaria ^{65,67,68}.

Los pacientes con GIST metastásico o recurrente que inicialmente responden al imatinib y desarrollan resistencia, deben explorarse quirúrgicamente en forma precoz debido a que en ese momento las oportunidades de resección completa son mayores ⁶⁵⁻⁷⁰. El uso de dosis mayores de imatinib después de la segunda cirugía, incrementa la posibilidad de supervivencia libre de enfermedad por 24 meses o más; sin imatinib, la supervivencia excepcionalmente es mayor de 12 meses ^{68,69}.

Una segunda generación de inhibidores de tirosinacinas está constituida por el sunitinib, que ha demostrado su utilidad en GIST resistentes a imatinib, particularmente en aquellos tumores con mutaciones de los exones 9, 13 y 14 asociados a resistencia primaria ^{71,72}. Eventualmente, el sunitinib también desarrolla resistencia ^{73,74} y, cuando es así, solo un abordaje quirúrgico agresivo podrá brindar alguna oportunidad de superar la enfermedad ^{73,75}. Otro fármaco recientemente desarrollado con actividad en GIST resistentes al imatinib, es el nilotinib que también tiene actividad en tumores resistentes al sunitinib ^{76,77}.

Pronóstico

La resección segmentaria o en cuña de GIST duodenales ha demostrado ser suficiente y curativa con una supervivencia libre de enfermedad satisfactoria, en series compuestas específicamente por tumores del duodeno ⁴⁹⁻⁵³. La tabla de pronóstico para GIST, desarrollada el 2001 por el taller de consenso patrocinado por los *National Institutes of Health* y el *National Cancer Institute* recientemente modificada por Joensuu ⁴⁹⁻⁵³, es la utilizada para establecer el pronóstico de estos pacientes (tabla 4).

La supervivencia a cinco años para tumores mayores de 10 cm es de 20 % y, en tumores menores de 5

cm, llega a 65 % ^{9,19,49}. Específicamente, en pacientes operados por GIST duodenal localizado, a tres años, la supervivencia global es de 98 % y la libre de enfermedad de 67%, y a cinco años, la global es de 89 % y la libre de enfermedad es de 64 % ²⁰.

Todos los GIST se asocian a riesgo de recurrencia; 40 a 50 % de todos los pacientes con resecciones potencialmente curativas desarrollan metástasis o recurrencias ⁴⁵. A pesar del conocimiento actual sobre su biología, estos tumores se comportan erráticamente; aun en GIST de bajo riesgo se han reportado recurrencias 20 o más años después de la resección quirúrgica ⁹. En hasta 39 % de los pacientes con GIST duodenal se han descrito recurrencias ²¹. En tumores de alto riesgo, la recurrencia es inevitable. En casos de seguimiento de dos años, se han encontrado recurrencias en 19 % con metástasis a distancia en 13 a 23 %, recurrencia local, en 2 a 15 %, y recurrencia sincrónica local y a distancia, en 4 % ^{19,21}. El lugar más común para el desarrollo de metástasis es el hígado ^{19,21,49}.

Es interesante que después de más de una década de investigación intensiva, las conclusiones son las mismas que 10 años atrás, los factores determinantes de supervivencia más importantes, son el recuento de mitosis y el tamaño tumoral ^{7,19,20,21,49,50,52}.

Conclusiones

La mayoría de los artículos sobre GIST duodenales incluyen en su introducción y discusión una frase indicando que el tratamiento quirúrgico óptimo no se ha determinado ¹⁷⁻²¹. Esto se debe a que no se han hecho estudios clínicos aleatorios y a que los reportes publicados constituyen la experiencia de uno o más centros de referencia. La revisión cuidadosa de estas publicaciones demuestra que los abordajes quirúrgicos para GIST duodenal son bastante estandarizados entre los diferentes autores de diferentes países. Todos toman en cuenta la localización del GIST en el duodeno y sus relaciones anatómicas, para decidir el tipo de abordaje quirúrgico. Utilizando el sentido común de este conocimiento, en este artículo se proponen opciones quirúrgicas definidas para GIST duodenales.

