

# Indicaciones controvertidas de trasplante hepático: tumores primarios distintos del hepatocarcinoma y metástasis hepáticas

Ricardo Robles, Caridad Marín, Pablo Ramírez, Francisco Sánchez Bueno y Pascual Parrilla

Departamento de Cirugía y Unidad de Trasplante Hepático. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. El Palmar. Murcia. España.

## Indicaciones de trasplante hepático en tumores primarios distintos del hepatocarcinoma

Los criterios de trasplante hepático (TH) en el hepatocarcinoma en el hígado cirrótico están establecidos siguiendo las pautas actuales de los criterios de Milán<sup>1</sup> o bien los recientes criterios expandidos<sup>2,3</sup>. Sin embargo, las indicaciones de TH en los tumores distintos del hepatocarcinoma —primarios o metastásicos— no están tan bien establecidas, y cada caso se tiene que analizar en particular. Por ello, presentaremos las indicaciones de TH de algunos tumores hepáticos, siguiendo la clasificación según su origen celular. Una característica general de todos ellos es la poca frecuencia con que en estos tumores puede estar indicado un TH. Así, en nuestra serie, de 670 TH hasta diciembre de 2006, en 25 pacientes el TH estuvo indicado por tumores distintos del hepatocarcinoma (3,7%): 2 casos de adenoma, 11 de colangiocarcinoma (10 hiliares y 1 periférico), 11 de metástasis de tumores neuroendocrinos y uno de metástasis de carcinoma colorrectal; mientras que la indicación por hepatocarcinoma fue del 14% (hemos recogido 80 casos de hepatocarcinoma en los primeros 570 TH)<sup>4</sup>.

### Indicación de trasplante hepático en los tumores benignos

Los tumores benignos suponen una indicación poco frecuente de TH. Así, en la serie de Pittsburgh<sup>5</sup>, en un total de 3.239 TH sólo 12 (0,37%) recibieron un TH por tumores benignos. En nuestra experiencia, 2 de 670 TH fueron transplantados por tumores hepáticos benignos (0,3%)<sup>6</sup> (fig. 1a). El tratamiento ideal de los tumores benignos es la resección hepática<sup>7-9</sup>, por lo que las indicaciones generales de TH serían: tumores irresecables por un gran tamaño tumoral que ocasione invalidez, con síndrome de vena cava inferior y con un volumen hepático residual insuficiente; insuficiencia hepática; alteraciones hematológicas; rotura de grandes tumores; etc. Incluso en estas situaciones, al tratarse de una enfermedad benigna, antes del trasplante se ha propuesto la realización de una embolización o ligadura arterial, o bien radioterapia, pero en general con malos resultados. En la serie de Pittsburgh<sup>5</sup>, la indicación más frecuente fue el adenoma, que se dio en 6 pacientes, todos ellos de grandes dimensiones, al igual que en nuestra serie<sup>6</sup> (los 6 con hemorragia intratumoral o peritoneal y uno asociado a glucogenosis tipo I, que presentó insuficiencia hepática). Tanto en nuestra serie como en la de Pittsburgh, en todos los ca-

sos se realizó un intento de resección previo al trasplante, salvo en el caso de insuficiencia hepática. La adenomatosis difusa es una situación compleja, con potencial premaligno, por lo que si no pueden extirparse, incluso en combinación con radiofrecuencia<sup>8</sup>, puede suponer una indicación de TH (en la serie de Pittsburgh, un caso se asoció a adenomatosis difusa). En nuestra serie, en 450 resecciones hepáticas, un caso con adenomatosis difusa pudimos resolverlo con cirugía combinada con radiofrecuencia.

En el caso del hemangioma<sup>5,10</sup>, las indicaciones de TH, además del gran tamaño tumoral, son la presencia de alteraciones hematológicas (síndrome de Kassabach-Merritt) y la hemorragia intratumoral, como ocurrió en un paciente de la serie de Pittsburgh<sup>5</sup>. En esta misma serie, otras indicaciones menos frecuentes fueron los hamartomas (n = 2) debidos a dolor abdominal intratable y a fallo hepático progresivo; un caso de linfangiomatosis masiva (seudotumor inflamatorio) con fallo hepático; un caso de angiodisplasia fibrosante hilar, con colangitis recurrente, hipertensión portal y cirrosis biliar secundaria, y otro de hiperplasia nodular focal, que presentaba un prurito intratable, con ictericia, afección difusa hepática y fallo hepático progresivo.

### Indicación de trasplante hepático en el hemangioendotelioma epitelioide

Es un tumor poco frecuente y, debido a su comportamiento biológico inesperado, con frecuentes casos malignos, la supervivencia en las primeras series era escasa (un 28% a 5 años). Es un tumor de origen vascular, generalmente multicéntrico, situado entre el hemangioma y el hemangiosarcoma, que se caracteriza por la presencia de células epiteloides ductales con un estroma fibroso o mixoide. En su diagnóstico diferencial se incluyen lesiones benignas y malignas (procesos inflamatorios, carcinomas, sarcomas, etc.), e incluso puede presentar un perfil inmunohistoquímico similar al angiosarcoma (positivo a CD31 CD34 y citoqueratina); en el hemangioendotelioma epitelioide (HEE) es más frecuente la calcificación, la esclerosis y la hialinización<sup>11</sup>. El curso clínico es variable, pero de mejor pronóstico que los tumores malignos primarios hepáticos. Es difícil establecer un pronóstico con los hallazgos radiológicos o histológicos. Se considera de mal pronóstico la existencia de atipias celulares, la elevada celularidad, la necrosis, la penetración de la cápsula y el número de mitosis.

Debido a la infrecuencia de este tumor, no existen bases establecidas de tratamiento. Makhlouf et al<sup>12</sup> realizan resección hepática en 6 pacientes sin recidiva que sobreviven entre 19 meses y 13 años; en otras series se observa recidiva temprana del tumor<sup>13</sup>. En los casos difusos, donde la resección hepática no es posible, se han descrito buenos resultados con TH, y los mismos Makhlouf et al<sup>12</sup> han

Correspondencia: Dr. R. Robles Campos.  
Sección de Cirugía. Unidad de Cirugía Hepática y Trasplante Hepático.  
Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca.  
Ctra. Madrid-Cartagena, s/n. El Palmar. 30120 Murcia. España.  
Correo electrónico: rirocam@um.es

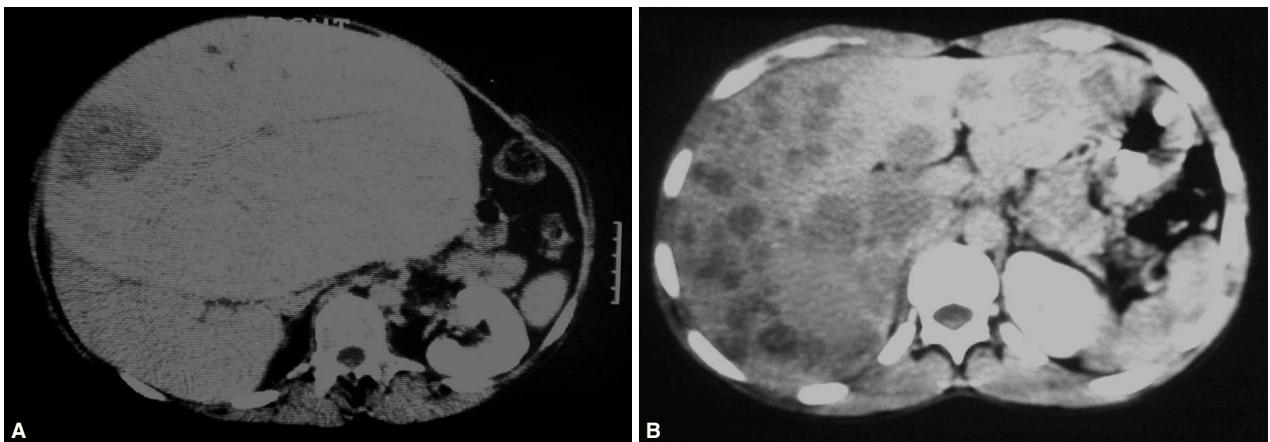


Fig. 1. Tomografía computarizada de un paciente transplantado por un adenoma hepático gigante (a) y de otro transplantado por metástasis hepáticas de tumor neuroendocrino (b).

aportado 7 pacientes con sobrevidas entre los 3 y los 10 años sin recidiva. Madariaga et al<sup>14</sup> publican los casos de 16 pacientes con TH en HEE, con una supervivencia actuarial del 71,3% a los 5 años, lo que supone la presencia de enfermedad extrahepática una contraindicación de trasplante. Antes del TH se ha empleado como terapia la quimioembolización con buenos resultados<sup>11</sup>, y es poco eficaz la quimioterapia adyuvante o neoadyuvante. Estos tumores también se han descrito en la infancia, y el Hospital Infantil de La Paz ha transplantado a un niño que comenzó con una insuficiencia hepática aguda<sup>15</sup>. En casos seleccionados se han descrito buenos resultados con TH de donante vivo<sup>16</sup>.

