

◆ CASO CLÍNICO

Trasplante hepático como tratamiento de las metástasis de tumores neuroendócrinos: primer reporte en la Argentina

Emilio Quiñonez,¹ Pablo Capitanich,¹ Margarita Anders,² José Luis Fernández,³ Víctor Serafini,⁴ Luis Viola,³ Ricardo Mastai,² Lucas McCormack¹

¹ Unidad de Cirugía Hepatobiliar y Trasplante Hepático. Servicio de Cirugía General; ² Servicio de Hepatología y Trasplante Hepático. Hospital Alemán de Buenos Aires. Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

³ Servicio de Gastroenterología; ⁴ Servicio de Cirugía General. Sanatorio Güemes. Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Presentado en la Academia Argentina de Cirugía (sesión del 27 de mayo de 2009).

Acta Gastroenterol Latinoam 2011;41:242-246

Resumen

Los tumores neuroendócrinos son neoplasias raras que presentan una evolución muy lenta y cuya principal causa de muerte son las metástasis hepáticas irresecables. Se presenta el primer reporte en la Argentina de un trasplante hepático indicado para el tratamiento de una paciente con metástasis hepáticas irresecables de un tumor neuroendócrino de origen pancreático. Se trata de una mujer de 48 años con diagnóstico simultáneo de tumor neuroendócrino de páncreas y múltiples metástasis hepáticas. Luego de una correcta estadificación mostrando ausencia de enfermedad extrahepática, se decidió realizar la resección del tumor primario por medio de una esplenopancreatectomía. Seis meses después la paciente fue re-estadificada con una tomografía computada de abdomen y tórax y un octreo-scan sin evidenciarse diseminación extrahepática ni recurrencia local de la enfermedad. Debido a un franco deterioro de su calidad de vida a expensas de una hepatomegalia, se decidió su inclusión en lista de espera. Se solicitó una vía de excepción al comité de expertos del Instituto Nacional Central Único Coordinador de Ablación e Implante (INCUCAI) y éste otorgó un puntaje adicional de MELD (model for end stage liver disease) para priorizar al paciente en lista de espera. A los 12 meses de la resección del tumor primario y en ausencia de progresión tumoral evidente, se realizó el trasplante con donante cadavérico. A los 18 meses del trasplante requirió la reparación quirúrgica de una estenosis de la anastomosis biliar, constatándose una recurrencia peritoneal de su enfermedad neoplásica. Actualmente, a 24 meses post-trasplante, la paciente presenta una excelente calidad de vida con buena función del injerto. Reportamos este caso de trasplante hepático por metástasis hepáticas de tumores neuroendócrinos y realizamos una revisión de la literatura en este controvertido tópico.

mosis biliar, constatándose una recurrencia peritoneal de su enfermedad neoplásica. Actualmente, a 24 meses post-trasplante, la paciente presenta una excelente calidad de vida con buena función del injerto. Reportamos este caso de trasplante hepático por metástasis hepáticas de tumores neuroendócrinos y realizamos una revisión de la literatura en este controvertido tópico.

Palabras claves. Metástasis hepáticas, tumor neuroendócrino, trasplante hepático.

Liver transplantation for the treatment of non-resectable metastases of neuroendocrine tumors: first report in Argentina

Summary

Neuroendocrine tumors are uncommon cancers characterized by a slow grow rate. Unresectable liver metastases are the main cause of death in patients with these tumors. This is the first Argentine report of a liver transplantation as an indication for the treatment of unresectable liver metastases from a pancreatic neuroendocrine tumor. We present a 48-year-old woman with diagnosis of a pancreatic neuroendocrine tumor with multiple bilobar unresectable liver metastases. A splenopancreatectomy was performed after a complete staging revealed absence of extrahepatic disease. Six months later, a follow-up performed with thoracoabdominal CT scan and octreo-scan was consistent with no tumor recurrence or extrahepatic disease. As the huge hepatomegaly caused a notorious deterioration in the patient's quality of life, we decided to include her in the waiting list for liver transplantation. Priority

Correspondencia: Lucas McCormack

Unidad de Cirugía Hepatobiliar y Trasplante Hepático. Servicio de Cirugía General. Hospital Alemán de Buenos Aires. Av Pueyrredón 1640 (CP 1118). Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina. Tel.: 54 11 4727 7000 / Fax: 54 11 4727 7014 E-mail: lmcormack@hospitalaleman.com

points were requested to the MELD (model for end stage liver disease) Exceptions Experts Committee with a positive response. Twelve months after the primary surgery, with a MELD score of 23 points, a deceased donor liver transplantation was performed without evidence at that moment of residual disease. Eighteen months after liver transplantation, the patient required the surgical repair of a stenosis in the biliary anastomosis. At the surgery peritoneal tumor recurrence was diagnosed. Now, 24 months after liver transplantation the patient has an excellent quality of life and a well functioning graft. We report this case of a liver transplantation as an indication for the treatment of liver metastases from a neuroendocrine tumor and we review the literature on this controversial issue.