Duodenal tumors of the gastrointestinal stroma. Review of the recent literature with emphasis on treatment

Abstract

Duodenal gastrointestinal stromal tumors (GIST) constitute the most challenging location for the treatment of this intestinal tract neoplasm. Duodenal GIST are relatively uncommon tumors, and their prevalence is very low, accounting for 5% to 7% or less of all surgically resected GISTs. Most published reports on duodenal GIST are case reports or case series.

Consequently, the clinical manifestations, radiologic diagnosis, appropriate surgical treatment, and prognostic factors constitute a subject of current controversy. This review mainly addresses the surgical management of duodenal GISTs trying to establish and define surgical options according to GISTs location within the duodenum. Most articles concerning duodenal GISTs state that unlike tumors involving other sites of the gastrointestinal tract, the optimal procedure for duodenal GISTs has not been well characterized. However, when carefully reviewing the published literature on the subject, it was found that surgical approaches to duodenal GISTs are fairly standard among different authors. All take into account the location of GIST in the duodenum and its anatomic relationships to decide whether local resection or Whipple operation should be performed. Based upon this common sense knowledge, defined surgical options for duodenal GISTs according to their localization within the duodenal frame are proposed

Key words: *gastrointestinal stromal tumors; duodenum; surgery; neoadjuvant therapy.*

Referencias

1. Joensuu H. Gastrointestinal stromal tumor (GIST). *Ann Oncol.* 2006;17:280-6.
2. Mazur MT, Clark HB. Gastric stromal tumors: Reappraisal of histogenesis. *Am J Surg Pathol.* 1983;7:507-19.
3. Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, Hashimoto K, Nishida T, Ishiguro S, *et al.* Gain-of-function mutations of *c-kit* in human gastrointestinal stromal tumors. *Science.* 1998;279:577-80.
4. Joensuu H, Roberts P, Sarlomo-Rikala M, Andersson LC, Tervahartiala P, Tuveson D, *et al.* Effect of the tyrosine kinase inhibitor STI571 in a patient with metastatic gastrointestinal stromal tumor. *N Engl J Med.* 2001;344:1052-6.
5. Blay JY, Bonvalot S, Casali P, Choi H, Debiec-Richter M, Dei Tos AP, *et al.* Consensus meeting for the management of gastrointestinal stromal tumors: Report of the GIST Consensus Conference of 20-21 March 2004, under the auspices of ESMO. *Ann Oncol.* 2005;16:566-78.
6. van den Abbeele AD. The lessons of GIST-PET and PET/CT: A new paradigm for imaging. *Oncologist.* 2008;13:8-13.
7. Yang F, Jin C, Du Z, Subedi S, Jiang Y, Li J, *et al.* Duodenal gastrointestinal stromal tumor: Clinicopathological characteristics, surgical outcomes, long term survival and predictors for adverse outcomes. *Am J Surg.* 2013;206:360-7.
8. Agaimy A, Wünsch PH. Gastrointestinal stromal tumors: A regular origin in the *muscularis propria*, but an extremely diverse gross presentation. *Langenbecks Arch Surg.* 2006;391:322-9.
9. Corless CL, Fletcher JA, Heinrich MC. Biology of gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol.* 2004;22:3813-25.
10. Kitamura Y. Gastrointestinal stromal tumors: Past, present, and future. *J Gastroenterol.* 2008;43:499-508.
11. Bórquez PM, Neveu RC. Tumores del estroma gastrointestinal (GIST), un particular tipo de neoplasia. *Rev Med Chil.* 2008;136:921-9.
12. Vij M, Agrawal V, Kumar A, Pandey R. Cytomorphology of gastrointestinal stromal tumors and extra-gastrointestinal stromal tumors: A comprehensive morphologic study. *J Cytol.* 2013;30:8-12.
13. Beltrán MA, Vicencio AO, Barra MM, Contreras MA, Wilson CS, Cruces KS. Resultados del tratamiento quirúrgico de los tumores del estroma gastrointestinal (GIST) en la IV Región de Chile. *Rev Chil Cir.* 2011;63:290-6.
14. Beltrán MA, Pujado B, Méndez PE, González FJ, Margulis DI, Contreras MA, *et al.* Gastric Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST) incidentally found and resected during laparoscopic sleeve gastrectomy. *Obes Surg.* 2010;20:393-6.
15. Uchida H, Sasaki A, Iwaki K, Tominaga M, Yada K, Iwashita Y, *et al.* An extramural gastrointestinal stromal tumor of the duodenum mimicking a pancreatic head tumor. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2005;12:324-7.
16. Huang CC, Yang CY, Lai IR, Chen CN, Lee PH, Lin MT. Gastrointestinal stromal tumor of the small intestine: A clinicopathologic study of 70 cases in the postimatinib era. *World J Surg.* 2009;33:828-4.

