

Prevalencia de tumores malignos de intestino delgado en pacientes estudiados con cápsula endoscópica

Carolina Olano, Alfonso Licio, Joaquín Berrueta

Clínica de Gastroenterología "Prof. Henry Cohen". Facultad de Medicina, Universidad de la República. Montevideo, Uruguay.

Acta Gastroenterol Latinoam 2018;48(2):138-143

Recibido: 27/09/2017 / Aceptado: 08/02/2018 / Publicado ON-line: 18/06/2018

Resumen

Los tumores de intestino delgado (TID) son poco frecuentes y representan entre el 3 y el 6% de todos los tumores gastrointestinales. Pueden ser primarios o metastásicos y se presentan con sangrado oscuro, disminución de peso, dolor abdominal e invaginación intestinal. La cápsula endoscópica (CE) ha permitido la valoración total del intestino delgado de forma indolora y no invasiva. Tiene alta sensibilidad (83%), gran especificidad (cercana al 100%) y valor predictivo negativo del 97% para el diagnóstico de los TID. **Objetivos.** Determinar la prevalencia y características sociodemográficas, clínicas e histológicas de los pacientes con tumores malignos de intestino delgado hallados por CE en 2 centros de referencia en Uruguay. **Material y métodos.** Se incluyeron todos los estudios de CE realizados en los dos centros en el período

entre el 1º de enero de 2008 y el 31 de diciembre de 2015. Se excluyeron los estudios incompletos por causas no relacionadas con la obstrucción tumoral. **Resultados.** Del total de 364 estudios incluidos, se diagnosticaron 19 formaciones de aspecto tumoral maligno (5%), confirmando la etiología maligna en 14 (3,8%). La mayoría de las lesiones se observan en pacientes hombres (63,1%), con edad mediana de 55 años (rango: 37-73). Anemia fue la principal indicación de la CE en este grupo de pacientes. El 86% de los tumores se localizaron en el yeyuno y la estirpe histológica más frecuente fue el adenocarcinoma seguido por el linfoma B. **Conclusiones.** En este grupo de pacientes, la CE mostró alta eficacia en el hallazgo de lesiones tumorales malignas, mayor que en otras series. Se observó franco predominio en hombres y de lesiones en topografía yeyunal.

Palabras claves. Cápsula endoscópica, neoplasias, intestino delgado.

Prevalence of small bowel malignant tumors in patients studied with capsule endoscopy

Summary

Small bowel tumors (SBT) are uncommon, and represent between the 3% and the 6% of all gastrointestinal (GI) tumors. They can be primary or metastatic and they can be clinically presented as obscure GI bleeding, weight loss,

Correspondencia: Carolina Olano
Hospital de Clínicas. Av. Italia s/n (CP 11600). Montevideo, Uruguay
Tel: +59894490522 / Fax: +59824808472
Correo electrónico: carolinaolanouruguay@gmail.com

abdominal pain and intussusception. The capsule endoscopy (CE) allows the assessment of the entire small intestine in a painless and non-invasive way. It has high sensitivity (83%), specificity (close to 100%) and negative predictive value (97%) for the diagnosis of small bowel tumors. Objectives. To determine the frequency and sociodemographic, clinical and histological features of the patients with small bowel tumors found by capsule endoscopy in 2 tertiary centers of Uruguay. Materials and methods. All CE were performed in the two centers between January 1st, 2008 and December 31st, 2015. Incomplete studies were excluded, due to different reasons not related to tumor obstruction were excluded. Results. Of the 364 studies included, 19 malignant suspected lesions (5%) were found, from whom in 14 (3.8%) malignant tumors were confirmed. Most of the lesions were diagnosed in males (63.1%), median age of 55 years (range: 37-73). The main indication was iron deficiency anemia. 86% of the tumors were placed in jejunum and the most common etiology was adenocarcinoma followed by B-lymphoma. Conclusions. In this group of patients CE showed high efficacy in the diagnosis of small bowel malignant tumors; higher than international reports. Most of the lesions were diagnosed in men and in jejune topography.

