

Metástasis hepáticas de tumores neuroendócrinos. ¿Cuán agresivos debemos ser?

Gustavo Podestá

Jefe de la Unidad de Hepatología, Cirugía Hepatobiliar y Trasplante Hepático, Fundación Favaloro. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina.

Cuando se evalúa el tratamiento de las metástasis hepáticas de tumores neuroendócrinos, nos cuestionamos cuán agresivos debemos ser, sobre todo con el acceso a determinadas herramientas que hoy nos posibilitan llegar cada vez más lejos. Los datos pueden ser controvertidos, pues se apoyan en la experiencia de cada profesional y en pocas publicaciones retrospectivas.

La incidencia de metástasis hepáticas de tumores neuroendócrinos crece en el mundo y alcanza actualmente el 10% de todas las metástasis hepáticas. Entre el 25% y el 90% de los pacientes con tumores neuroendócrinos debutan con metástasis hepáticas. La sobrevida a cinco años sin tratamiento alcanza el 20%, oscila entre 70 y 85% cuando se recurre a la resección curativa (R0), y puede alcanzar hasta el 63% con cirugía paliativa (R1). Cabe destacar que hoy en día la cirugía hepática tiene baja morbilidad, particularmente porque la población incluye pacientes no cirróticos y jóvenes.

En cuanto a las lesiones, por lo general son múltiples, pequeñas, bilobares, vascularizadas, asintomáticas y de diagnóstico incierto. La biopsia entonces logra descifrar el cuadro. A menudo no se logra hallar el tumor primario. Esto es lo que con frecuencia se observa en la práctica clínica diaria.

Respecto de las estrategias de tratamiento, se plantean interrogantes: ¿cuándo iniciarlo y si será curativo o paliativo? La lista de opciones incluyen: el manejo médico, el quirúrgico y las terapias endovasculares. En este último campo se han logrado avances importantes. Cabe agregar que las terapias ablativas (termoablación) representan una importante herramienta para el cirujano, particularmente en esta enfermedad caracterizada por su multicentricidad. Cirugía y terapias ablativas se pueden combinar en el mismo acto quirúrgico, aumentando la aplicabilidad del tratamiento con una baja tasa de morbilidad.

Muchos de los pacientes que son derivados a nuestro servicio presentan metástasis, pero carecen del diagnóstico de tumor primario. Esta situación afortunadamente está cambiando gracias al advenimiento de mejores recursos radiológicos orientados a la localización de tumores yeyuno-iliares, que son los más difíciles de identificar. Independientemente del conocimiento o no del tumor primario, la indicación de tratamiento quirúrgico dependerá de la factibilidad de tratar las metástasis.

En cuanto a la tecnología, gracias a la tomografía axial computada *multislice* 64 con reconstrucciones tridimensionales, es posible visualizar las adenomegalias en la raíz del mesenterio. Esta imagen "satélite" señala el sitio de origen de los pequeños tumores intestinales.

Es imperativo detectar estos tumores intestinales en forma precoz debido al atrapamiento que generan los ganglios en la raíz del mesenterio. Si la intención es una resección oncológica del tumor primario como parte de la estrategia que incluye el tratamiento R0 de las metástasis, idealmente habría que ir a buscarlos tempranamente aún sin tener evidencia de su localización.

En nuestra práctica, respetamos el algoritmo de la *European Neuroendocrine Tumor Society* (ENETS): en casos de enfermedad limitada o unilobar, una forma de presentación poco frecuente, el tratamiento es la resección hepática. Las lesiones bilobares o metástasis complejas deben ser evaluadas por cirujanos experimentados para determinar la mejor opción terapéutica. Habitualmente se utiliza combinación de tratamientos, como resección/radiofrecuencia, pero también se puede recurrir a la embolización arterial preoperatoria para reducir tamaño y luego resear. En otros casos se recurre a la embolización portal y cirugía en dos tiempos. Si las metástasis son irresecables, se recomienda buscar el tumor primario. Luego se procede a transformar las metás-

tasis no resecables en resecables mediante tratamiento médico multimodal, embolización o radiofrecuencia. En última instancia ENETS considera la posibilidad de realizar un trasplante hepático, sólo en pacientes cuidadosamente seleccionados.

Uno de los últimos casos que trató nuestro equipo sirve para ilustrar el tema en cuestión. Recibimos a una paciente joven de sexo femenino con tumor primario desconocido que luego se localizó en el intestino. La paciente presentaba múltiples metástasis (7) de distinto tamaño; una de ellas ubicada por detrás de las tres venas suprahepáticas y una por delante de la vena cava, lo cual las convertía en metástasis de difícil acceso.

Sin embargo, la paciente no presentaba, por su número (7) y tamaño (la mayor 5 cm), contraindicación para el tratamiento quirúrgico. En la cirugía se identificó la lesión primaria en el ileon, que como todas estas lesiones intestinales son pequeñas (5 mm), pero con compromiso ganglionar local significativo y atrapamiento de los vasos mesentéricos, requiriendo resección de la porción terminal de los mismos. Luego se realizó la metastasectomía y termoablación de la lesión ubicada entre las venas suprahepáticas y la vena cava. La paciente fue dada de alta seis días más tarde, sin complicaciones.

