

Tratamiento quirúrgico de los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos

ANDRÉS SÁNCHEZ-PERNAUTE, MARÍA ELIA PÉREZ AGUIRRE,
PABLO TALAVERA EGUIZÁBAL Y ANTONIO TORRES GARCÍA

*Servicio de Cirugía III. Hospital Clínico San Carlos. Madrid.
España.*

SURGICAL TREATMENT OF GASTROENTEROPANCREATIC NEUROENDOCRINE TUMORS

Surgery is the cornerstone of the treatment of gastroenteropancreatic tumors. These neoplasms usually have a good prognosis. Endocrine symptoms are often the only problem noticed by the patient and these can be treated pharmacologically. Surgical indication must be considered carefully, as this type of therapy may be too aggressive for benign tumors; on the other hand, the only chance for cure is tumoral resection. Surgery is not contraindicated in cases of distant metastases, as both cytoreductive surgery and metastases resection are associated with an increase in symptom-free survival and, in the latter, to overall survival and sometimes curation. Liver transplantation is controversial; although it can increase survival, its usefulness is limited by the shortage of donors and by carcinogenesis secondary to immunosuppression. Recently, new ablative techniques have been introduced, such as radiofrequency ablation or cryotherapy, both of which achieve good results mainly in the treatment of metastatic disease.

Key words: Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. Surgical treatment.

La cirugía es el pilar sobre el que descansa el tratamiento de los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos. Son tumores que, en general, presentan un buen pronóstico y que muchas veces el único problema al que dan lugar son los síntomas derivados de su secreción endocrina, que se pueden tratar médicamente. Estos hechos han de considerarse siempre que se afronte un tratamiento quirúrgico, que puede ser de agresividad desproporcionada para tan benigna evolución; pero no hay que olvidar que, si existe posibilidad de curación, ésta pasa invariablemente por la exéresis del tumor. No es contraindicación para la resección la presencia de enfermedad a distancia, ya que, por una parte, la cirugía citorréductora tiene un valor indudable y, por otra, existe la posibilidad de resección de las metástasis sin renunciar a la curación, y al menos con la intención de prolongar la supervivencia sin síntomas. El trasplante hepático es controvertido, ya que aunque puede incrementar la supervivencia, la escasez de órganos y la carcinogénesis secundaria a la inmunosupresión cuestionan su utilidad. Recientemente se han diseñado otros tipos de ablación tumoral apoyados por el avance de las técnicas de radiodiagnóstico, que consiguen igualmente buenos resultados para el tratamiento de este tipo peculiar de neoplasias.

Palabras clave: Tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos. Tratamiento quirúrgico.

INTRODUCCIÓN

Los tumores endocrinos gastroenteropancreáticos (TEGEP) suponen un reto especial para el cirujano. Ello se debe, en primer lugar, a su baja frecuencia, lo que hace que para muchos especialistas sean desconocidos y que, por ello, sean diagnosticados muchas veces en etapas avanzadas. En segundo lugar, su origen en las células del sistema endocrino, con posibilidad de secreción de diversas sustancias, genera un abanico de posibilidades diagnósticas y terapéuticas no presentes para los tumores epiteliales o mesenquimales. Por último, en su gran mayoría son tumores de crecimiento y progresión lentos, lo que influye notablemente en la elección terapéutica; por ello, en un tumor extendido se puede contemplar realizar tratamiento sintomático, ya que se puede acompañar de supervivencias de hasta 10 años. Por el contrario, y basándose en la misma progresión lenta, se puede elegir un tratamiento agresivo por etapas que intente conseguir la curación de la enfermedad. Una situación especial se presenta con los tumores que se incluyen dentro de los síndromes de neo-

Correspondencia: Dr. A. Sánchez-Pernaute.
Martín Lago, s/n. 28040 Madrid. España.
Correo electrónico: asanchezp.hcsc@salud.madrid.org

plasia endocrina múltiple (MEN), ya que su comportamiento es diferente, y ello cambia considerablemente las opciones terapéuticas.

Existe una gran heterogeneidad de TEGEP, y cada uno puede tener un comportamiento singular. Sin embargo, existe homogeneidad al menos en lo que se refiere al enfoque quirúrgico, en un sentido: la cirugía *siempre* debe considerarse en el marco de un abordaje multidisciplinario –que incluya, además, a especialistas en endocrinología, oncología, anatomía patológica, medicina nuclear y radiodiagnóstico– necesario para el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento del tumor. La cirugía no solamente está indicada con intención curativa, sino también con intención paliativa o citorreductora. A la resección se pueden añadir nuevas técnicas terapéuticas, como son la crioterapia y la ablación con radiofrecuencia. En el tratamiento de los tumores diseminados se debe considerar la posibilidad de trasplante hepático.