Key words. Capsule endoscopy, neoplasms, small intestine.

Los tumores de intestino delgado (TID) son poco frecuentes: representan entre el 3 y el 6% del total de los tumores gastrointestinales, y solo 3% de los tumores malignos primarios del tubo digestivo.^{1,2}

Pueden presentarse como primarios o secundarios. Entre los segundos, encontramos los que comprometen el yeyuno o el íleon por invasión directa, como los tumores de colon, ovario, estómago y útero; mientras que las neoplasias de riñón, mama, pulmón y los melanomas lo hacen por vía hematogena.³

Generalmente se presentan con sangrado, en la mayoría oculto, por lo que la anemia ferropénica es la principal manifestación (hasta en el 88% de los casos), seguida por disminución de peso, dolor abdominal e invaginación intestinal.¹⁻³

Se presentan con más frecuencia en la sexta década de la vida, con predominio en el sexo masculino. Se conocen 40 tipos histológicos distintos, siendo los tumores benignos más frecuentes que los malignos. Dentro de los últimos, los adenocarcinomas, los carcinoides y los linfomas son los más frecuentes. Se han planteado varias hipótesis para tratar de explicar su baja frecuencia: 1) rápido tránsito intestinal, con escaso tiempo de contacto entre

los carcinógenos de los alimentos y la mucosa intestinal, 2) disminución de la concentración de agentes irritantes gracias a la mezcla que se produce entre el alimento y las secreciones intestinales, 3) disminución de la agresión química y mecánica debido al pH neutro que se logra a través de las secreciones intestinales, 4) alta concentración de tejido linfóide a nivel intestinal, con alta concentración de inmunoglobulina A, 5) baja concentración de bacterias a este nivel, 6) alto recambio celular de la mucosa intestinal, que podría disminuir la permanencia de las células neoplásicas.³

La CE tiene un rendimiento diagnóstico del 3-5% en series con más de 1.000 pacientes.⁴⁻⁷ Sin embargo, en varias series se ha reportado hasta un 18% de omisión de lesiones malignas.⁸⁻¹¹ Son varios los factores que pueden explicar esta omisión: diagnóstico mediante imágenes obtenidas de manera breve, falta de posibilidad de variar los puntos de observación, velocidad del recorrido determinada por la peristalsis sin poder ser modificada y ausencia de distensión de la pared intestinal mediante insuflación.⁸⁻¹¹

Los tumores malignos del intestino delgado se presentan endoscópicamente como masas o pólipos en aproximadamente 70 a 80% de los casos, y como úlceras o estenosis en el restante 20 a 30%. Estos tumores se localizan con mayor frecuencia a nivel del yeyuno (40-60%).¹⁻³

Objetivos

Determinar la prevalencia y las características sociodemográficas, clínicas, endoscópicas e histológicas de los tumores del intestino delgado diagnosticados por cápsula endoscópica en dos centros de referencia de Uruguay.

Material y métodos

Estudio retrospectivo en el que se incluyeron todos los estudios de CE de intestino delgado realizados en dos centros de referencia de Montevideo (Clínica de Gastroenterología de la Facultad de Medicina y Sanatorio Americano) desde su incorporación el 1 de enero de 2008 hasta el 31 de diciembre de 2015. Se excluyeron los estudios incompletos por causas no relacionadas a la obstrucción tumoral. Se definió estudio incompleto aquel donde la CE no logró llegar a ciego por causas no vinculadas a la obstrucción tumoral (por ej: trastorno motor esofágico, gastroparesia, aumento del tiempo de tránsito en intestino delgado, etcétera).