17. Chung JC, Chu CW, Cho GS, Shin EJ, Lim CW, Kim HC, *et al.* Management and outcome of gastrointestinal stromal tumors of the duodenum. *J Gastrointest Surg.* 2010;14:880-3.
18. Lin C, Chang Y, Zhang Y, Zuo Y, Ren S. Small duodenal gastrointestinal stromal tumor presenting with acute bleeding misdiagnosed as hemobilia: Two case reports. *Oncol Lett.* 2012;4:1069-71.
19. Johnston FM, Kneuert PJ, Cameron JL, Sanford D, Fisher S, Turley R, *et al.* Presentation and management of gastrointestinal stromal tumors of the duodenum: A multi-institutional analysis. *Ann Surg Oncol.* 2012;19:3351-60.
20. Colombo C, Ronellenfitsch U, Yuxin Z, Rutkowski P, Miceli R, Bylina E, *et al.* Clinical, pathological and surgical characteristics of duodenal gastrointestinal stromal tumor and their influence on survival: A multi-center study. *Ann Surg Oncol.* 2012;19:3361-7.
21. Beham A, Schaefer IM, Cameron S, von Hammerstein K, Füzesi L, Ramadori G, *et al.* Duodenal GIST: A single center experience. *Int J Colorectal Dis.* 2013;28:581-90.
22. Mosquera MS, Abiyoma AK, Sánchez G, Téllez LJ, Pérez JM, Varón C, *et al.* Tumores estromales gastrointestinales: enfoque actual. Presentación de seis casos. *Rev Colomb Cir.* 2004;19:116-25.
23. Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ, *et al.* Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. *Hum Pathol.* 2002;33:459-65.
24. Rutkowski P, Bylina E, Wozniak A, Nowecki ZI, Osuch C, Matlok M, *et al.* Validation of the Joensuu risk criteria for primary resectable gastrointestinal stromal tumor – The impact of tumor rupture on patient outcomes. *Eur J Surg Oncol.* 2011;37:890-6.
25. Beltrán MA, Barriá C, Contreras MA, Wilson CS, Cruces KS. Tumor del estroma gastrointestinal (GIST) en una paciente con neurofibromatosis tipo 1. *Rev Med Chil.* 2009;137:1197-200.
26. Relles D, Baek J, Witkiewicz A, Yeo CJ. Periampullary and duodenal neoplasms in neurofibromatosis type 1: Two cases and an updated 20-year review of the literature yielding 76 cases. *J Gastrointest Surg.* 2010;14:1052-61.
27. Agaimy A, Vassos N, Croner RS. Gastrointestinal manifestations of neurofibromatosis type 1 (Recklinghausen's disease): Clinico-pathological spectrum with pathogenetic considerations. *Int J Clin Exp Pathol.* 2012;5:852-62.
28. Beltrán MA, Cruces KS, Barriá C, Verdugo G. Multiple gastrointestinal stromal tumors of the ileum and neurofibromatosis type 1. *J Gastrointest Surg.* 2006;10:297-301.
29. Arango LA, Santacoloma M, Urbano CA. Tumores estromales gastrointestinales. Una visión actual. *Rev Colomb Cir.* 2006;21:190-5.
30. Lee CM, Chen HC, Leung TK, Chen YY. Gastrointestinal stromal tumor: Computed tomographic features. *World J Gastroenterol.* 2004;10:2417-8.
31. Burkill GJ, Badran M, Al-Muderis O, Thomas JM, Judson IR, Fisher C, *et al.* Malignant gastrointestinal stromal tumor: Distribution, imaging features, and pattern of metastatic spread. *Radiology.* 2003;226:527-32.