#### *Indicación de trasplante hepático en el colangiocarcinoma*

El colangiocarcinoma (CC) es un tumor poco frecuente (menos del 2% de los tumores malignos y entre un 15 y un 25% de los tumores hepatobiliarios primarios). Existen 3 tipos de CC<sup>17</sup>: intrahepáticos (CCIH), hiliares o tumor de Klatskin (CCH) y distales; el tratamiento más adecuado es la cirugía de resección R0, y el TH sólo está indicado en los CCIH y los CCH.

En la prevención de estos tumores es necesario tener un mayor control de los factores etiológicos<sup>18-20</sup>. Es importante realizar las exploraciones adecuadas para una correcta estadificación preoperatoria<sup>19,21-24</sup>. El tratamiento más adecuado del CC es multimodal, basado en conseguir la resección R0, en combinación con otras formas de tratamiento neoadyuvante o adyuvante, como la radioterapia externa o la brachiterapia, la quimioterapia sistémica o intraarterial, la quimiorradioterapia y la terapia fotodinámica<sup>25-30</sup>. Estas formas de tratamiento se pueden aplicar de forma paliativa, combinadas con los drenajes percutáneos o endoscópicos<sup>25-30</sup>.

**Resecciones radicales R0.** Es necesario enfatizar que, aunque el CC es un tumor inicialmente regional y de crecimiento lento, entre el 30 y el 40% de los pacientes tienen criterios de inoperabilidad, bien por problemas del propio paciente o bien por las características del tumor. En estos pacientes inoperables, la supervivencia a 5 años es del 0%, aunque es posible tratar a estos pacientes de forma paliativa, con drenaje biliar o con el empleo de otras terapias (quimiorradioterapia, fototerapia, etc.)<sup>31,32</sup>. El otro 60-70% de los pacientes pueden ser tributarios de cirugía, entre los cuales un 15-50% son irresecables, con un pronóstico idéntico a los inoperables.

En estos casos, cuando el tumor es irresecable y no está diseminado, algunos autores proponen el TH<sup>33</sup>.

**1. Tumor de Klatskin.** La estadificación del CCH se lleva a cabo mediante la clasificación Bismuth-Corlette<sup>34</sup>, la clasificación TNM<sup>35</sup> y la clasificación preoperatoria *T-staging criteria*<sup>36</sup>. Es interesante destacar que esta última clasificación se correlaciona con la resecabilidad del tumor (un 60% en estadios T<sub>1</sub>, un 31% en T<sub>2</sub> y un 0% en T<sub>3</sub>). El factor más importante relacionado con la supervivencia del CCH es la posibilidad de realizar la resección tumoral con márgenes libres de tumor (resecciones R0)<sup>33,36,37-39</sup>; recientemente también se considera importante la distancia al borde de resección, y se ha comunicado una mayor supervivencia en los pacientes con un margen superior a 5 cm (supervivencia del 46% a los 5 años frente al 35% en aquellos en que la distancia fue inferior a 5 cm)<sup>40</sup>. En los últimos 20 años se ha ido incrementando el porcentaje de resecabilidad, relacionado con los siguientes factores:

— Resecciones del parénquima hepático. La realización de una hepatectomía incrementa el porcentaje de resección al 50-80%, frente al 30% publicado en las resecciones locales. Posteriormente, numerosos autores<sup>41-43</sup> demostraron que incluir la resección del caudado aumentaba la resecabilidad del tumor, las resecciones R0 así como la supervivencia a los 5 años, debido a que el drenaje biliar del caudado se produce en la bifurcación de los hepáticos. Más recientemente, la realización de resecciones extendidas aumenta la resecabilidad<sup>33</sup>, y es necesario incrementar el volumen hepático residual, bien con embolización portal<sup>44,45</sup>, bien con embolización arterial<sup>43</sup>. Algunos autores<sup>44,45</sup> consideran indicado realizar drenaje biliar preoperatorio del hígado remanente y embolización portal contralateral, y 4-6 semanas después se procede a la resección quirúrgica. La morbimortalidad de este tipo de resecciones es baja y la supervivencia a los 5 años oscila entre el 40 y el 50%.

— Resecciones de cabeza de páncreas. Además de estar indicadas en el CC distal, algunos autores asocian a la resección hepática una duodenopancreatectomía céfálica (DPC) en el tumor de Klatskin<sup>43,46</sup>, tanto cuando se realiza cirugía radical como TH. Está especialmente indicada en el CCH cuando el borde de resección inferior biliar esté invadido. Algunos autores defienden la técnica de resección en bloc, con la que se evitaría la diseminación tumoral durante la resección.

— La ampliación de la resección a los elementos vasculares del hígado ha supuesto una mayor morbilidad, aunque se amplía la posibilidad de la resección y también la realización de resecciones R0. Neuhaus et al<sup>43</sup> aconsejan su uso debido a la mayor radicalidad y a que obtienen, en su experiencia, mayores supervivencias. Cuando se realiza resección de vena porta, la supervivencia a los 5 años es del 65%, frente al 0% cuando no se ha resecado. Estas técnicas van asociadas a una mayor morbilidad, por lo que deben realizarse en centros especializados.

— Extirpación del drenaje linfático del tumor. Para conseguir una resección curativa, además de conseguir la R0 del tumor, es necesario extirpar las vías linfáticas de diseminación y eliminar la frecuente diseminación perineural mediante los elementos del hilus hepático, peripancreáticos y peritoneales (una causa frecuente de recidiva). En general, se considera que sólo se debe realizar una linfadenectomía N<sub>1</sub><sup>47</sup>. En general, los ganglios N<sub>2</sub> contraíndican la resección, aunque las resecciones N<sub>2</sub> deben valorarse en el futuro.

2. Colangiocarcinoma intrahepático. La mayoría de los CCIH requieren hepatectomías mayores, y la supervivencia está relacionada con los subtipos macroscópicos: tipo masa, que es el más común pero asociado con una peor supervivencia (un 35% a los 5 años); tipo infiltrante periductal, que infiltra la pared del conducto biliar (un 35% a los 5 años), y tipo intraductal, que presenta la mayor supervivencia (un 80% a los 5 años), aunque es el tipo menos frecuente<sup>48</sup>. La invasión vascular, los tumores multicéntricos y los márgenes histológicos positivos son factores predictivos de mal pronóstico. La invasión ganglionar se produce en estadios avanzados y se preconiza la realización de una linfadenectomía. No está demostrado el papel de la linfadenectomía en los pacientes sin infiltración linfática.