Los estudios fueron realizados con cápsulas Pillcam SB, SB2 y SB3 (Medtronic, USA), usando un protocolo

lo de preparación en todos los pacientes: dieta líquida la tarde previa al estudio y ayuno de 12 horas. En algunos casos, en especial en los primeros estudios, se utilizó además la toma de 2 litros de una preparación laxante en base a sulfato de sodio, bicarbonato de sodio, cloruro de sodio y cloruro de potasio (Precolsur^R/Celsius, Uruguay). Se excluyeron para la realización de CE las pacientes embarazadas y aquellos con cuadro de obstrucción intestinal. En los pacientes con alto riesgo de retención de cápsula, como aquellos con una alta probabilidad de lesión estenótica inflamatoria conocida de intestino delgado (por ej., enfermedad de Crohn), la CE se realizó si los síntomas oclusivos o suboclusivos estaban ausentes y si estudios radiológicos (enteroTAC o enteroRNM) o cápsula Agile Patency^R (Medtronic, USA) avalaban su uso.

Los datos de los pacientes fueron recogidos en forma prospectiva en una base especialmente creada para tal fin. Se consignó edad, sexo, indicación y hallazgos de la CE, y el resultado de los estudios de endoscopia alta y baja previamente realizada. Todos los pacientes fueron seguidos mediante su historia clínica o por comunicación con sus médicos tratantes, a fin de conocer los procedimientos posteriores derivados de los diagnósticos y la confirmación histológica.

Todos los videos de CE fueron analizados por un solo profesional con experiencia (CO). Se definió formación tumoral de aspecto maligno (FTM) como toda lesión elevada (vegetante o de aspecto submucoso), estenosante y/o ulcerada, que por sus características y el contexto clínico del paciente hiciera sospechar su etiología maligna.

Consideraciones éticas

Todos los estudios de CE se realizaron bajo consentimiento informado oral y escrito de los pacientes. Para la realización del estudio retrospectivo, se utilizaron los datos obtenidos en dichos procedimientos, y se garantizó la confidencialidad de los datos.

Resultados

En el período de tiempo analizado, se realizaron 378 estudios, 302 (79,9%) en el Hospital de Clínicas y 76 (20,1%) en el Sanatorio Americano. Se excluyeron 14 estudios por tratarse de estudios incompletos (uno de ellos por retención de la cápsula a nivel de la estenosis de aspecto benigno, enteritis actínica confirmada histológicamente). De estos 364 estudios finalmente incluidos, 226 (62%) fueron de sexo masculino y la edad mediana fue

de 56 años (rango: 5-93). El principal motivo de consulta fue la sospecha de sangrado de intestino delgado a forma de anemia ferropénica en 185 pacientes (51%), seguida de sangrado evidente en 82 pacientes (22%). Otros motivos incluyen enfermedad celíaca (EC) complicada en 19 pacientes (5%) y sospecha de enfermedad de Crohn en 16 pacientes (4%). En 129 estudios (35%) la CE no mostró lesiones. El principal hallazgo fue angiodisplasias en 78 pacientes (21%).

En 19 pacientes (5%) la CE evidenció una formación tumoral de aspecto maligno (FTM). En 14 (3,8%) se confirmó la estirpe maligna de las lesiones, en 4 pacientes (21%) se confirmó histológicamente que la lesión correspondía a patología benigna (enfermedad de Crohn, amiloidosis, angioma cavernoso y estenosis isquémica). Un paciente falleció, lo que no permitió el acceso a sus datos.

De los 14 pacientes en los que se confirmó la presencia de un tumor maligno, 12 eran de sexo masculino (86,1%), la edad media global fue de 55 años (37-73 años). La Tabla 1 muestra las características sociodemográficas, clínicas, endoscópicas e histológicas de los pacientes en los cuales se confirmó la presencia de un tumor maligno. El principal motivo de indicación en estos pacientes con tumor maligno confirmado histológicamente fue anemia (8 pacientes, 57%), mientras que la sospecha de EC complicada se situó en segundo lugar (3 pacientes, 21%). En un solo paciente (cuyo diagnóstico final fue metástasis de tumor renal) se evidenció sangrado activo. En un solo paciente (cuyo diagnóstico final fue adenocarcinoma de duodeno distal) la CE no logró pasar a través del tumor durante el tiempo útil de la batería pero la cápsula fue expulsada a las 72 horas, por lo que no se consideró retención de CE.