TRATAMIENTO DEL TUMOR PRIMARIO

Estudios necesarios para programar la estrategia terapéutica

A la hora de decidir el tratamiento de un tumor, es importante conocer los factores pronóstico que determinarán o informarán sobre su comportamiento, con el fin de decidir la terapéutica que mayor beneficio dé al paciente con la mínima morbilidad posible. La decisión en los tumores epiteliales y mesenquimales se basa en los sistemas de clasificación que reúnen los parámetros del tumor primario, la afección ganglionar y la existencia o no de metástasis (TNM). A ello, en la actualidad se pueden añadir datos de histología, diferenciación o expresiones génicas. Sin embargo, para los tumores neuroendocrinos del tracto digestivo no existe una clasificación TNM que indique el tratamiento que se debe elegir en cada caso¹. El pronóstico de los tumores neuroendocrinos del tracto digestivo depende de la localización de la lesión, del tamaño del tumor primario en el momento del diagnóstico, de la diferenciación histológica y de la extensión, específicamente de la presencia o ausencia de invasión locorregional o metástasis a distancia. La función del tumor es un factor pronóstico indirecto, ya que los tumores no funcionantes suelen presentar un peor pronóstico, pero esto es debido al retraso diagnóstico, condicionado por la no expresión de sustancias activas por sus células. La diferenciación histopatológica generalmente no la conoceremos antes de la intervención, y por ello nos basaremos en los otros factores para diseñar la estrategia terapéutica.

Los tumores endocrinos funcionantes se diagnostican por métodos bioquímicos, y una vez establecido el diagnóstico se practica el estudio de localización. La base actual del diagnóstico de localización reside en la gammagrafía con análogos de somatostatina (octreoscán), que presenta una sensibilidad del 80 al 90% en la detección tanto del tumor primario como de las metástasis a distancia². Se han desarrollado sondas de gammagrafía para uso intraoperatorio, pero los resultados no son lo que se esperaba, quizá por la captación alta de tejidos vecinos, como los riñones, el bazo o el hígado, lo que oculta la presencia de lesiones de pequeño tamaño. La tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM) siguen siendo grandes armas diagnósticas, útiles para determinar no sólo la presencia del tumor (masa, calcificación y fibrosis), sino también la extensión locorregional y a distancia. La tomografía por emisión de positrones (PET) no es generalmente de gran utilidad, dado que la mayoría de los tumores neuroendocrinos son bien diferenciados y con tasa metabólica baja.

Las técnicas endoscópicas tradicionales son de enorme utilidad en el diagnóstico de los tumores del tracto superior e inferior; los tumores de intestino delgado se localizan mejor con enteroscopia o con cápsula endoscópica. La ecografía endoscópica, o sonoendoscopia, permite el estudio de localización de los pequeños tumores duodenales y, hoy día, constituye la mejor prueba para la evaluación del parénquima pancreático.

Tumores gástricos

Hoy día, los TEGEP gástricos se diagnostican gracias a la endoscopia alta, con mayor frecuencia que en el pasado. Los carcinoides gástricos suponen entre el 10 y el 30% del total³. Se encuentran con mayor frecuencia en pacientes con anemia perniciosa, gastritis crónica atrófica, enfermedades autoinmunitarias y gastrinoma asociado a MEN1⁴. Por su comportamiento, se distinguen 3 tipos que determinan el pronóstico y, por tanto, el tratamiento: tipo I, asociado a gastritis crónica atrófica de tipo A, localizado en el cuerpo en la mucosa oxíntica y generalmente multicéntrico, polipoide y de pequeño tamaño, con poca tendencia a metastatizar; tipo II, asociado al síndrome de Zollinger-Ellison-MEN1, con aspecto grande y rugoso, con hiperplasia/d displasia de células argirófilas y con agresividad intermedia entre el I y el II; y tipo III, formado generalmente por lesiones solitarias y de gran tamaño con comportamiento moderadamente agresivo, tanto en la invasión local como en el desarrollo de metástasis a distancia y sin asociación con hipergastrinemia.

Los tumores asociados a hipergastrinemia, menores de 1 cm y en número no mayor de 3 a 5, se tratarán mediante resección endoscópica. Ante lesiones mayores, o más numerosas, o si hay recidiva tras una resección endoscópica, se debe realizar resección quirúrgica (cuña o gastrectomía parcial). En algunas ocasiones, tras la antrectomía que elimina el estímulo trófico para las lesiones (gastrina), se ha descrito regresión de los tumores. Las lesiones tipo III deben tratarse como un adenocarcinoma gástrico, con la gastrectomía (total o subtotal) que se precise y linfadenectomía regional.