32. Hersh MR, Choi J, Garrett C, Clark R. Imaging gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Control.* 2005;12:111-115.
33. Kim JY, Lee JM, Kim KW, Park HS, Choi JY, Kim SH, *et al.* Ectopic pancreas: CT findings with emphasis on differentiation from small gastrointestinal stromal tumor and leiomyoma. *Radiology.* 2009;252:92-100.
34. Chourmouzi D, Sinakos E, Papalavrentios L, Akriviadis E, Drevelegas A. Gastrointestinal stromal tumors: A pictorial review. *J Gastrointest Liver Dis.* 2009;18:379-83.
35. Buckley JA, Fishman EK. CT evaluation of small bowel neoplasms: Spectrum of disease. *RadioGraphics.* 1998;18:379-92.
36. Ulsan S, Koc Z, Kayaselcuk F. Gastrointestinal stromal tumours: CT findings. *Br J Radiol.* 2008;81:518-623.
37. Lupescu IG, Grasu M, Boros M, Gheorghe C, Ionescu M, Popescu I, *et al.* Gastrointestinal stromal tumors: Retrospective analysis of the computer-tomographic aspects. *J Gastrointest Liver Dis.* 2007;16:147-51.
38. Chandrasekhara V, Ahmad NA. EUS-Guided fine needle aspiration of gastrointestinal stromal tumors: The GIST of the matter. *Dig Dis Sci.* 2011;56:1596-8.
39. Watson RR, Binmoeller KF, Hamerski CM, Shergill AK, Shaw RE, Jafee IM, *et al.* Yield and performance characteristics of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for diagnosing GI tract stromal tumors. *Dig Dis Sci.* 2011;56:1757-62.
40. Kim MN, Kang SJ, Kim SG, Im JP, Kim JS, Jung HC, *et al.* Prediction of risk malignancy of gastrointestinal stromal tumors by endoscopic ultrasonography. *Gut Liver.* 2013;7:642-7.
41. Pavlovic MA, Rösch T, Alempijevic T, Krstic M, Tomic D, Dugalic P, *et al.* Endoscopic ultrasound for differential diagnosis of duodenal lesions. *Ultraschall Med.* 2012;33:210-7.
42. Prachayacul V, Aswakul P, Pongprasobchai S, Pausawasdi N, Akaraviputh T, Sriprayoon T, *et al.* Clinical characteristics, endosonographic findings and etiologies of gastroduodenal subepithelial lesions: A Thai referral single center study. *J Med Assoc Thai.* 2012;95:S61-7.
43. Krause DS, van Etten RA. Tyrosine kinases as targets for cancer therapy. *N Engl J Med.* 2005;353:172-87.
44. Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, van den Abbeele AD, Eisenberg B, Roberts PJ, *et al.* Efficacy and safety of imatinib mesilate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med.* 2002;347:472-80.
45. Ludvigsen L, Toxvaerd A, Mahdi B, Krarup-Hansen A, Bergenfeldt M. Successful resection of an advanced duodenal gastrointestinal stromal tumor after down-staging with imatinib: Report of a case. *Surg Today.* 2007;37:1105-9.
46. Rutkowski P, Gronchi A, Hohenberger P, Bonvalot S, Schöffski P, Bauer S, *et al.* Neoadjuvant imatinib in locally advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST): The EORTC STBSG experience. *Ann Surg Oncol.* 2013;20:2937-43.
47. NCCN. Clinical practice guidelines in oncology. Soft tissue sarcoma 2012, version 2.2012.
48. The ESMO/European Sarcoma Network Working Group. Gastrointestinal stromal tumors: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2012;23:49-55.