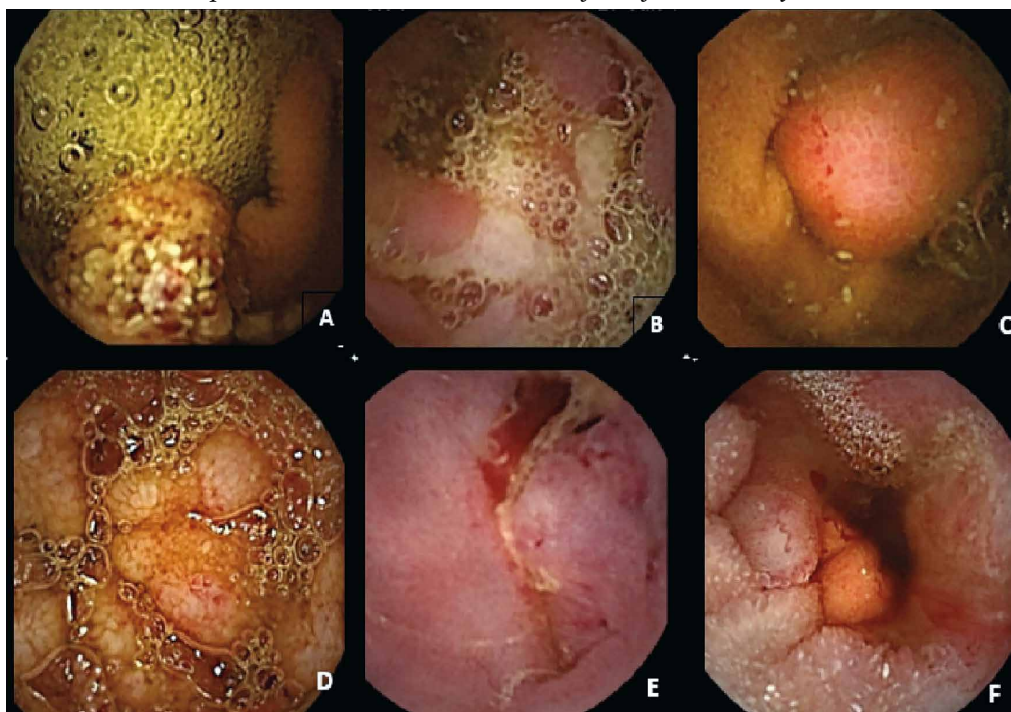
En 12 pacientes (86%) las lesiones se localizaron en el yeyuno. Si bien en la mitad se utilizó algún método endoscópico, en 13 pacientes (93%) la confirmación definitiva se logró mediante la resección quirúrgica. En el caso de los linfomas B, la cirugía fue de necesidad por perforación espontánea durante la PQT.

La histología más frecuente fue el adenocarcinoma (4 pacientes, 28,6%), seguida por el linfoma B que fue confirmado en 3 (21,4%).

Diez meses luego del último paciente incluido, se realizó la revisión de la historia clínica o consulta al médico tratante de todos aquellos pacientes sin diagnóstico de tumor por CE en el período estudiado. Si bien no en todos los pacientes se logró un diagnóstico definitivo, no se tuvo conocimiento de ningún diagnóstico perdido por la CE.

Tabla 1. Características sociodemográficas, clínicas, endoscópicas e histológicas de los pacientes en que la cápsula informó FTM.