#### Fundamento del trasplante hepático en el colangiocarcinoma hilar y el intrahepático

Cuando el CCH no está diseminado y la resección quirúrgica ha sido imposible, la única opción consiste en tratamientos paliativos, con una supervivencia nula a los 5 años. En estos casos, algunos autores sugieren que el TH podría alcanzar la resección completa R0 del tumor, pues el TH es localmente más agresivo y puede alcanzar resecciones completas en los tumores en los cuales, de otra manera, la resección será incompleta (resecciones R1 y R2)<sup>43</sup>. Algunos autores, buscando una mayor agresividad, asocian al TH una DPC<sup>43</sup>, e incluso Starlz et al<sup>49</sup> lleva a cabo la resección a órganos vecinos con el *cluster transplantation*. El TH tiene el inconveniente de la inmunodepresión, que favorece la diseminación de los restos tumorales que pudiesen quedar inadvertidos, por lo que la causa fundamental de muerte tras el TH es la recidiva tumoral (que ocurre entre el 56 y el 96%)<sup>50-55</sup>, generalmente abdominal. En las series de TH en el CCH, la supervivencia a los 5 años oscila entre el 0 y el 38%<sup>50-55</sup> y con una mayor agresividad (*cluster transplantation*) no supera el 38%<sup>49</sup>. Esta supervivencia obtenida es inferior a la que se obtiene con el TH en otras indicaciones y, debido a la escasez de órganos, algunos centros consideran contraíndicado el TH en el CCH. Un ejemplo de estos resultados lo publicó el Cincinnati Transplant Tumour Registry (CTTR) en 2000<sup>52</sup>, en que analizaron 207 casos de TH por CC y publicaron una supervivencia del 23% a los 5 años, con un 51% de recurrencia temprana del tumor y un 10% de mortalidad postoperatoria. En la serie existe una peor supervivencia en tumores diseminados (en un 16% de los ca-

sos) y en los casos con invasión linfática N<sub>1</sub>. Tres factores se relacionan con estos malos resultados: a) mala selección de los pacientes, ya que el TH se indica en pacientes con tumores irresecables, aunque no estén diseminados, pero muchos de ellos con invasión biliar, portal y arterial; b) no realización de una laparotomía exploradora preoperatoria y, por ello, muchos pacientes fueron trasplantados con enfermedad peritoneal diseminada y con ganglios regionales afectados, y c) ningún paciente había recibido terapia neoadyuvante.

¿Continúa estando contraíndicado el trasplante hepático en el tumor de Klatskin? A pesar de los malos resultados en las series iniciales, se demostró que un pequeño grupo de pacientes que recibieron TH y con ganglios linfáticos negativos presentaron supervivencias prolongadas tras el TH y podría ser una opción en pacientes seleccionados. En la serie española<sup>56</sup>, recogimos 36 TH por CCH durante un período de 18 años. La selección de pacientes se realizó con exámenes radiológicos preoperatorios y laparotomía de estadificación para descartar la diseminación local, ganglionar o peritoneal del tumor. La recidiva fue del 52,7% (con una media de 21 meses; rango 3-53), con una mortalidad postoperatoria del 8,3%. La supervivencia a los 5-10 años fue del 30 y el 18%, respectivamente: en estadios tempranos (I-II) fue del 47% a los 5 años, mientras que en los estadios III-IV, de sólo el 15%.

Por otra parte, en 1993, la Clínica Mayo inició un protocolo<sup>57-59</sup> de tratamiento neoadyuvante con radioterapia externa (4.500 cGy), quimioterapia con 5-fluorouracilo (500 mg/m<sup>2</sup>) durante 3 días y radioterapia interna (2.000-3.000 cGy), siguiendo con capecitabina hasta el trasplante. Todos los pacientes fueron considerados irresecables por un grupo de cirujanos hepatobiliarios expertos, pero todos debían pertenecer a los estadios I y II de la clasificación TNM<sup>35</sup>. Para ello, se estableció un proceso de selección exhaustivo: a los 2 meses de acabar la radioterapia se realizó una laparotomía exploradora y, si existía diseminación del tumor, los pacientes fueron excluidos del protocolo. Los autores han presentado su experiencia en varias publicaciones, la más reciente de las cuales ha sido en diciembre de 2006<sup>59</sup>. Incluyeron a 106 pacientes, de los que en 11 existió diseminación peritoneal antes de completar la terapia neoadyuvante. En 94 realizaron una laparotomía exploradora y en 18 (19%), hubo diseminación durante la laparotomía exploradora, por lo que contraíndicaba el trasplante. Ocho pacientes están en espera de trasplante y 65 fueron trasplantados en la Clínica Mayo (48 con donante cadáver, 16 con donante vivo y un trasplante dominó); los 4 restantes se trasplantaron en otro centro. En 5 casos con invasión distal del colédoco, fue necesario asociar una DPC. La supervivencia actuarial a los 5 años de los 65 pacientes fue del 76%. La mortalidad postoperatoria fue del 6% (4 pacientes). Once pacientes (17%) desarrollaron recidiva de la enfermedad y 8 fallecieron por la recidiva. Los buenos resultados de este protocolo deben estar influidos por varios factores: la radioterapia interna (útil para controlar la invasión de la pared y perineural), ya que la radioterapia externa y la quimioterapia ya se habían empleado, con resultados contradictorios; la estricta selección de pacientes, ya que todos estaban en estadios I-II, a diferencia de otras series en las que los estadios III-IV excedían el 40%; la mayoría fueron pacientes jóvenes con una edad media de 49 años, factor que fue significativo de buen pronóstico en esta serie cuando la edad fue inferior a 45 años, y por último, el porcentaje importante de colangitis esclerosante primaria (CEP) (42 pacientes; 65%), en los cuales se aplica un protocolo de de-

tección temprana del colangiocarcinoma (aneuploidía biliar detectada por análisis de imágenes digitales e hibridación mediante fluorescencia *in situ*).

El protocolo fue tan eficaz que en 16 pacientes no se encontró tumor en el hígado explantado, de los que en 8 la citología era positiva previamente y en otros 8 no se disponía de un diagnóstico preoperatorio fidedigno de tumor. En esta serie fueron factores de mal pronóstico la edad > 45 años, el Ca 19.9 > 100, la realización de una colecistectomía previa, la existencia de tumor residual > 2 cm, la invasión perineural y el tiempo de espera > 100 días; de ahí la importancia del TH de donante vivo y la aplicación de una puntuación adicional al sistema MELD, cuando se demuestre por laparotomía exploradora la ausencia de tumor. Los autores describen un mayor porcentaje de complicaciones vasculares, una mayor necesidad de utilización de injertos, sobre todo cuando se emplea TH de donante vivo. Esta mayor dificultad la relacionan con la fibrosis importante que encuentran durante el trasplante en relación con la radioterapia.

Sudan et al<sup>60</sup>, aplicando un protocolo similar, también demuestran supervivencias prolongadas para un grupo selecto de pacientes con CCH no resecable, empleando radioterapia interna neoadyuvante (6.000 cGy) sola o con quimioterapia con 5-fluorouracilo (300 mg/m<sup>2</sup>) (en 2 pacientes asociaron radioterapia externa). De éstos, el 45% de los pacientes están vivos y libres de enfermedad entre 2,8 y 15,5 años después del trasplante. Estos autores aportan una mortalidad postoperatoria elevada (27%) y una recurrencia baja (18%).

La Clínica Mayo, en un estudio previo publicado en 2005<sup>58</sup>, compararon 38 TH de 71 pacientes seleccionados con el protocolo de neoadyuvancia y 26 pacientes con resección hepática de un total de 54 pacientes (un 48% de resecabilidad). Los mismos autores, aunque concluyeron que el trasplante podría ser el tratamiento ideal del CCH debido a una mejor supervivencia a los 5 años (el 82 frente al 21%) y menores tasas de recidiva (el 13 frente al 27% con resección), reconocían que ambas series no son comparables, tal y como apuntaban los comentaristas invitados del artículo (estos resultados contrastan con los publicados por Iwatsuki et al<sup>61</sup>, sin diferencias entre el TH y la resección, en este caso sin neoadyuvancia). En el grupo de TH<sup>58</sup> la edad fue de 48 años frente a los 63 del grupo de resección; todos fueron estadios I-II, mientras que en el grupo de resección el 14% presentaba metástasis hepáticas, el 39% invasión vascular, el 25% ganglios positivos en el hilus hepático y el 18% metástasis peritoneales. Además, en el grupo de resección sólo se llevó a cabo un 38% de resecciones de caudado, técnica que en la actualidad todos los autores defienden como fundamental para evitar la recidiva del CCH. Ya se ha comentado que, además, se seleccionó a los pacientes con CEP con diagnóstico temprano para el grupo de trasplante, ya que el 58% de los pacientes trasplantados tenían un tumor de Klatskin sobre una CEP frente al 8% de los pacientes resecados. De cualquier manera, los resultados, según todos los autores, son esperanzadores, aunque aún ningún otro grupo los ha reproducido. Son necesarios estudios prospectivos aleatorizados que demuestren la eficacia de este protocolo de neoadyuvancia en el tumor de Klatskin, en series uniformes en cuanto a edad, estadificación, tumores asociados a CEP, etc.

