

Manejo quirúrgico de metástasis hepáticas de tumores neuroendocrinos

GASTROENTEROPANCREÁTICOS

GERMÁN GÓMEZ*, MD, FACS

Resumen

Han aumentado los diagnósticos de tumores neuroendocrinos de origen gastroenteropancreático. Las metástasis hepáticas son el principal factor pronóstico de supervivencia. De las múltiples modalidades terapéuticas existentes, la metastasectomía ofrece los mejores resultados en supervivencia y control de los síntomas causados por la sobreproducción hormonal. La selección adecuada de los pacientes es crucial.

Introducción

Los tumores neuroendocrinos de origen gastroenteropancreático (GEP-NET, por sus siglas en inglés) tienen un cuadro clínico variable y difícil en la gran mayoría de los pacientes. El diagnóstico puede tardar hasta décadas (figura 1), no solo porque se pueden presentar síntomas inciertos durante largo tiempo o síndromes variables según el tipo de producción hormonal del tumor, sino además por la existencia de múltiples algoritmos de diagnóstico y manejo, siendo uno de los más utilizados el de Norfolk.¹ Un alto porcentaje de los pacientes son diagnosticados en etapas avanzadas de la enfermedad, muchos con metástasis hepáticas.

Un mejor entendimiento de la enfermedad y la estandarización de los parámetros de diagnóstico y clasificación anatomopatológica (figura 2) han ayudado a elevar el número de casos identificados en las últimas décadas.

Para el manejo de la enfermedad metastásica hepática, es claro que el tratamiento con mejor potencial curativo es la resección quirúrgica completa en pacientes adecuadamente seleccionados.²

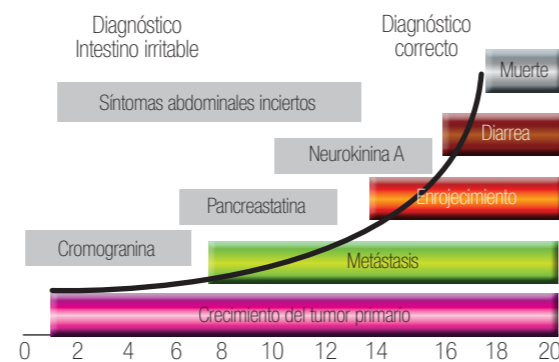


FIGURA 1. Historia natural de los tumores carcinoides. Tomado de: Endocrinol Metab Clin North Am. 2011;40(1):19-63.

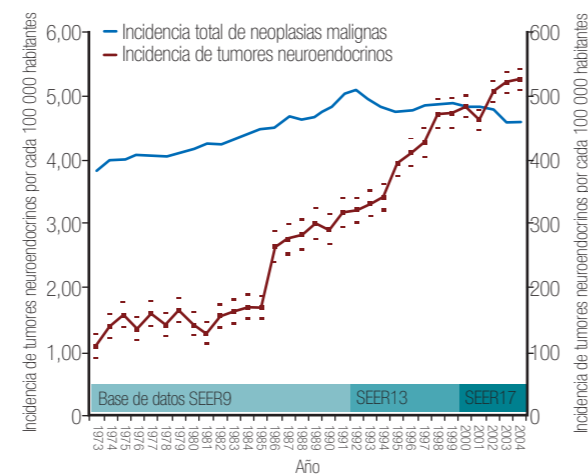


FIGURA 2. Incidencia de los tumores neuroendocrinos en el tiempo. Tomado de: J Clin Oncol. 2008;26(18):3063-72.

Con un diagnóstico preciso, la supervivencia de los tumores neuroendocrinos es definitivamente mejor que la observada en los carcinomas de las mismas localizaciones anatómicas (figura 3).

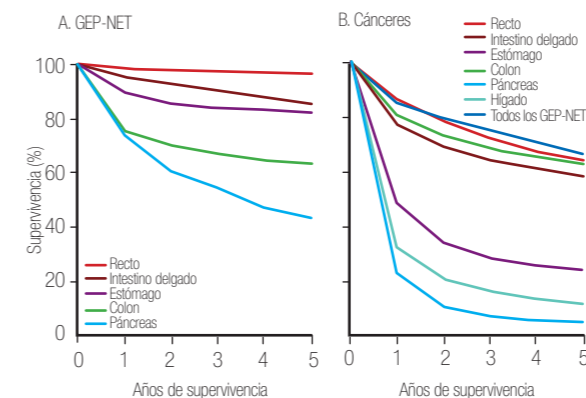


FIGURA 3. Supervivencia a 5 años de tumores neuroendocrinos (A) y cánceres gastroenteropancreáticos (B). Tomado de: Lancet Oncol. 2014;15(1):e8-21.