49. Wu TJ, Lee LY, Yeh CN, Wu PY, Chao TC, Hwang TL, *et al*. Surgical treatment and prognostic analysis for gastrointestinal stromal tumors (GISTs) of the small intestine: Before the era of imatinib mesylate. *BMC Gastroenterol*. 2006;6:29.
50. Buchs NC, Bucher P, Gervaz P, Ostermann S, Pugin F, Morel P. Segmental duodenectomy for gastrointestinal stromal tumor of the duodenum. *World J Gastroenterol*. 2010;16:2788-92.
51. Tien YW, Lee CY, Huang CC, Hu RH, Lee PH. Surgery for gastrointestinal stromal tumors of the duodenum. *Ann Surg Oncol*. 2010;17:109-14.
52. El-Gendi A, El-Gendi S, El-Gendi M. Feasibility and oncological outcomes of limited duodenal resection in patients with primary nonmetastatic duodenal GIST. *J Gastrointest Surg*. 2012;16:2197-202.
53. Bourgooin S, Hornez E, Guiramand J, Barbier L, Delpero JR, Le Treut YP, *et al*. Duodenal gastrointestinal stromal tumors (GISTs): Arguments for conservative surgery. *J Gastrointest Surg*. 2013;17:482-7.
54. Yildirgan MI, Başıoğlu M, Atamanalp SS, Albayrak Y, Gürsan N, Önbaşı Ö. Duodenal stromal tumor: Report of a case. *Surg Today*. 2007;37:426-9.
55. Sakakima Y, Inoue S, Fujii T, Hatsuno T, Takeda S, Kaneko T, *et al*. Emergency pylorus-preserving pancreatoduodenectomy followed by second-stage pancreaticojejunostomy for a gastrointestinal stromal tumor of the duodenum with intramural gas figure: Report of a case. *Surg Today*. 2004;34:701-5.
56. Asakama M, Sakamoto Y, Kajiwara T, Nara S, Esaki M, Shimada K, *et al*. Simple segmental resection of the second portion of the duodenum for the treatment of gastrointestinal stromal tumors. *Langenbecks Arch Surg*. 2008;393:605-9.
57. Morcos B, Al-Ahmad F. A large gastrointestinal stromal tumor of the duodenum: Report of a case. *J Med Case Reports*. 2011;5:457.
58. Sakamoto Y, Yamamoto J, Takahashi H, Kokudo N, Yamaguchi T, Muto T, *et al*. Segmental resection of the third portion of the duodenum for a gastrointestinal stromal tumor: A case report. *Jpn J Clin Oncol*. 2003;33:364-6.
59. Mennigen R, Wolters HH, Schulte B, Pelster FW. Segmental resection of the duodenum for gastrointestinal stromal tumor (GIST). *World J Surg Oncol*. 2008;6:105.
60. Ghidirim G, Mishin I, Gagauz I, Vozian M, Cernii A, Cernat M. Duodenal gastrointestinal stromal tumor. *Rom J Morphol Embryol*. 2011;52(Suppl.3):1121-5.
61. Shaw A, Jeffery J, Dias L, Nazir S. Duodenal wedge resection for large gastrointestinal stromal tumor (GIST) presenting with life-threatening hemorrhage. *Case Reports Gastrointest Med*. 2013;2013:562642. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/562642>.
62. Sasaki A, Koeda K, Obuchi T, Nakajima J, Nishizuka S, Terashima M, *et al*. Tailored laparoscopic resection for suspected gastric gastrointestinal stromal tumor. *Surgery*. 2010;147:516-20.
63. Chen YH, Lu KH, Yeh CN, Hsu JT, Liu YY, Tsai CY, *et al*. Laparoscopic resection of gastrointestinal tumors: Safe, efficient, and comparable oncologic outcomes. *J Laparoendosc Adv Surg Tech*. 2012;22:758-63.