**Trasplante hepático en el colangiocarcinoma intrahepático.** Los resultados del trasplante son similares a los comunicados para el CCH, ya que, en la serie de Cincinnati<sup>52</sup>, la supervivencia a los 5 años fue la misma. En la serie

española<sup>56</sup>, la supervivencia a los 5 años del CCIH fue del 42%, y el 48% falleció por recidiva de la enfermedad. Al igual que ocurre en el CCH, la supervivencia a los 3 y 5 años, en los estadios tempranos I-II fue del 80 y el 40%, respectivamente, frente al 46 y el 31%, respectivamente, en los estadios III-IV, lo que puede indicar que una buena selección de pacientes es importante para obtener buenos resultados. En las series consultadas, la supervivencia con TH en el CCIH oscila entre el 16 y el 42%<sup>62-66</sup>. En la serie de Pittsburgh<sup>50,63</sup> se ha publicado una supervivencia a los 5 años superior en el CCIH que en el CCH (el 38 frente al 8% en el CCH).

Conseguir la detección temprana del CCIH en los pacientes con CEP (CC incidental)<sup>64,65</sup> podría ser importante para mejorar los resultados del TH. Aproximadamente, el 10% de las CEP presentará un CC y se pensó que este CC incidental, al igual que ocurre con el hepatocarcinoma incidental, tendría mejor pronóstico. Sin embargo, en algunas series<sup>50,56,62,63</sup> la supervivencia del CC incidental fue similar a la del CC diagnosticado preoperatoriamente, al igual que ocurrió en nuestra experiencia, tanto en el CCH como en el CCIH.

En conclusión, los resultados actuales de la literatura médica confirman que el TH consigue una mejor supervivencia a los 5 años en el CCH y el CCIH irresecable que los tratamientos paliativos, especialmente en tumores no diseminados (estadios I-II). Al indicar el TH en tumores no diseminados en estadios tempranos, los resultados superan los de la resección hepática, aunque las series no son homogéneas. Se necesitan estudios prospectivos aleatorizados para conocer el papel adecuado del TH en el CC. La estadificación correcta, la priorización en lista de espera de TH (MELD) y el TH de donante vivo pueden contribuir a la mejora de los resultados.

### Indicaciones del trasplante hepático en metástasis hepáticas

#### Trasplante hepático en metástasis hepáticas de tumores neuroendocrinos

El 75% de los tumores neuroendocrinos (TNE) presentarán metástasis en el momento del diagnóstico, las más frecuentes de las cuales son en el hígado (MHTNE)<sup>67,68</sup>. Las MHTNE suelen ser de crecimiento lento y presentan una supervivencia de entre el 18 y el 29% sin tratamiento, con una calidad de vida del paciente alterada por la progresión tumoral, la producción hormonal o por ambas<sup>69,70</sup>. Desde el punto de vista terapéutico, las MHTNE podrán ser resecables, bien sincrónicas o metacrónicas, o bien irresecables.

**Metástasis hepáticas de tumores neuroendocrinos resecables.** El tratamiento indicado es la resección hepática (RH), con la que se obtiene una supervivencia de entre el 60 y el 80% a los 5 años, cuando se consigue una resección R0, y del 30-40%, cuando la resección es R1-R2<sup>69,71</sup>. El inconveniente es que sólo en el 20% de los pacientes se podrá realizar una RH, ya que la mayoría de los pacientes presentará MH bilobares múltiples en el momento del diagnóstico<sup>72,73</sup>, por lo que las series publicadas aportan un número escaso de pacientes. En nuestra experiencia, sólo hemos podido realizar RH en 3 pacientes con MHTNE: uno con TNE no funcionante de cuerpo y cola de páncreas con una MH sincrónica en el segmento VIII, en el que realizamos la resección en una sola intervención del tumor primario y de la metástasis por vía laparoscópica. En los otros 2 casos, las MH fueron de presentación metacrónica; en un caso se realizó una resección del segmento VI por TNE no funcionante y,

TABLA 1

## Series de trasplante hepático en tumores neuroendocrinos del páncreas

Autores y referencia bibliográfica	Año	N.º de pacientes	Supervivencia al año (%)	Supervivencia a 5 años (%)	ILE 5 años (%)
Makowka et al <sup>78</sup>	1989	5	60	—	0
Arnold et al <sup>79</sup>	1989	4	50	—	0
Routley et al <sup>80</sup>	1995	11	82	57	—
Anthuber et al <sup>81</sup>	1996	4	25	0	0
Dousset et al <sup>76</sup>	1996	9	33	33	0
Frilling et al <sup>82</sup>	1998	4	50	50	0
Pascher et al <sup>70</sup>	2000	4	100	50	1
Coppa et al <sup>83</sup>	2001	9	100	70	—
Ringe et al <sup>84</sup>	2001	5	80	—	0
Rosenau et al <sup>85</sup>	2002	19	89	80	3
Florman et al <sup>86</sup>	2004	11	73	36	9
Cahlin et al <sup>87</sup>	2003	10	—	C: 100; NC: 67	C: 75; NC: 33
Van Vilsteren <sup>93</sup>	2006	19	87	87 (4 años); C: 100; NC: 77	—
Robles <sup>a</sup>	2007	11	86	57	—
<i>Multicéntricos</i>					
Le Treut et al <sup>89</sup>	1997	31	59	36 (C: 69; NC: 8 a 4 años)	17
Lehnert et al <sup>90</sup>	1998	103	60 (2 años)	47	24
Que et al <sup>91</sup>	2002	93	—	51	—

<sup>a</sup>Serie del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca hasta diciembre de 2006. Incluye 8 casos publicados por Fernández et al<sup>88</sup>.

C: carcinoma; ILE: intervalo libre de enfermedad; NC: no carcinoma.

en el otro, un tumor carcinoma, se llevó a cabo una resección local de 3 metástasis, que posteriormente recidivó de forma bilobal múltiple, por lo que se precisó un TH.

En ocasiones, es necesario asociar tratamiento farmacológico a la RH con el fin de controlar la sintomatología. En el caso de lesiones de gran tamaño, antes de la RH, puede ser necesario realizar químicoembolización de la arteria hepática, con el fin de conseguir la reducción tumoral y poder asegurar la resección R0<sup>74</sup>.

**Metástasis hepáticas de tumores neuroendocrinos irresecables.** Se trata de MH bilobares múltiples, asociadas a un tumor localmente avanzado o con enfermedad extrahepática. En estos casos se han empleado múltiples opciones terapéuticas paliativas que engloban tratamiento hormonal (análogos de la somatostatina, interferón, inhibidores de la bomba de protones, etc.), quimioterapia sistémica o intraarterial (5-fluorouracilo, estreptozotocina, cisplatino, etc.), técnicas de ablación (crioterapia, radiofrecuencia o fenolización) y embolización arterial o portal, con o sin quimioterapia, con los que se obtienen supervivencias de entre el 10 y el 30% a los 5 años<sup>75,76</sup>.

Por otra parte, cuando las MH son bilobares múltiples y el tumor primario es resecable de forma R0, el TH sería una alternativa terapéutica válida (fig. 1b). Sin embargo, este aspecto ha sido controvertido debido a los malos resultados obtenidos en las series iniciales, por la recurrencia tumoral, probablemente relacionados con el efecto inmunodepresor del tratamiento antirrechazo y a la escasez de órganos. En el documento de consenso elaborado en 1994<sup>77</sup> se aceptó como indicación de trasplante, debido a que, en casos seleccionados, se obtienen supervivencias prolongadas.