Metástasis hepáticas

La presencia de metástasis hepáticas es definitivamente el principal factor pronóstico de supervivencia en pacientes con GEP-NET, independientemente del sitio de origen del tumor. La supervivencia a 5 años en pacientes sin metástasis es de 75-99% y desciende al 13-54% en cohortes de pacientes no tratados.³

El sitio más frecuente del tumor primario es el intestino delgado, seguido por el páncreas. El recto y el apéndice son los sitios menos frecuentes. En casos raros con lesiones hepáticas y tumor primario desconocido, podría tratarse de un tumor neuroendocrino primario del hígado.

Dependiendo del grado de actividad neuroendocrina y el volumen tumoral, los pacientes con metástasis hepáticas pueden ser asintomáticos o desarrollar síntomas muy incapacitantes causados por el exceso hormonal, como el síndrome carcinoide o la hipoglicemia severa en pacientes con insulinoma. La hepatomegalia, la alteración de la función hepática y la insuficiencia hepática son raras.

Las metástasis hepáticas pueden ser la primera manifestación de la enfermedad, y su diagnóstico requiere un estudio bioquímico e imagenológico específico.

El estudio inicial se hace con una tomografía computarizada multifase y/o resonancia nuclear con protocolo para hígado. El comportamiento de la lesión en la fase arterial es el parámetro que sugiere el

origen neuroendocrino del tumor primario en los pacientes con metástasis hepática.

El estudio bioquímico más utilizado es el marcador tumoral cromogranina A en plasma (CgA). También se hace una medición del principal metabolito de la serotonina en orina: el ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA). En caso de síndrome clínico, se practica un estudio hormonal específico (por ejemplo, niveles de gastrina si hay sospecha de gastrinoma).⁴ En los pacientes con tumores pancreáticos y duodenales hay que descartar neoplasia endocrina múltiple tipo I, de la que existen tumores funcionales o no funcionales, siendo los más frecuentes el gastrinoma (síndrome de Zollinger-Ellison) y el insulinoma.

Los estudios de medicina nuclear en pacientes con tumores con expresión de receptores de somatostatina son el estándar actual; los más utilizados son el Octreoscan® y últimamente, con mejor sensibilidad y especificidad, el DOTATOC. En casos seleccionados debe tomarse un PET-CT; los estudios de fusión ⁶⁸Ga-DOTATOC PET-CT son de gran utilidad en la evaluación de los pacientes con enfermedad metastásica.

Hasta el 70% de los pacientes con síndrome carcinoide desarrolla enfermedad cardíaca carcinoide, la cual siempre debe ser descartada con ecocardiograma debido a la alta mortalidad que implica el compromiso del corazón derecho. Estos pacientes también presentan hígado pulsátil, por lo que se debe evitar cualquier manejo que implique atravesar la cápsula hepática. A partir de la experiencia de la Clínica Mayo, se recomienda la reparación quirúrgica de la enfermedad valvular cardíaca, con lo cual en un porcentaje de pacientes se podría llevar a cabo la cirugía del hígado.⁵

Enfoque

Un alto porcentaje de los pacientes con GEP-NET y metástasis hepáticas se presenta con enfermedad muy avanzada, lo cual se confirma con el ⁶⁸Ga-DOTATOC PET-CT. En esta población el manejo será paliativo, y la elección del tipo de terapia dependerá del compromiso extrahepático, las lesiones en el hígado y el estado del paciente. Existen varias modalidades de manejo:

- Bioterapias con análogos de somatostatina
- Terapias antiproliferativas con interferón
- Everolimus
- Sunitinib
- Quimioterapia
- Radioterapia interna selectiva (microesferas con ⁹⁰Y)
- Terapias ablativas percutáneas (radiofrecuencia o microondas)

* Cirugía vascular, hepatopancreatobiliar y trasplantes. Clínica del Country, Bogotá. ggomezsa@gmail.com

- Embolización transarterial
- Quimioembolización transarterial
- Radioterapia conformacional
- Terapia con radionúcleos

Los resultados con estas terapias son variables. Dependiendo de la evolución del paciente, existe la posibilidad de practicarlas de manera secuencial.