Key words. Liver metastases, neuroendocrine tumor, liver transplantation.

Abreviaturas.

MELD: model for end stage liver disease.

INCUCAI: Instituto Nacional Central Único Coordinador de Ablación e Implante.

Los tumores neuroendócrinos de origen gastrointestinal son neoplasias raras que presentan una evolución muy lenta. La causa principal de muerte en estos pacientes son las metástasis hepáticas, casi siempre presentes al momento del diagnóstico. Algunos pacientes se mantienen asintomáticos durante largos períodos, mientras que otros presentan síntomas relacionados con la secreción hormonal por parte del tumor o dolor producido por el aumento del tamaño hepático. Las metástasis son en general multifocales o difusas no siendo pasibles de resecciones hepáticas con intención curativa.¹⁻³

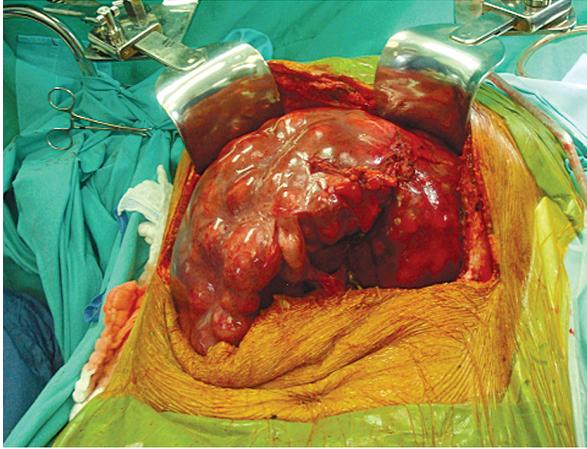
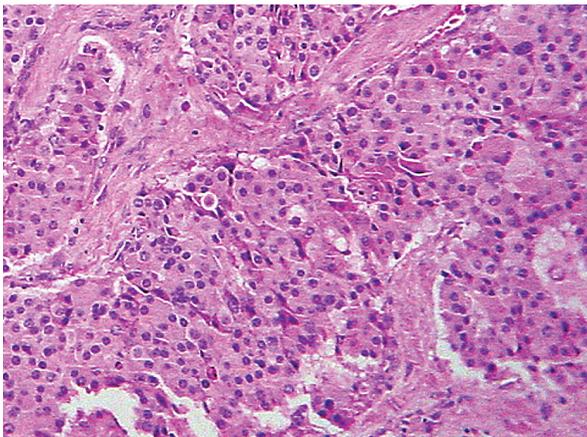
El trasplante hepático representa una opción en el tratamiento de estos tumores, aunque los criterios de selección no están aún esclarecidos. La experiencia en trasplante hepático en la Argentina lleva más de 20 años con más de 4.000 casos de procedimientos realizados utilizando donantes vivos y cadavéricos. A pesar de ello, no existen reportes en la literatura nacional de la indicación de trasplante hepático para el manejo de pacientes con enfermedad neoplásica metastásica. El objetivo de esta presentación es realizar el primer reporte de la indicación de un trasplante hepático para el tratamiento de esta patología y realizar una revisión de la literatura en este controvertido tópico.

Caso clínico

Se trata de una paciente de 48 años de edad, sin antecedentes de importancia, que comienza con un cuadro de náuseas, vómitos y pérdida de peso de tres meses de evolución. Se realiza una tomografía axial computada de abdomen y tórax que muestra múltiples imágenes focales hepáticas irresecables compatibles con secundarismo y una imagen redondeada de aspecto sólido a nivel del cuerpo de páncreas. No se detecta enfermedad fuera del abdomen. Se decide realizar una biopsia de las lesiones hepáticas cuya anatomía patológica informa carcinoma endocrino bien diferenciado no funcionante con un Ki 67 de 1%.