Las indicaciones de TH en estos casos no están bien definidas, debido a que están basadas en los resultados publicados tanto en series individuales como en multicéntricas, en un pequeño número de pacientes que, además, son muy heterogéneos en su origen, estadificación, etc.<sup>78-93</sup> (tabla 1). Entre las series individuales, la más numerosa es la de Rosenau et al<sup>85</sup>, que publican los resultados en 19 pacientes sometidos a TH, y entre las multicéntricas<sup>89-91</sup>, la más numerosa es la de Lehnert et al<sup>90</sup>, en que se recoge a 103 pacientes. En general, el TH se ha empleado en MH bilobares múltiples con tumor primario controlado e incluso como tratamiento paliativo de la sintomatología hormonal, en casos

refractarios al tratamiento farmacológico, aunque el tumor primario no fuese resecable, o en casos con tumor primario de localización desconocida. Así, para Florman et al<sup>86</sup>, en 11 pacientes, la afección ganglionar no supuso una contraindicación para realizar el TH. En este mismo sentido, Lehnert et al<sup>90</sup>, de los 103 pacientes, encontraron que 37 presentaron invasión ganglionar, uno tenía metástasis óseas y 5 presentaban infiltración del peritoneo o el diafragma.

La supervivencia del TH en las MHTNE es muy variable, y oscila entre el 0 y el 80%, con una variabilidad en los factores de mal pronóstico obtenidos. Anthuber et al<sup>81</sup> comunican 4 casos con un 0% a los 5 años de supervivencia y de intervalo libre de enfermedad (ILE), que contrasta con la serie de Rosenau et al<sup>85</sup>, que comunican, a los 5 años, una supervivencia del 80% y un ILE del 3%.

Los factores pronósticos son variables, según las series. Se han comunicado diferentes supervivencias, según el tipo de TNE, separando entre tumores carcinoides y no carcinoides, aunque otros autores no encuentran diferencias. Así, Le Treut et al<sup>89</sup> recogen 15 casos de TNE carcinoides (TNEC) y 16 de TNE no carcinoides (TNENC), y encuentran mejores resultados en los TNEC, con una supervivencia a los 5 años del 69%, frente a una supervivencia del 8% a los 4 años en los TNENCS; además, comunican una mayor mortalidad postoperatoria superior en los TNENC (31%) que en los TNEC (7%). A diferencia de las series comentadas, el grupo del King's Collage<sup>90</sup> presenta una menor supervivencia en los carcinoides que en los TNENC (20 meses de supervivencia media frente a los 57 de los TNENC) y mayores recurrencias (5 de los 6 pacientes, frente a los 4 de 11 de los TNENC). En esta serie, estos resultados se han relacionado con la existencia de un mayor tiempo de espera entre las MH y el TH en los TNEC, con la posible diseminación tumoral. Lehnert et al<sup>90</sup> no encuentran diferencias estadísticamente significativas de supervivencia entre los TNEC y los TNENC.

La edad avanzada se considera un factor de mal pronóstico en algunas series. Así, Lehnert et al<sup>90</sup> presentan una supervivencia inferior en los pacientes de más de 50 años. Algunos autores conceden gran importancia a la inmunohistoquímica del tumor<sup>85</sup>; tienen peor pronóstico los pacientes con TH cuyos tumores presentaban expresión alta de Ki-67 y expresión aberrante de E-cadherina. Otros autores<sup>93</sup> no encuentran diferencias de Ki-67 entre los pacientes con y sin recidiva tras el TH.

Un aspecto muy debatido es el momento de realizar el TH: simultáneo a la resección del tumor primario, o bien diferido. La realización simultánea del TH y la resección del tumor primario aumenta la morbilidad, al sumar 2 actos quirúrgicos mayores, sobre todo en resecciones de cabeza de páncreas (intervención de Whipple). En la experiencia de Le Treut et al<sup>89</sup>, en 11 de los 31 pacientes realizaron la resección del tumor primario y el trasplante de forma simultánea (7 resecciones ultrarradicales, 3 intervenciones de Whipple y una resección de íleon terminal), en los cuales aumentó la morbilidad. Lehnert et al<sup>90</sup> comunicaron, asimismo, que la realización de la resección tipo Whipple o las ultrarradicales (*cluster*) aumentan la morbilidad. La realización diferida del TH presenta algunas ventajas: se separan en el tiempo 2 intervenciones mayores, permite comprobar si se ha realizado la resección R0 del tumor primario y conocer la estadificación real de la cavidad abdominal en la primera intervención; hace posible la estatificación durante la espera del TH con tomografía computarizada, resonancia magnética, octreoscan y tomografía por emisión de positrones (PET); permite realizar un tratamiento adyuvante tras la resección del tumor primario para el control de las micrometástasis, y durante la espera se puede evaluar correctamente la enfermedad.

Una selección adecuada de pacientes, debido a la escasez de órganos, permitiría mejorar los resultados. Lehnert et al<sup>90</sup> presentan buenos resultados en los pacientes de menos de 50 años, cuando el tumor primario se localiza en el pulmón y el intestino delgado, y cuando el tratamiento pre-TH se aplica con somatostatina, y concluyen que el TH en las MHTNE debe indicarse en pacientes jóvenes, sintomáticos, con mala respuesta al tratamiento farmacológico y en ausencia de enfermedad extrahepática. Por otra parte, deben evitarse resecciones agresivas simultáneas al TH.

La selección de pacientes para TH en nuestra unidad<sup>88</sup> se realizó de forma individualizada. De los 11 pacientes con TH, en 3 casos las MHTNE fueron de presentación metacrónica y en 8, sincrónica, y de éstos, en 2 casos se hizo la resección simultánea del tumor primario y el TH (en un caso se practicó la resección de íleon terminal por un tumor carcinoide y en el otro, una pancreatectomía corporoacaudal por un TNE no funcionante de cola de páncreas), sin existir morbilidad en ambos casos. En los 6 restantes sincrónicos, en la primera intervención se llevó a cabo la resección del tumor primario de forma R0, administramos quimioterapia durante la espera del TH y, una vez confirmada la ausencia de enfermedad por las exploraciones complementarias, procedimos a la realización del TH. Para ello, exigimos el control absoluto del tumor primario y la ausencia de enfermedad extrahepática, confirmada por octreoscan y PET. Seis pacientes presentaron secreción hormonal, 5 con síndrome carcinoide y uno con gastrinoma, y los 5 restantes fueron TNE no funcionantes.

#### *Trasplante hepático en las metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal*

Debido al comportamiento biológico de estos tumores, en el documento de consenso de 1994<sup>77</sup> se consideró contraindicado el trasplante en las metástasis hepáticas del carcinoma colorrectal (MHCCR), y hoy día se encuentra en esta misma situación. Las MHCCR suponen un problema sociosanitario importante, ya que el 50-60% de los pacientes con cáncer colorrectal desarrollarán metástasis, de los que sólo el 20% podrán ser resecadas. Con frecuencia, en las autopsias de estos pacientes, se demuestra que fallecen con sólo enfermedad macroscópica hepática evidente.

Honore et al<sup>94</sup>, en 2003, comunicaron una supervivencia prolongada de 10 años en un caso de MHCCR que recibió un TH debido a una insuficiencia hepática tras una resección excesiva por MH. El tumor primario fue un grado B de Dukes. En 2006, Kappel et al<sup>95</sup> revisaron 21 TH por MHCCR, entre 1983 y 1994, de los que 10 presentaban ganglios positivos en el tumor primario y 11 negativos, con una supervivencia media de 100 meses, cuando los ganglios fueron negativos, frente a 28 meses cuando fueron positivos. En el grupo con ganglios negativos, 8 casos fueron p53 positivos y 3 fueron K-ras positivos, tanto en el tumor primario como en las MH. Los autores determinaron en estos 11 casos el ADN para micrometástasis, de los que 2 no fueron válidos. En 3 no hubo micrometástasis, con una supervivencia superior que los 6 con micrometástasis ( $p = 0,011$ ); uno de estos pacientes ha permanecido vivo y libre de enfermedad durante más de 20 años. Los autores sugieren que la determinación genética de las micrometástasis linfáticas podrían ser un método para seleccionar a pacientes con MHCCR irresecables para TH. En nuestra serie, en 670 TH, realizamos un TH por MHCCR irresecable de un CCR de grado A de Dukes: recibió quimioterapia neoadyuvante y TH ulterior, con donante cadáver, y presentó una supervivencia de 8 años. Se necesitan más estudios que acrediten la verdadera utilidad del TH en este tipo seleccionado de pacientes.