64. Bickenbach K, Wilcox R, Veerapong J, Kindler HL, Posner MC, Noffsinger A, Roggin KK. A review of resistance patterns and phenotypic changes in gastrointestinal stromal tumors following imatinib mesylate therapy. *J Gastrointest Surg*. 2007;11:758-66.
65. Wang CM, Huang K, Zhou Y, Du CY, Ye YW, Fu H, *et al*. Molecular mechanisms of secondary imatinib resistance in patients with gastrointestinal tumors. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2010;136:1065-71.
66. Rink L, Skorobogatko Y, Kossenkov AV, Belinsky MG, Pajak T, Heinrich MC, *et al*. Gene expression signatures and response to imatinib mesilate in gastrointestinal stromal tumor. *Mol Cancer Ther*. 2009;8:2172-82.
67. Gounder MM, Maki RG. Molecular basis for primary and secondary tyrosine kinase inhibitor resistance in gastrointestinal stromal tumor. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2011;67:25-43.
68. Yeh CN, Chen TW, Tseng JH, Liu YY, Wang SY, Tsai CY, *et al*. Surgical management in metastatic gastrointestinal stromal tumor (GIST) patients after imatinib mesilate treatment. *J Surg Oncol*. 2010;102:599-603.
69. Andtbacka RH, Ng CS, Scaife CL, Cormier JN, Hunt KK, Pisters PW, *et al*. Surgical resection of gastrointestinal stromal tumors after treatment with imatinib. *Ann Surg Oncol*. 2007;14:14-24.
70. D'Amato G, Steinert DM, McAuliffe JC, Trent JC. Update on the biology and therapy of gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Control*. 2005;12:44-55.
71. Blay JY. Pharmacological treatment of gastrointestinal stromal tumors: An update on the role of sunitinib. *Ann Oncol*. 2010;21:208-15.
72. Younus J, Verma S, Franek J, Coakley N. Sunitinib maleate for gastrointestinal stromal tumor imatinib mesylate-resistant patients: Recommendations and evidence. *Current Oncol*. 2010;17:4-10.
73. Kikuchi H, Setoguchi T, Miyazaki S, Yamamoto M, Ohta M, Kamiya K, *et al*. Surgical intervention for imatinib and sunitinib-resistant gastrointestinal stromal tumors. *Int J Clin Oncol*. 2011;16:741-5.
74. Wang WL, Conley A, Reynoso D, Nolden L, Lazar AJ, George S, *et al*. Mechanisms of resistance to imatinib and sunitinib gastrointestinal stromal tumor. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2011;67:15-24.
75. Dudeja V, Armstrong LH, Gupta P, Ansel H, Askari S, Al-Refai WB. Emergence of imatinib resistance associated with down regulation of c-kit expression in recurrent gastrointestinal stromal tumor (GIST): Optimal timing of resection. *J Gastrointest Surg*. 2010;14:557-61.
76. Montemurro M, Bauer S. Treatment of gastrointestinal stromal tumor after imatinib and sunitinib. *Curr Opin Oncol*. 2011;23:367-72.
77. Sawaki A, Nishida T, Doi T, Yamada Y, Komatsu Y, Kanda T, *et al*. Phase 2 study of nilotinib as third-line therapy for patients with gastrointestinal stromal tumor. *Cancer*. 2011;117:4633-41.

Correspondencia: Marcelo A. Beltrán, MD
 Correo electrónico: beltran_01@yahoo.com
 La Serena, IV Región, Chile