Con el diagnóstico de tumor neuroendócrino de páncreas y metástasis hepáticas, en agosto de 2007 la paciente es sometida a una esplenopancreatectomía con la intención de reseca el tumor primario y se confirma la existencia de metástasis hepáticas múltiples e irresecables. La anatomía patológica de la pieza quirúrgica arroja como resultado un carcinoma endócrino bien diferenciado con patrón de crecimiento sólido, trabecular y glandular, con necrosis focal y sin invasión perineural en las secciones estudiadas. Se constatan 8 ganglios metastásicos de un total de 12 resecaos con la pieza. El marcador Ki 67 es de 5% a 10%.

Seis meses después de la cirugía se realiza una reestadificación con una tomografía axial computada (TAC) de abdomen y tórax y con un *octreo-scan* que solo muestran captación del trazador a nivel hepático, sin evidenciarse diseminación extrahepática ni recurrencia local de la enfermedad. Teniendo en cuenta un franco deterioro de la calidad de vida de la paciente debido a una severa hepatomegalia, objetivado con un formulario SF-36, se decide en forma multidisciplinaria su inclusión en la lista de espera para trasplante hepático. Debido a que el puntaje de MELD (model for end stage liver disease) en la lista de espera es extremadamente bajo (7 puntos) y considerando la alta necesidad de trasplante, se realiza la solicitud de una vía de excepción al Comité de Expertos del INCUCAI (Instituto Nacional Central Único Coordinador de Ablación e Implante) para que le otorgue puntaje adicional en la lista de espera. Dicha solicitud es aprobada y la paciente recibe un puntaje adicional de 23 puntos de MELD. Luego de una permanencia en lista de 3 meses y a 12 meses de la cirugía del tumor primario, se realiza un trasplante hepático con resección completa de la vena cava retro-hepática (Figuras 1, 2 y 3).

Figura 1. *Visión intraoperatoria.***Figura 2.** *Visión de la superficie de corte hepática.***Figura 3.** *Microscopía de un nódulo metastásico en hígado (hematoxilina-eosina, 40 X).*

Luego de la hepatectomía total se evidencian lesiones compatibles con secundarismo peritoneal que son confirmadas posteriormente en el estudio dife-

rido de la biopsia. El implante del nuevo órgano se realiza sin complicaciones intraoperatorias. La paciente es externada al décimo día del postoperatorio. Al día 17 presenta un cuadro de dolor abdominal, una hemorragia digestiva alta y un aumento de la bilirrubina. Se realiza una TAC de abdomen que muestra una colección líquida a nivel del hipocondrio izquierdo y necrosis del segmento II, por lo cual se decide someter a la paciente a una laparotomía en la que se realiza el drenaje de un bilioma y la resección del segmento II. Se asocia dicho procedimiento a una derivación bilio-digestiva. La paciente continúa durante el postoperatorio con un cuadro de ictericia, dolor abdominal y hemorragia digestiva alta. Se decide realizar una angiografía que evidencia un pseudoaneurisma a nivel de la arteria hepática izquierda, por lo cual se procede a la embolización de la misma. A los 10 días del procedimiento la paciente es externada con buena evolución. La inmunosupresión se realiza siguiendo un esquema basado en sirolimus debido a la enfermedad metastásica que condicionó la indicación de trasplante. Es sabido que los inhibidores de la calcineurina aumentan el riesgo de neoplasias post-trasplantes. Por el contrario, el sirolimus ha demostrado tener propiedades anti-neoplásicas tanto *in vitro* como en modelos animales. Éste limitaría el crecimiento tumoral mediante un doble efecto a nivel de su irrigación, por un lado, inhibiendo la formación de neovasos a través de su efecto antiangiogénicos y, por el otro, disminuyendo la irrigación tumoral mediante la formación de microtrombos vasculares. Durante su seguimiento la paciente presenta una estenosis biliar a los 18 meses que requiere una hepático-yeyuno anastomosis. Durante el procedimiento se evidencian lesiones peritoneales que la anatomía patológica informa como de origen neoplásico. Actualmente, a 24 meses del trasplante, la paciente se encuentra con una excelente calidad de vida y una correcta funcionalidad del injerto.

Discusión

Desde el comienzo de su desarrollo, el trasplante hepático ha sido postulado como opción en el tratamiento de las metástasis hepáticas irresecables en general. Los pobres resultados obtenidos al inicio de la experiencia, probablemente relacionados con las malas indicaciones, desalentaron su uso en esta patología.