#### **Otras indicaciones menos frecuentes**

##### *Trasplante hepático por sarcoma primario o metastásico*

El tratamiento ideal de estos tumores es la resección hepática, ya que, en general, el tratamiento adyuvante presenta malos resultados. Recientemente, se han obtenido buenos resultados con imatinib en un grupo seleccionado de pacientes con tumores gastrointestinales estromales c-kit positivos (GIST), cuyo pronóstico depende del número de mitosis y del tamaño tumoral. La serie más larga de resección hepática en sarcomas es la del Memorial Sloan Kettering Center<sup>96</sup> que recoge a 331 pacientes, de los que en 56 realizaron resección R0. La supervivencia a 5 años fue del 30%, frente al 4% cuando no se consiguió la resección. Esta serie no aporta sarcomas primarios. Husted et al<sup>97</sup> recogen la experiencia del Israel Penn Internacional Transplant Tumor Registry (antiguo registro de Cincinnati), entre 1983 y 2005, en TH por sarcoma primario o metastásico. Son 19 pacientes, 6 con sarcomas primarios y 13 metastásicos. La recidiva a los 6 meses ocurrió en 18 de los 19 pacientes, y la supervivencia a los 5 años fue del 5%. De los 6 pacientes con sarcomas primarios, 5 fallecieron por recidiva en el primer año, y la vida media fue de 2 meses. De los 13 pacientes con sarcomas metastásicos, incluidos los GIST, 12 presentaron recidiva, y la supervivencia a los 5 años fue del 8%. Maluf et al<sup>98</sup> recogieron la experiencia de la UNOS en TH con hemangiendotelioma y angiosarcoma: se trataba de 110 casos trasplantados, de los que 7 fueron angiosarcomas, con una vida media de 262 días. Serralta et al<sup>99</sup> comunican 3 casos de GIST con TH, y los 3 recibieron tratamiento con imatinib, con una supervivencia de 92, 48 y 46 meses, mejores que las comunicadas en otras series. También Cameron et al<sup>100</sup> comunicaron los casos de 2 pacientes similares, con los mismos resultados que el grupo de Serralta et al<sup>99</sup>. Por estos resultados desalentadores y por la escasez de órganos, en general, el TH se considera contraindicado en estos tumores. En casos de GIST, y asociando el tratamiento con imatinib, podría existir indicación de TH siempre en casos muy seleccionados.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med.* 1996;334:693-9.
- Yao FY, Ferrell L, Bass NM, Watson JJ, Bacchetti P, Venook A, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology.* 2000; 33:1394-403.
- Roayaie S, Frischer JS, Emre SH, Fishbein TM, Sheiner PA, Sung M, et al. Long-term results with multimodal adjuvant therapy and liver transplantation for the treatment of hepatocellular carcinomas larger than 5 centimeters. *Ann Surg.* 2002;235:533-9.
- Fernández JA, Robles R, Marín C, Sánchez-Bueno F, Ramírez P, Pons JA, et al Can we expand the indications for liver transplantation among hepatocellular carcinoma patients with increased tumor size? *Transplant Proc.* 2003;35:1818-20.
- Tepetes K, Selby R, Webb M, Madariaga JR, Iwatsuki S, Starlz T. Orthotopic liver transplantation for benign hepatic neoplasm. *Arch Surg.* 1995;130:153-6.
- Torrella E, Ramírez P, Robles R, Parrilla P. Indicación de trasplante de hígado en el adenoma hepático. *Med Clín (Barc).* 1996;106:154-5.
- Terkivatan T, De Wilt JH, De Man RA, Van Rijn RR, Zondervan PE, Tilanus HW, et al. Indications and long-term outcome of treatment for benign hepatic tumors: a critical appraisal. *Arch Surg.* 2001;136:1033-8.
- Rocourt DV, Shiels WE, Hammond S, Besner GE. Contemporary management of benign hepatic adenoma using percutaneous radiofrequency ablation. *J Pediatr Surg.* 2006;41:1149-52.
- Choi BY, Nguyen MH. The diagnosis and management of benign hepatic tumors. *J Clin Gastroenterol.* 2005;39:401-12.
- Kumashiro Y, Kasahara M, Nomoto K, Kawai M, Sasaki K, Kiuchi T, et al. Living donor transplantation for giant hepatic hemangioma with Kasabach-Merritt syndrome with a posterior segment graft. *Liver Transplant.* 2002;8:721-4.
- St. Peter Sh, Moss A, Huett EA, Leslie KO, Mulligan DC. Chemoembolization followed by orthotopic liver transplant for epithelioid hemangioendothelioma. *Clin Transplant.* 2003;17:549-53.
- Makhlouf HR, Isaac KG, Goodman ZD. Epithelioid hemangioendothelioma of the liver: a clinicopathologic study of 137 cases. *Cancer.* 1999;85:562-82.
- Ben-haim M, Roayaie S, Ye MQ, Thung SN, Emre S, Fishbein TA, et al. Hepatic epithelioid hemangioendothelioma: resection or transplantation, which and when? *Liver Transplant Surg.* 1999;5:526-31.
- Madariaga JR, Marino IR, Karavias DD, Nalesnick MA, Doyle HR, Iwatsuki S, et al. Long-term results after liver transplantation for primary hepatic epithelioid hemangioendothelioma. *Ann Surg Oncol.* 1995;2:483-7.
- Leal N, López-Santamaría M, Gámez M, Murcia J, López Gutiérrez JC, Larrauri J, et al. The multifocal hepatic hemangioendothelioma. Is always a benign tumor? *Cir Pediatr.* 2004;17:8-11.
- Simpson N, Ahmed AM, Simpson PW, Parkar JA, Keeffe, EB, Ahmed A. Living donor liver transplantation in a patient with hepatic epithelioid hemangioendothelioma. *J Clin Gastroenterol.* 2003;37:349-50.
- Nakeeb A, Pitt HA, Sohn TA, Coleman J, Abrams RA, Piantadosi S, et al. Cholangiocarcinoma. A spectrum of intrahepatic, perihilar and distal tumor. *Ann Surg.* 1996;224:463-73; discussion 473-5.
- Hewitt PM, Krige JE, Bornman PC, Terblanche J. Choledochal cysts in adults. *Br J Surg* 1995;82:382-5.
- Nichols JC, Gores GJ, LaRusso NF, Wiesner RH, Nagorney DM, Ritts RE Jr. Diagnostic role of serum CA 19-9 for cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis. *Mayo Clin Proc.* 1993;68: 874-9.
- Siqueira E, Schoen RE, Silverman W, Martin J, Rabinovitz M, Weissfeld JL, et al. Detecting cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis. *Gastrointest Endosc.* 2002;56:40-7.
- Hann LE, Greatrex KV, Bach AM, Fong Y, Blumgart LH. Cholangiocarcinoma at the hepatic hilus: sonographic findings. *AJR Am J Roentgenol.* 1997;168:985-9.
- Tillich M, Mischinger HJ, Preisseger KH, Rabl H, Szolar DH. Multiphasic CT in diagnosis and staging of hilar cholangiocarcinoma. *Am J Roentgenol.* 1998;171:6518.
- Schwartz LH, Coakley FV, Sun Y, Blumgart LH, Fong Y, Panicek DK. Neoplastic pancreaticobiliary duct obstruction: evaluation with breath-hold MR cholangiopancreatography. *AJR Am J Roentgenol.* 1998;170: 1491-5.