En los pacientes candidatos a cirugía y en manejo paliativo el tratamiento es multimodal y con frecuencia secuencial, con diferentes terapias según la enfermedad, su evolución y el control de los síntomas causados por sobreproducción hormonal.

Cirugía

El hígado es el sitio dominante de las metástasis en más del 50% de los pacientes. El estándar terapéutico es la resección hepática, tanto en el manejo paliativo como en cirugía con intención curativa. Dependiendo del compromiso del hígado, los pacientes pueden ser candidatos a:

- Citorreducción (R2)
- Resección (R0/R1)
- Trasplante hepático

Los candidatos a cirugía deben ser seleccionados cuidadosamente para obtener los mejores resultados. La resecabilidad de las lesiones se evalúa con base en los hallazgos de la tomografía computarizada o resonancia nuclear preoperatoria. Para decidir el tipo de manejo quirúrgico existen unos prerrequisitos a tener en cuenta:

- GEP-NET bien diferenciado
- Estado general y comorbilidades
- Exclusión de enfermedad extrahepática no resecable
- Posibilidad de resección R0 con remanente hepático suficiente
- Ausencia de enfermedad carcinoide cardíaca avanzada
- Si está indicado, realizar cirugía valvular cardíaca previa
- Idealmente, resección previa del tumor primario o considerar resección sincrónica

En el planeamiento prequirúrgico no solo son importantes los estudios imagenológicos para decidir el tipo de resección; también se debe hacer una completa evaluación hormonal. En los pacientes con tumores productores de hormonas está indicado el uso de octreótido desde el período preoperatorio para evitar una crisis carcinoide.

Citorreducción (R2)

Para que la citorreducción sea eficaz debe resecarse al menos el 90% del volumen tumoral, lo que

requiere una selección apropiada de los pacientes. Esta cirugía está indicada para control del dolor, alivio de síntomas obstructivos y mejoría de la calidad de vida cuando el manejo médico no ha logrado un control adecuado de los síntomas hormonales. Se obtiene alivio sintomático hasta en el 90% de los pacientes operados.⁶

El resultado más importante de la citorreducción es la prolongación de la sobrevida, como se demuestra en la serie de la Clínica Mayo, con una sobrevida a 5 años de 61% para el grupo total.⁷

Resección (R0/R1)

Como se anotó arriba, esta es la terapia con los mejores resultados de sobrevida y control de síntomas hormonales. La revisión Cochrane demuestra un aumento en la sobrevida a 5 y 10 años en los pacientes llevados a resección hepática cuando se comparan con otras terapias dirigidas al hígado en pacientes con metástasis hepáticas resecables.⁸

Debido a la dificultad de diagnosticar los GEP-NET a tiempo, solo el 10-20% de los pacientes son candidatos a resección.⁹ La elección del tipo de cirugía se basa en el planeamiento preoperatorio con las imágenes apropiadas, y teniendo en cuenta los prerrequisitos arriba descritos. Para propósitos de la cirugía, el compromiso hepático metastásico se clasifica en:

- Tipo I: metástasis única de cualquier tamaño
- Tipo II: metástasis grandes aisladas acompañadas de pequeños depósitos bilobares
- Tipo III: extensa enfermedad bilobar metastásica diseminada

Los casos ideales para resección son los pacientes con compromiso hepático tipo I. Las lesiones tipo III se consideran irresecables. Entre los pacientes con lesiones tipo II se debe seleccionar cuáles podrían ser candidatos a cirugías más complejas.