Sexo	Edad	Motivo de estudio	Descripción cápsula	Topografía	Método usado para confirmar el diagnóstico	Anatomía patológica
M	37	Evaluación melanoma	2 lesiones elevadas	Duodeno/yeyuno	EDB/cirugía	Metástasis melanoma
M	68	Anemia	Formación elevada, ápex erosionado	Yeyuno proximal	E. pulsión/cirugía	Metástasis tumor renal
F	69	Anemia, melenas	Formación elevada	Yeyuno distal	Cirugía	Tumor carcinoide
F	48	Metástasis hepáticas de tumor carcinoide	Formación elevada	Yeyuno medio	PET/Cirugía	Tumor carcinoide
M	73	Anemia	Formación elevada	Yeyuno medio	Cirugía	GIST
F	44	Anemia, dolor abdominal	Estenosis parcial ulcerada	Yeyuno proximal	E. pulsión/cirugía	Linfoma B
M	61	Anemia, AP: linfoma	Atrofia y ulceraciones	Yeyuno proximal	Cirugía	Linfoma B
M	60	Formación elevada en íleon, histología: linfoma	Múltiples formaciones elevadas blanquecinas	Yeyuno e íleon	Ileoscopía	Linfoma B folicular
F	43	EC, adelgazamiento	2 lesiones ulceradas	Yeyuno distal	Cirugía	Linfoma T asociado EC
M	44	EC, anemia, adelgazamiento	Lesión ulcerada, atrofia	Yeyuno distal	Cirugía	Linfoma T asociado EC
M	67	Anemia	Formación vegetante	Duodeno distal	E. pulsión/cirugía	Adenocarcinoma
F	55	Anemia	Lesión aspecto neoplásico	Yeyuno proximal	Cirugía	Adenocarcinoma
M	49	EC, anemia, adelgazamiento	Lesión vegetante ulcerada	Yeyuno medio	Cirugía	Adenocarcinoma
F	54	Anemia, síndrome de Lynch	Formación elevada, vegetante	Yeyuno proximal	E. pulsión/cirugía	Adenocarcinoma

Figura 1. A) Formación tumoral maligna no neoplásica (hemangioma cavernoso), B) linfoma T asociado a enteropatía, C) GIST erosionado, D) linfoma folicular, E) y F) adenocarcinomas.

Discusión

En este grupo de pacientes se encontró un 3,8% de tumores malignos en el total de CE completas realizadas, con una correlación endoscópico histológica del 74%.

La forma de presentación más frecuente fue anemia ferropénica, la topografía más frecuente fue en yeyuno y la histología más frecuente el adenocarcinoma seguido del linfoma B. Endoscópicamente se presentaron mayormente como formaciones elevadas (tanto vegetantes como formaciones de aspecto submucoso), lesiones estenosantes y/o ulceradas.

La prevalencia de los tumores malignos de intestino delgado en este grupo de pacientes es coincidente con la informada en diversos estudios a nivel mundial que oscilan entre el 1,5 % y el 9%. En la mayor serie publicada, un estudio multicéntrico de 5129 CE, los tumores malignos confirmados fueron 124 (2,4%).⁶ Este grupo halló una relación inversa entre el número de tumores malignos encontrados y el número de cápsulas realizadas.⁶ Recientemente, Johnston y col. reportaron una prevalencia del 0,37%, llamativamente baja. Los autores justifican esta cifra por las políticas de referencias menos estrictas de accesibilidad a la CE, lo que queda demostrado por la elevada proporción general de cápsulas normales que reportan.¹² En Uruguay, el acceso a la CE es restringido, debido a que no está contemplado en las prestaciones básicas del sistema nacional de salud y por su alto costo. En los centros estudiados, el porcentaje general de CE sin lesiones fue del 36% y para los pacientes con anemia ferropénica fue del 46%, lo que implica un alto rendimiento diagnóstico. Creemos que esto está seguramente vinculado a la estricta selección de pacientes, lo que avalaría una cifra de prevalencia de tumores mayor que en las series antes mencionadas.