- Kluge R, Schmidt F, Caca K, Barthel H, Hesse S, Georgi P, et al. Positron emission tomography with [(18)F]fluoro-2-deoxy-D-glucose for diagnosis and staging of bile duct cancer. *Hepatology.* 2001;33: 1029-35.
- Serafini FM, Sachs D, Bloomston M, Carey LC, Karl RC, Murr MM, et al. Location, not staging, of cholangiocarcinoma determines the role for adjuvant chemoradiation therapy. *Am Surg.* 2001;67:839-43; discussion 843-4.
- Kim S, Kim SW, Bang YJ, Heo DS, Ha SWI. Role of postoperative radiotherapy in the management of extrahepatic bile duct cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;54:414-9.
- McMasters KM, Tuttle TM, Leach SD, Clearly KR, Evans DB, Curley SDI. Neoadjuvant chemoradiation for extrahepatic cholangiocarcinoma. *Am J Surg.* 1997;174:605-8; discussion 608-9.
- Kaassis M, Boyer J, Dumas R, Ponchon T, Coumaros D, Delcenserie R, et al. Plastic or metal stents for malignant stricture of the common bile duct? Results of a randomized prospective study. *Gastrointest Endosc.* 2003;57:178-82.
- Kuhn R, Hribaschek A, Eichelmann K, Rudolph S, Fahlke J, Ridwelski Kl. Outpatient therapy with gemcitabine and docetaxel for gallbladder, biliary, and cholangio-carcinomas. *Invest New Drugs.* 2002;20:351-6.
- Wiedmann M, Caca K, Berr F, Schieke I, Tannapfel A, Wittekind C, et al. Neoadjuvant photodynamic therapy as a new approach to treating hilar cholangiocarcinoma: a phase II pilot study. *Cancer.* 2003;97: 2783-90.
- Olnes MJ, Erlich R. A review and update on cholangiocarcinoma. *OncoLOGY.* 2004;66:167-9.
- Chan SY, Poon RT, Kelvin K, Ng KK, Liu CL, Chan RT, et al. Long-term survival after intraluminal brachytherapy for inoperable hilar cholangiocarcinoma: a case report. *World J Gastroenterol.* 2005;28:3161-4.
- Bismuth H, Nakache R, Diamond T. Management strategies in resection for hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg.* 1992;215:31-8.
- Bismuth H, Corlette MB. Intrahepatic cholangioenteric anastomosis in carcinoma of the hilus of the liver. *Surg Gynecol Obstet.* 1975;140: 170.
- Sabin LH, Wittekind CH, editors. *TNM classification of management tumors.* 5th ed. New York: Wiley; 1997. p. 81.
- Burke EC, Jarnagin WR, Hochwald SN, Pisters WT, Fong Y, Blumgart L, et al. Hilar cholangiocarcinoma: patterns of spread, the importance of hepatic resection for curative operation, and a presurgical clinical staging system. *Ann Surg.* 1998;228:385-94.
- Klempnauer J, Ridder GJ, Von Wasilewski R, Werner H, Weimann A, Pichlmayr R. Resection surgery of hilar cholangiocarcinoma: a multivariate analysis of prognostic factor. *J Clin Oncol.* 1997;15:947-54.
- Washburn WK, Lewis D, Jenkins RL. Aggressive surgical resection for cholangiocarcinoma. *Arch Surg.* 1995;130:270-6.
- Tsao Ji, Nimura Y, Kamiya Hayakawa N, Kondo S, Nagino M, et al. Management of hilar cholangiocarcinoma. Comparison of an American and Japanese experience. *Ann Surg.* 2000;232:166-74.
- Seyama Y, Keiichi K, Sano K, Noie T, Takayama T, Kosuge T, et al. Long-term outcome of extended hemihepatectomy for hilar bile duct cancer with no mortality and high survival rate. *Ann Surg.* 2003;238: 73-83.
- Nimura Y, Hayakawa N, Kamiya J, Shionoya S. Hepatic segmentectomy with caudate lobe resection for bile duct carcinoma of the hepatic hilus. *World J Surg.* 1990;14:535-43.
- Kosuge T, Yamamoto J, Shimada K, Yamasaki S, Makuchi M. Improved surgical results for hilar cholangiocarcinoma with procedures including major hepatic resection. *Ann Surg.* 1999;230:663-71.
- Neuhaus P, Jonas S, Bechstein WO, Lohmann R, Radke C, Kling N, et al. Extended resections for hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg.* 1999;230:808-18; discussion 819.
- Nagino M, Nimura Y, Kamiya J, Kondo S, Uesaka K, Kin Y, et al. Right or left trisegmental portal vein embolization before hepatic trisegmentectomy for hilar bile duct carcinoma. *Surgery.* 1995;117:677-81.
- Hemming AW, Reed AI, Howard RJ, Fujita S, Hochwald SN, Caridi JG, et al. Preoperative portal vein embolization for extended hepatectomy. *Ann Surg.* 2003;237:686-91; discussion 691-3.
- Tsukada K, Yoshida K, Aono T, Koyama S, Shirai Y, Uchida K, et al. Major hepatectomy and pancreateoduodenectomy for advanced carcinoma of the biliary tract. *Br J Surg.* 1994;81:108-10.
- Kitagawa Y, Nagino M, Kamiya J, Uesaka K, Sano T, Yamamoto H, et al. Lymph node metastasis from hilar cholangiocarcinoma: audit of 110 patients who underwent regional and paraaortic node dissection. *Ann Surg.* 2001;233:385-92.
- Yeh CN, Jan YY, Yeh TS, Hwang TL, Chen MF. Hepatic resection of the intraductal papillary type of peripheral cholangiocarcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2004;11:606-11.
- Starzl TE, Todo S, Tzakis, Podesta L, Mieles L, Demetris A, et al. Abdominal organ cluster transplantation for the treatment of upper abdominal malignancies. *Ann Surg.* 1989;210:374-85; discussion 385-6.
- Madariaga JR, Iwatsuki S, Todo S, Lee RG, Irish W, Starzl TE. Liver resection for hilar and peripheral cholangiocarcinomas. *Ann Surg.* 1998; 227:70-9.
- Figueras J, Lladó L, Valls C, Serrano T, Ramos E, Fabregat J, et al. Changing strategies in diagnosis and management of hilar cholangiocarcinoma. *Liver Transplant.* 2000;6:786-94.
- Meyer CG, Penn I, James L. Liver transplantation for cholangiocarcinoma: results in 207 patients. *Transplantation.* 2000;69:1633-7.
- Goldstein RM, Stone M, Tillary GW, Senzo N, Levy M, Husberg BS, et al. Is liver transplantation indicated for cholangiocarcinoma? *Am J Surg.* 1993;166:768-71; discussion 771-2.
- Jeyarajah DR, Klintmalm GB. Is liver transplantation indicated for cholangiocarcinoma? *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 1998;5:48-51.
- Shimoda M, Farmer DG, Colquhoun SD, Rosove M, Ghobrial RM, Yerziz H, et al. Liver transplantation for cholangiocellular carcinoma: analysis of a single-center experience and review of the literature. *Liver Transpl.* 2001;7:1023-33.
- Robles R, Figueras J, Turrión VS, Margarit C, Moya A, Varo E, et al. Spanish experience in liver transplantation for hilar and peripheral cholangiocarcinoma. *Ann Surg.* 2004;239:265-71.