En los centros de referencia se puede mejorar la resecabilidad de los pacientes con metástasis sincrónicas bilobares empleando varias modalidades terapéuticas. Estas incluyen ablación con radiofrecuencia de algunas de las metástasis, en conjunto con resección de las lesiones dominantes. También se puede embolizar la vena porta en el preoperatorio para inducir hipertrofia hepática contralateral, lo que permite una resección derecha extendida más segura. Otra posibilidad es la cirugía en dos etapas: en el primer procedimiento se practica resección no anatómica de las lesiones del hígado izquierdo y ligadura de la vena porta derecha, y en un segundo procedimiento, si hay hipertrofia que asegure un adecuado volumen hepático residual izquierdo, se practica la resección del hígado derecho.

Después de la resección hepática se reporta una sobrevida global de 46-86% a 5 años y de 35-79% a 10 años.⁷

Trasplante hepático

Las metástasis hepáticas de GEP-NET son la única indicación aceptada de trasplante hepático en pacientes con enfermedad secundaria hepática debidamente seleccionados.¹⁰ El trasplante se reserva para las metástasis irresecables, y la selección de los pacientes utiliza los criterios de Milán:

- GEP-NET bien diferenciados
 - Tumor primario con drenaje portosistémico
 - Edad menor de 55 años
 - Enfermedad estable por al menos 6 meses antes del trasplante
 - Antes del trasplante, haber recibido resección R0 del tumor primario, incluyendo linfadenectomía extensa
 - Compromiso tumoral del hígado menor al 50% del volumen hepático
 - Ki-67 <5%
 - Ausencia de enfermedad extrahepática
 - Laparoscopia de estadificación previa al trasplante
- Siguiendo protocolos estrictos de inclusión se han reportado tasas de sobrevida a 5 años de hasta 90%.

Conclusiones

Las metástasis hepáticas son frecuentes en la evolución de los tumores neuroendocrinos de origen gastroenteropancreático. La elección entre las múltiples terapias disponibles debe individualizarse según el paciente. Los mejores resultados de sobrevida y control de síntomas se obtienen con cirugía, pero los candidatos deben ser seleccionados cuidadosamente.

La resección R0/R1 es la modalidad quirúrgica de elección. En algunos pacientes está indicada la citorreducción R2 con resección de por lo menos el 90% del volumen tumoral. El trasplante hepático, bajo protocolos de manejo estrictos, también desempeña un papel en el manejo de pacientes irresecables.

Referencias

1. Vinik AI, Gonzalez MR. New and emerging syndromes due to neuroendocrine tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2011;40(1):19-63.
2. Plöckinger U, Rindi G, Arnold R, Eriksson B, Krenning EP, De Herder WW et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of neuroendocrine gastrointestinal tumors. A consensus statement on behalf of the European Neuroendocrine Tumour Society (ENETS). *Neuroendocrinology.* 2004;80(6):394-424.
3. Frilling A, Sotiropoulos GC, Li J, Komasiwicz O, Plöckinger U. Multimodal management of neuroendocrine liver metastases. *HPB (Oxford).* 2010;12(6):361-79.
4. Boudreaux JP. Surgery for gastro-enteropancreatic neuroendocrine tumors (GEPNETS). *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2011;40(1):163-71.
5. Lillegard JB, Fisher JE, McKenzie TJ, Que FG, Farnell MB, Kendrick ML et al. Hepatic resection for the carcinoid syndrome in patients with severe carcinoid heart disease: does valve replacement permit safe hepatic resection? *J Am Coll Surg.* 2011;213(1):130-6.
6. Wright BE, Lee CC, Bilchik A J. Hepatic cytoreductive surgery for neuroendocrine cancer. *Surg Oncol Clin N Am.* 2007;16(3):627-37.
7. Sarmiento JM, Heywood G, Rubin J, Ilstrup DM, Nagorney DM, Que FG. Surgical treatment of neuroendocrine metastases to the liver: a plea for resection to increase survival. *J Am Coll Surg.* 2003;197(1):29-37.
8. Gurusamy KS, Ramamoorthy R, Sharma D, Davidson BR. Liver resection versus other treatments for neuroendocrine tumours in patients with resectable liver metastases. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(2):CD007060.
9. Reddy SK, Clary BM. Neuroendocrine liver metastases. *Surg Clin North Am.* 2010;90(4):853-61.
10. Foss A, Lerut JP. Liver transplantation for metastatic liver malignancies. *Curr Opin Organ Transplant.* 2014;19(3):235-44.