Algunos grupos han reportado que la CE puede omitir la visualización de algunos tumores de intestino delgado, especialmente aquellos localizados en el yeyuno proximal, y que esto justificaría usar otras herramientas diagnósticas (por ej.: enteroscopia) en casos de fuerte sospecha.⁸⁻¹¹ Esto podría justificar algunas bajas prevalencias reportadas. Para poder asegurar esto, se realizó el seguimiento posterior de los pacientes negativos para tumor en el mismo período que no evidenció lesiones perdidas, lo que implica que la prevalencia encontrada es real.

La clara predominancia del sexo masculino en esta serie es coincidente con varios estudios al igual que la edad media de presentación de los tumores.¹⁻³

Respecto de la topografía tumoral, la mayoría de los tumores se ubicaron a nivel yeyunal, independientemente

de la histopatología tumoral, como se describe en la literatura.¹⁻³ El tipo histológico predominante, adenocarcinoma, es también el más prevalente en la mayoría de las series.¹⁻³ Tres de los cuatro adenocarcinomas hallados se localizaron en el yeyuno. Dos trabajos, uno de ellos con 6604 pacientes con tumores del intestino delgado, evidenciaron que la mayoría de los adenocarcinomas se localizaron en el duodeno.^{13, 14}

Se ha descrito que su forma de presentación es como masas o pólipos (70-80%) y úlceras o estenosis en el 20-30% de los casos.^{1-3, 12} Debido a la gran variabilidad interobservador y la falta de terminología estandarizada es muy difícil realizar una comparación en este sentido.

En esta serie el principal motivo de solicitud fue sospecha de sangrado del intestino delgado (9 pacientes, 64%), coincidente con las cifras a nivel mundial. Todos presentaban anemia ferropénica y un paciente asociaba sangrado evidente a forma de melenas.

Otra de las principales indicaciones en esta serie fue descartar complicación en enfermedad celíaca (EC), (21% de los casos), en donde se destaca que en el 75% (3 de 4 pacientes) se confirmó un TID maligno. Esto evidencia alta efectividad diagnóstica para la patología tumoral maligna de la CE en EC.

Es de destacar que dicha efectividad se extiende a todas las FTM, ya que 14 de 19 estudios informados como formación tumoral de aspecto maligno fueron confirmados histológicamente (tasa de efectividad de TID malignos del 73,7% en este grupo de pacientes).

En los 4 casos en las que no se confirmó la patología tumoral maligna, luego de haber informado por CE una FTM, las patologías halladas son un tumor vascular (angioma cavernoso), amiloidosis y enfermedad de Crohn, todas patologías benignas, pero de gran trascendencia clínica, determinando conductas terapéuticas a posteriori en cada uno de ellos.

Si se define impacto positivo de la CE como la capacidad de identificar un neoplasma, que no fue evidenciado por otras técnicas, o como la habilidad de proveer información crucial para el manejo subsecuente del paciente, esta serie y las otras comentadas demuestran que se trata de una herramienta útil (65 al 80% de los casos).^{2-7, 12-14}

Conclusiones

En este grupo de pacientes la CE mostró alta eficacia en el diagnóstico de las lesiones tumorales malignas y comparables con cifras internacionales.

Los tumores de intestino delgado predominaron en

varones, con edad mediana de 55 años, predominantemente en topografía yeyunal e histología de adenocarcinoma.