La resección hepática con intención curativa es el

tratamiento de elección para las metástasis de tumores neuroendócrinos y se han comunicado tasas de supervivencia a los 5 años de 46% a 76%. Sin embargo, el hecho de que con frecuencia las metástasis de estos tumores sean múltiples y bilobares, hace que el número de pacientes candidatos a resección hepática sea inferior al 20%. Por esta razón, el trasplante hepático se ha considerado una alternativa terapéutica potencialmente curativa en estos pacientes. Está demostrado que el trasplante hepático mejora la sobrevida a cinco años en forma significativa en pacientes con estas características (20% a 30% Vs. 67 a 80%).^{2,3} Sin embargo, los resultados publicados hasta la fecha provienen de trabajos retrospectivos que incluyen un escaso y heterogéneo número de pacientes con criterios de selección muy variados. Probablemente las múltiples opciones terapéuticas disponibles para estos pacientes sean la causa de lo anteriormente expresado.

En 1997 Le Treut y col presentaron en un trabajo multicéntrico francés la primera experiencia en el tratamiento de las metástasis hepáticas de tumores neuroendócrinos. Quizás el dato más relevante de este trabajo haya sido que todos los centros encuestados estuvieron de acuerdo con la indicación del trasplante en estos pacientes, hayan tenido o no pacientes trasplantados por esa entidad. Dicha serie de 31 casos presentó una sobrevida a los 5 años del 36%.⁴ En 1998 Lehnert, analizando 103 casos, comunicó una supervivencia media a los 5 años del 47%, la mitad de ellos libre de enfermedad.⁵ En 2002, San Juan y col, sobre un total de 8.173 trasplantes hepáticos, describieron 24 casos con una sobrevida y una tasa de recurrencia a los 5 años de 50% y 81%, respectivamente.⁶ Finalmente, Que y col, en otro análisis de 93 casos, comunicaron una sobrevida a los 5 años del 51%.⁷ Estos resultados confirman que el empleo del trasplante hepático puede lograr buenas tasas de sobrevida. En su trabajo, Le Treut y col muestran que la hepatomegalia, el tumor primario a nivel del duodenopáncreas y la cirugía abdominal superior son factores pronósticos desfavorables en un análisis multivariado.⁸ Por el contrario, Van Vilsteren y col describen como factores de buen pronóstico la edad menor de 55 años, un intervalo libre de enfermedad de 6 meses desde la resección del tumor primario y el bajo índice de proliferación tumoral (Ki 67 menor de 10%).¹

La expresión de algunos marcadores histoquímicos como el Ki 67 (marcador de proliferación celular) y la E-catenina (marcador de metástasis poten-

cial) han sido indicados como factores pronósticos. Valores de Ki 67 bajos junto a una expresión regular de E-catenina se han asociado a una mejor sobrevida. Sin embargo, estos datos no han sido validados en trabajos prospectivos. El grupo del Instituto Oncológico de Milán muestra excelentes resultados con los siguientes criterios: edad menor de 55 años, metástasis provenientes de tumores carcinoides primarios que drenen en el sistema portal, compromiso metastásico del hígado menor de 50%, resección del tumor primario previo al trasplante y observación de las mismas durante un período de tiempo.⁹ Van Vilsteren y col presentan como criterios de selección la confirmación histológica tanto del tumor primario como de las metástasis, que las metástasis hepáticas sean bilobares e irreseccables, que el tumor primario haya sido resecado en forma completa y que no haya evidencia de enfermedad extrahepática con un intervalo adecuado de observación sin progresión tumoral.¹

En consecuencia, los criterios de selección son variables y dependen de varios factores según el autor consultado. En el caso presentado se combinaron varios factores que nos motivaron a indicar el trasplante hepático: franco deterioro de la calidad de vida por la hepatomegalia, resección completa y radical del tumor primario, ausencia de enfermedad hepática fuera del hígado, ausencia de progresión tumoral en un intervalo de observación de 6 a 12 meses desde la resección del tumor primario y un Ki 67 menor de 10%. Este pensamiento fue claramente avalado por la Comisión de Expertos del INCUCAI que otorgó la vía de excepción con puntajes adicionales que favorecieron la posición del paciente en lista de espera nacional y un subsecuente proceso rápido de adjudicación del órgano.⁶ El manejo de la inmunosupresión utilizando el sirolimus que presenta efectos antiproliferativos y antineoplásicos pudo haber jugado un rol importante en los buenos resultados alejados luego del trasplante hepático.¹¹

Cabe destacar que según información suministrada por el UNOS (*United Network for Organ Sharing*), en el período comprendido entre marzo de 2002 y diciembre de 2007 se solicitaron en Estados Unidos 74 vías de excepción por metástasis de tumores neuroendócrinos no resecables, de las cuales 66,2% fueron aprobadas, subiendo el puntaje MELD promedio de 8 a 23 puntos.¹²