La anatomía patológica mostró la presencia de un tumor neuroendócrino de intestino, metástasis en diez de los doce ganglios, pero el Ki67 fue inferior a 2%.

El Dr Vincenzo Mazzaferro es Jefe del Departamento de Cirugía Hepatobiliar del *Instituto Nacional del Cáncer* de Milán, Italia. Es el autor de los criterios de selección de pacientes con hepatocarcinoma para trasplante hepático, los cuales son los más utilizados. De acuerdo a su experiencia en tumores neuroendócrinos, 68 pacientes fueron tratados con cirugía de resección o trasplante hepático. Compartimos algunos conceptos generales de los tratamientos quirúrgicos de estos tumores:

- 1- Actualmente hay más candidatos a dichos tratamientos debido a la detección y derivación más temprana.
- 2- La citorreducción es una alternativa aceptable de tratamiento, ya que modifica el curso de la enfermedad. Debido a la multicentricidad hepática, muchas resecciones no son R0, sino R1. La sobrevida a cinco años supera el 80%, pero es muy baja si se analiza la sobrevida libre de enfermedad (menor a 30 %).

- 3- El trasplante hepático es una indicación muy controvertida debido a la poca experiencia y alta recurrencia. Sin embargo, datos recientes del grupo de Milán demostrarían que en grupos selectos de pacientes sería una buena indicación.

Los criterios de selección de pacientes para trasplante hepático fueron:

- 1- Tumores de baja malignidad, tumor carcinoide con Ki-67 bajo (en lo posible menor a 2%).
- 2- Tumor primario resecado en forma completa y que pertenezca al drenaje venoso portal.
- 3- Enfermedad estable durante por lo menos seis meses.
- 4- Compromiso del parénquima hepático menor o igual al 50%.
- 5- Pacientes menores de 55 años.

Los resultados con el trasplante hepático en 26 pacientes tratados por el grupo de Milán han sido excelentes, con muy buena sobrevida alejada (esperamos su publicación).

En conclusión, la evidencia en base a estudios retrospectivos demuestra que la resección de metástasis hepáticas de tumores neuroendócrinos (R0 o R1) modifica la sobrevida de pacientes seleccionados. La termoablación por radiofrecuencia, la embolización arterial o portal y la cirugía en dos tiempos aumentan la aplicabilidad de los tratamientos quirúrgicos.

El trasplante hepático es una indicación controvertida. Sin embargo, existen algunas evidencias a favor de su beneficio en pacientes seleccionados.

Las decisiones respecto de los candidatos a cirugía han de ser tomadas en forma compartida y consensuada con oncólogos y gastroenterólogos. Sólo así, los pacientes se beneficiarán con estos tratamientos.

Durante la discusión se mencionaron puntos de interés tales como:

1. Cirugía radioguiada para resecar.
2. Ecografía intraoperatoria para detectar lesiones de 1 ó 2 mm (*state of the art*).
3. Imagenología: mejora la selección de pacientes, puesto que 20% de la enfermedad no se detecta antes de la cirugía.
4. Importancia de la TAC *multislice*: se detectan lesiones menores de 5 mm.
5. Termoablación: es una excelente herramienta en

manos de cirujanos especializados en resección quirúrgica, capaces de lograr un adecuado *debulking*.

6. ¿Cuál es la menor cantidad de tejido hepático que debe dejarse? Habitualmente entre un 30 y 40 % del hígado es el límite, dependiendo de las condiciones previas del mismo (peliosis, grasa, fibrosis, etc.).

7. *Screening* para segundos tumores no endócrinos. Existen pocos datos. El principal factor de riesgo es la presencia de un segundo tumor. En un 15-25% de los casos existe asociación con 2^{dos} primarios, principal adenocarcinoma de origen digestivo. Por lo tanto, debe realizarse seguimiento a largo plazo.

8. Regionalización de la patología y concentración de la casuística, dada la complejidad de la investigación clínica y las numerosas opciones de tratamiento.

Esta es la única forma en que el oncólogo, el gastroenterólogo, el cirujano y sobre todo el equipo, logran experiencia. Se deben generar protocolos y dejar de lado el individualismo para adoptar un enfoque multidisciplinario: esta es la forma de construir la medicina en la actualidad en base al trabajo conjunto de especialistas, y entidades guber-

namentales o privadas. A modo de ejemplo se pueden mencionar el Grupo de Uppsala y el grupo de San Pablo que funcionan como centros de intercambio y derivación de excelencia.

Obtención de fondos: es más sencillo si la iniciativa parte desde el grupo multidisciplinario que en forma individual. En el caso de Italia, por ejemplo, el grupo recibe financiación desde hace 12 años desde los Ministerios de Educación y Salud.

9. Divulgación entre la población de la existencia de grupos como Argentum: muchas veces son los mismos pacientes los que exigen ser tratados o derivados a estos grupos, cuando tienen conocimiento de su existencia. Se sugirió al crecimiento y participación activa en las diversas sociedades médicas vinculadas con esta patología.