57. De Vreede I, Steers JL, Burch PA, Rosen Ch, Gunderson LL, Faddock, et al. Prolonged disease-free survival after orthotopic liver transplantation plus adjuvant chemoirradiation for cholangiocarcinoma. *Liver Transpl.* 2000;6:309-16.
58. Rea DJ, Heimbach JK, Rosen CB, Haddock MG, Alberts SR, Kremers WK, et al. Liver transplantation with neoadjuvant chemoradiation is more effective than resection for hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg.* 2005;242:451-61.
59. Heimbach JK, Gores GJ, Haddock MG, Alberts SR, Pedersen R, Kremers WK, et al. Predictors of disease recurrence following neoadjuvant chemoradiotherapy and liver transplantation for unresectable periportal cholangiocarcinoma. *Transplantation.* 2006;82:1703-7.
60. Sudan D, DeRoover A, Chinnakotla S, Fox I, Shaw B, McCashland T, et al. Radiochemotherapy and transplantation allow long-term survival for nonresectable hilar cholangiocarcinoma. *Am J Transplant.* 2002;2:774-9.
61. Iwatsuki, S, Todo S, Marsh W, Madariaga JR, Lee RG, Dvorchik JJ, et al. Treatment of hilar cholangiocarcinoma (Klatskin tumors) with hepatic resection or transplantation. *J Am Coll Surg.* 1998;187:358-64.
62. Ghali P, Marotta PJ, Yoshida EM, Bain VG, Marleau D, Peltekian K, et al. Liver transplantation for incidental cholangiocarcinoma: analysis of the Canadian experience. *Liver Transplant.* 2005;11:1412-6.
63. Casavilla FA, Marsh JW, Iwatsuki S, Todo S, Lee RG, Madariaga JR, et al. Hepatic resection and transplantation for peripheral cholangiocarcinoma. *J Am Coll Surg.* 1998;185:429-36.
64. Gores GJ. Early detection and treatment of cholangiocarcinoma. *Liver Transplant.* 2000;6 Suppl 2:S30-4.
65. Nashan B, Schlitt HJ, Tusch G, Oldhafer KJ, Ringe F, Wagner S, et al. Biliary malignancies in primary sclerosing cholangitis: timing for liver transplantation. *Hepatology.* 1996;23:1105-11.
66. Berdah SV, Delpero JR, Garcia S, Hardwigsen J, Le Treut YP. A western surgical experience of peripheral cholangiocarcinoma. *Br J Surg.* 1996;83:1517-21.
67. Modlin IM, Sandor A. An analysis of 8305 cases of carcinoid tumours. *Cancer.* 1997;79:813-29.
68. Chamberlain R, Canes D, Brown K, Saltz L, Jarnagin W, Fong Y, et al. Hepatic neuroendocrine metastases: does intervention alter outcome? *J Am Coll Surg.* 2000;190:432-45.
69. Sutcliffe R, Maguire D, Ramage J, Rela M, Heaton N. Management of neuroendocrine liver metastases. *Am J Surg.* 2004;187:39-46.
70. Pascher A, Steinmuller T, Radke C, Hosten N, Wiedemann B, Neuhaus P, et al. Primary and secondary hepatic manifestation of neuroendocrine tumors. *Langenbecks Arch Surg.* 2000;385:265-70.
71. 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;197:29-37.
72. Knechtle SJ, Kalayoglu M, D'Alessandro AM, Rikkens LF. Proceed with caution: liver transplantation for metastatic neuroendocrine tumors. *Ann Surg.* 1997;225:345-6.
73. Rosado B, Gores GJ. Liver transplantation for neuroendocrine tumors: progress and uncertainty. *Liver Transpl.* 2004;10:712-3.
74. Gupta S, Johnson MM, Murthy R, Ahrar K, Wallace MJ, Madoff DC, et al. Hepatic arterial embolization and chemoembolization for the treatment of patients with metastatic neuroendocrine tumours. *Cancer.* 2005;104:1590-602.
75. Siperstein AE, Berber E. Cryoablation, percutaneous alcohol injection, and radiofrequency ablation for treatment of neuroendocrine liver metastases. *World J Surg.* 2001;25:693-96.
76. Dousset B, Saint-Marc O, Pitre J, Soubrane O, Houssin D, Chapuis Y. Metastatic endocrine tumors: medical treatment, surgical resection, or liver transplantation. *World J Surg.* 1996;20:908-14.
77. Consensus statement on indications for liver transplantation: Paris, June 22-23, 1993. *Hepatology.* 1994;20:S63-8.
78. Mawko L, Tazakis AG, Mazafarro V, Teperman L, Demetris J, Iwatsuki S, et al. Transplantation of the liver for metastatic endocrine tumors of the intestine and pancreas. *Surg Gynecol Obstet.* 1989;168:107-11.
79. Arnold JC, O'Grady JG, Bird GL, Calne RY. Liver transplantation for primary and secondary hepatic apudomas. *Br J Surg.* 1989;76:248-9.
80. Routley D, Ramage JK, McPeake J, Tan KC, Williams R. Orthotopic liver transplantation in the treatment of metastatic neuroendocrine tumors of the liver. *Liver Transpl Surg.* 1995;1:118-21.
81. Anthuber M, Jauch KW, Briegel J, Groh J, Schildberg FW. Results of liver transplantation for gastroenteropancreatic tumor metastases. *World J Surg.* 1996;20:73-6.
82. Frilling A, Rogiers X, Malago M, Liedke OM, Kaun M, Broelsch CE. Treatment of liver metastases in patients with neuroendocrine tumors. *Langenbecks Arch Surg.* 1998;383:62-70.
83. Coppa J, Pulvirenti A, Schiavo M, Romito R, Collini P, Di Bartolomeo M, et al. Resection versus transplantation for liver metastases from neuroendocrine tumors. *Transplant Proc.* 2001;33:1537-9.
84. Ringe B, Lorf T, Döpkens K, Canelo R. Treatment of hepatic metastases from gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: role of liver transplantation. *World J Surg.* 2001;25:697-9.
85. Rosenau J, Bahr MJ, Von Wasielewski R, Mengel M, Schmidt HH, Nashan B, et al. Ki67, E-cadherin, and p53 as prognostic indicators of long-term outcome after liver transplantation for metastatic neuroendocrine tumors. *Transplantation.* 2002;73:386-94.
86. Florman S, Toure B, Kim L, Gondolesi G, Roayaie S, Krieger N, et al. Liver transplantation for neuroendocrine tumors. *J Gastrointest Surg.* 2004;8:208-12.
87. Cahlin C, Friman S, Ahlman H, Backman L, Mjörnstedt L, Lindner P, et al. Liver transplantation for metastatic neuroendocrine tumor disease. *Transplant Proc.* 2003;35:809-10.
88. Fernández JA, Robles R, Marín C, Ramírez M, Ramírez P, Sánchez-Bueno F, et al. Trasplante hepático en metástasis hepáticas irresecables de origen neuroendocrino. *Cir Esp.* 2005;78:161-7.
89. Le Treut YP, Delpero JR, Dousset B, Cherqui D, Segol P, Mantion G, et al. Results of liver transplantation in the treatment of metastatic neuroendocrine tumors. A 31-case French multicentric report. *Ann Surg.* 1997;225:355-64.
90. Lehert T. Liver transplantation for metastatic neuroendocrine carcinoma: an analysis of 103 patients. *Transplantation.* 1998;66:1307-12.
91. Que FQ, Sarmiento JM, Nagorney DM. Hepatic surgery for metastatic gastrointestinal neuroendocrine tumors. *Cancer Control.* 2002;9:67-79.
92. San Juan F, Prieto M, Moya A, Orbis F, López Andújar R, Berenguer M, et al. El papel del trasplante en el tratamiento de las metástasis hepáticas. *Cir Esp.* 2002;71 Supl 1:62-9.
93. Van Vilsteren F, Baskin-Bey E, Nagorney D, Sanderson SO, Kremers WK, Rosen CB, et al. Liver transplantation for gastroenteropancreatic neuroendocrine cancers: defining selection criteria to improve survival. *Liver Transpl.* 2006;12:448-56.
94. Honore C, Detry O, De Roover A, Meurisse M, Honore P. Liver transplantation for metastatic colon adenocarcinoma: report of a case with 10 years of follow-up without recurrence. *Transpl Int.* 2003;16:692-3.
95. Kappel S, Kandioler D, Steininger R, Längle F, Wrba F, Ploder M, et al. Genetic detection of lymph node micrometastases: a selection criterion for liver transplantation in patients with liver metastases after colorectal cancer. *Transplantation.* 2006;81:64-70.
96. DeMatteo RP, Shah A, Fong Y, Jarnagin W, Blumgart L, Brennan M. Results of hepatic resection for sarcoma metastatic to liver. *Ann Surg.* 2001;234:540-8.
97. Husted TL, Net G, Thomas MG, Gross TG, Woodle ES, Buell JF. Liver transplantation for primary or metastatic sarcoma to the liver. *Am J Transplant.* 2006;6:392-7.
98. Maluf D, Cotterell A, Clark B, Stratton T, Kauffman HM, Fisher RA. Hepatic angiosarcoma and liver transplantation: case report and literature review. *Transpl Proc.* 2005;37:2195-9.
99. Serralta AS, San Juan FR, Moya A, Orbis F, López-Andújar R, Pareja E, et al. Combined liver transplantation plus imatinib for unresectable metastases of gastrointestinal stromal tumours. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2004;16:1237-9.
100. Cameron S, Ramadori F, Füzesi L, Sattler B, Gunawan B, Müller D, et al. Successful liver transplantation in two cases of metastatic gastrointestinal stromal tumors. *Transplantation.* 2005;80:283-4.