Las recidivas post-trasplante suelen presentarse en el sitio del tumor primario o en el hígado implantado, siendo el *octreo-scan* el estudio de elección

para la detección de las mismas. Pueden encontrarse metástasis extra-abdominales en el tórax o hueso, pero no son frecuentes. Frilling y col presentan una sobrevida libre de enfermedad del 69,4%; 48,3%; y 48,3% a 1, 2 y 5 años respectivamente.² El uso del PET es poco promisorio dado que en general son tumores con un bajo potencial proliferativo. Sin embargo, existen reportes de su utilidad para detectar tumores a nivel de tórax y abdomen, sobre todo cuando es difícil la localización del tumor primario. Sin embargo, la baja disponibilidad del método y el alto costo limitan su uso.

En conclusión, el trasplante hepático debería ser considerado como una herramienta adicional en el control de pacientes portadores de metástasis hepáticas irresecables de un tumor neuroendócrino, ofreciendo una buena calidad de vida con un adecuado funcionamiento del injerto a largo plazo. Esta indicación debería estar limitada a aquellos pacientes que presenten factores pronósticos favorables y se debe considerar el deterioro de la calidad de vida del paciente como un elemento importante en la decisión terapéutica.

Referencias

1. van Vilsteren FG, Baskin-Bey ES, Nagorney DM, Sander-son SO, Kremers WK, Rosen CB, Gores GJ, Hobday TJ. Liver transplantation for gastroenteropancreatic neuroendocrine cancers: defining selection criteria to improve survival. *Liver Transpl* 2006;12:448-456.
2. Frilling A, Malago M, Weber F, Paul A, Nadalin S, Sotiropoulos GC, Cicinnati V, Beckebaum S, Bockisch A, Mueller-Brand J, Hofmann M, Schmid KW, Gerken G, Broelsch CE. Liver transplantation for patients with metastatic endocrine tumor: single-center experience with 15 patients. *Liver Transpl* 2006;12:1089-1096.
3. Olausson M, Friman S, Herlenius G, Cahlin C, Nilsson O, Jansson S, Wängberg B, Ahlman H. Orthotopic liver or multivisceral transplantation as treatment of metastatic neuroendocrine tumors. *Liver Transpl* 2007;13:327-333.
4. Le Treut YP, Delpero JR, Dousset B, Cherqui D, Segol P, Manton G, Hannoun L, Benhamou G, Launois B, Boillot O, Domergue J, Bismuth H. Results of liver transplantation in the treatment of metastatic neuroendocrine tumors: a 31-case French multicentric report. *Ann Surg* 1997;225:355-364.
5. Lehnert T. Liver transplantation for metastatic neuroendocrine carcinoma: an analysis of 103 patients. *Transplantation* 1998;66:1307-1312.
6. San Juan F, Prieto M, Moya A, Orbis F, López Andújar R, Berenguer M. El papel del trasplante en el tratamiento de las metástasis hepáticas. *Cir Esp* 2002;71(Supl 1):62-69.
7. Que FG, Sarmiento JM, Nagorney DM. Hepatic surgery for metastatic gastrointestinal neuroendocrine tumors. *Cancer Control* 2002;9:67-79.
8. Le Treut YP, Grégoire E, Belghiti J, Boillot O, Soubrane O, Manton G, Cherqui D, Castaing D, Ruszniewski P, Wolf P, Paye F, Salame E, Muscari F, Pruvot FR, Baulieux J. Predictors of long-term survival after liver transplantation for metastatic endocrine tumors: an 85-case French multicentric report. *Am J Transplant* 2008;8:1205-1213.
9. Mazzaferro V, Pulvirenti A, Coppa J. Neuroendocrine tumors metastatic to the liver: how to select patients for liver transplantation? *J Hepatol* 2007;47:460-466.
10. McCormack L, Quiñonez E, Capitanich P, Goldaracena N, Kerman Cabo J, Rios M, Mezzadri N, Mastai R. Rescue policy of discarded liver grafts: single-center experience transplanting livers that nobody wants. *HPB (Oxford)* 2010;12:523-530.
11. Gutierrez-Dalmau A, Campistol JM. Immunosuppressive therapy and malignancy in organ transplant recipients: a systematic review. *Drugs* 2007;67:1167-1198.
12. United Network for Organ Sharing. www.unos.org.