References

- Han JW, Hong SN, Jang HJ, Jeon SR, Cha JM, Park SJ, Byeon JS, Ko BM, Kim ER, Choi H, Chang DK. Clinical Efficacy of Various Diagnostic Tests for Small Bowel Tumors and Clinical Features of Tumors Missed by Capsule Endoscopy. *Gastroenterol Res Pract* 2015; 2015: 623208.
- Rondonotti E, Koulaouzidis A, Yung DE, Reddy SN, Georgiou J, Pennazio M. Neoplastic Diseases of the Small Bowel. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2017; 27: 93-112.
- Pennazio M, Rondonotti E, de Franchis R. Capsule endoscopy in neoplastic diseases. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 5245-5253.
- Cheung DY, Lee IS, Chang DK, Kim JO, Cheon JH, Jang BI, Kim YS, Park CH, Lee KJ, Shim KN, Ryu JK, Do JH, Moon JS, Ye BD, Kim KJ, Lim YJ, Choi MG, Chun HJ. Korean Gut Images Study Group. Capsule endoscopy in small bowel tumors: A multicenter Korean study. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2010; 25: 1079-1086.
- Pasha SF, Sharma VK, Carey EJ, Hara AK, Shiff AD, Gurudu SR, Heigh RI, Erickson PJ, Post JK, Fleischer DE, Leighton JA. Utility of video capsule endoscopy in the detection of small bowel tumors. A single center experience of 1000 consecutive patient. Proceedings of the 6th International Conference on Capsule Endoscopy. June 8-10; Madrid, Spain 2007. Nueva York: McGraw-Hill 2007: 45.
- Rondonotti E, Pennazio M, Toth E, Menchen P, Riccioni ME, De Palma GD, Scotto F, De Looze D, Pachofsky T, Tacheci I, Havelund T, Couto G, Trifan A, Kofokotsios A, Cannizzaro R, Perez-Quadrado E, de Franchis R. European Capsule Endoscopy Group; Italian Club for Capsule Endoscopy (CICE); Iberian Group for Capsule Endoscopy. Small-bowel neoplasms in patients undergoing video capsule endoscopy: a multicenter European study. *Endoscopy* 2008; 40: 488-495.
- Lim YJ, Lee OY, Jeon YT, Lim CY, Cheung DY, Cheon JH, Ye BD, Song HJ, Kim JS, Do JH, Lee KJ, Shim KN, Chang DK, Park CH, Jang BI, Moon JS, Chun HJ, Choi MG, Kim JO. Korean Gut Image Study Group. Indication for detection, completion and retention rates of small bowel capsule endoscopy based on the 10-years data from the Korean Capsule Endoscopy Registry. *Clin Endosc* 2015; 48: 399-404.
- Lewis BS, Eisen GM, Friedman S. A pooled analysis to evaluate results of capsule endoscopy trials. *Endoscopy* 2005; 37: 960-965.
- Ross A, Mehdizadeh S, Tokar J, Leighton J, Kamal A, Chen A, Schembre D, Chen G, Binmoeller K, KozarekIrving R, Dye WC, Gerson L, Harrison ME, Haluszka O, Lo S, Semrad C. Double balloon enteroscopy detects small bowel mass lesions missed by capsule endoscopy. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 2140-2143.
- Huprich JE, Fletcher JG, Fidler JL, Leighton JA, Kamal A, Chen A, Schembre D, Chen G, Binmoeller K, Kozarek R, Waxman I, Dye C, Gerson L, Harrison ME, Haluszka O, Lo S, Semrad C. Prospective blinded comparison of wireless capsule endoscopy and multiphase CT enterography in obscure gastrointestinal bleeding. *Radiology* 2011; 260: 744-751.
- Klein A, Dashkovsky M, Gralnek I, Peled R, Chowers Y, Khamaysi I, Har-Noy O, Levi I, Nadler M, Eliakim R, Kopylov U. Bowel preparation in "real-life" small bowel capsule endoscopy: a two-center experience. *Ann Gastroenterol* 2016; 29: 196-200.
- Johnston CA, Yung DE, Joshi A, Plevris JN, Koulaouzidis A. Small bowel malignancy in patients undergoing capsule endoscopy at a tertiary care academic center: Case series and review of the literature. *Endosc Int Open* 2017; 5: E463-E470.
- Lu Y, Fröbom R, Lagergren J. Incidence patterns of small bowel cancer in a population-based study in Sweden: increase in duodenal adenocarcinoma. *Cancer Epidemiol* 2012; 36: e158-e163.
- Trifan A, Singeap AM, Cojocariu C, Sfarti C, Stanciu C. Small bowel tumors in patients undergoing capsule endoscopy: a single center experience. *J Gastrointest Liver Dis* 2010; 19: 21-25.