Duodeno y yeyuno proximal

La mayoría de las lesiones duodenales se descubre incidentalmente durante gastroscopias realizadas en el curso de estudios por dispepsia o hemorragia digestiva alta. Existen varios tipos histológicos de tumores neuroendocrinos duodenales, de los cuales el gastrinoma es el más frecuente (65%); los restantes son somatostatatomas, no funcionantes, pobremente diferenciados. Los gastrinomas duodenales pueden ser esporádicos o asociados a MEN1, generalmente múltiples. El pronóstico del gastrinoma duodenal es similar al del pancreático, si bien tarda más en metastatizar al hígado. Los gastrinomas metastatizan rápidamente a los ganglios linfáticos regionales y, en ocasiones, al no encontrarse el primario, se ha propuesto que pueden ser primitivos de los ganglios linfáticos⁵. Los tumores duodenales pequeños, menores de 1 cm, se pueden tratar mediante enucleación. La localización intraoperatoria se consigue por transiluminación endoscópica y duodenotomía. En caso de no encontrarse la lesión en las primeras porciones del duodeno se debe explorar hasta la primera asa yeyunal. Tras la resección, o si ésta no se consigue por no hallarse el primario, se debe practicar siempre linfadenectomía regional. Los tumores mayores pueden necesitar una cirugía demasiado extensa para una enfermedad que rara vez se cura⁶. Sin embargo, hay autores que defienden la realización de duodenopancreatectomía cefálica, con buenos resultados a largo plazo⁷. Si bien las series son cortas y el seguimiento es insuficiente

para sacar conclusiones claras, parece recomendable realizar una duodenopancreatectomía en los casos en que haya lesiones duodenopancreáticas de gran tamaño, no subsidiarias de resección local, múltiples tumores duodenales, tumor duodenal o de la cabeza del páncreas, con múltiples adenopatías tumorales o ausencia de curación tras la cirugía estándar, demostrada por una prueba de la secretina intraoperatoria u otras pruebas⁶.

Tumores yeyuno-ileales

La característica que diferencia esta aparición anatómica de las demás es el retraso diagnóstico, que hace que normalmente se descubran por complicaciones regionales asociadas –hemorragia, obstrucción o perforación– y, por ello, en etapas más avanzadas de la enfermedad. El tratamiento quirúrgico siempre está indicado con independencia de la presencia de enfermedad avanzada, ya que es preciso evitar el desarrollo de complicaciones del tumor primario. La cirugía debe consistir en resección segmentaria de intestino delgado, con los órganos adyacentes infiltrados por el tumor, en su caso, y acompañada de resección en bloque del mesenterio⁸.

Apéndice

Son tumores, por lo general, pequeños, descubiertos incidentalmente tras una apendicectomía por apendicitis aguda, de la cual pueden ser responsables. Curiosamente, en pacientes más jóvenes se encuentran las lesiones más grandes y avanzadas⁹. Los tumores menores de 2 cm tienen un comportamiento benigno, con desarrollo de metástasis hepáticas en menos del 3% de los casos. Los tumores mayores, o con muestras de invasión local o regional (mesoapéndice, ganglios linfáticos) o afección de la base, deben tratarse mediante hemicolectomía derecha⁸.

Colon y recto

Las lesiones del intestino grueso se descubren casualmente en el curso de exploraciones endoscópicas practicadas por otro motivo. Los tumores pequeños, menores de 1 cm, tienen un pronóstico excelente. En las lesiones de entre 1 y 2 cm de tamaño se puede practicar resección local, que en el colon normalmente no se efectúa, por las características anatómicas del órgano, que permite realizar una colectomía reglada sin gran trascendencia para el paciente. En el recto, la resección local sí es una técnica habitual en tumores pequeños, debido a la importancia funcional de cirugías mayores. En caso de tumores de más de 2 cm en el recto, el tratamiento debe ser el mismo que el del adenocarcinoma de intestino grueso, es decir, resección anterior de recto o amputación abdominoperineal, dependiendo de la localización, y resección total del mesorrecto⁸.

Tumores pancreáticos

Los tumores endocrinos pancreáticos suponen un problema terapéutico especial por las particularidades del órgano, cuya resección puede dar lugar a complicaciones importantes; ello hace que se deba evaluar más cuidadosamente la indicación quirúrgica. El tumor pancreático funcionante más frecuente es el insulinooma, que puede presentarse de manera esporádica o en el contexto de un MEN1. El insulinooma esporádico es generalmente solitario, aunque existen casos de insulinoomas multicéntricos. El insulinooma es, en el 90% de los casos, un tumor benigno. Se debe sospechar malignidad en los casos en que preoperatoriamente se detecten concentraciones elevadas de proinsulina, en los casos en que se observa invasión local y, por supuesto, si existen me-

tástasis a distancia¹⁰. Los estudios preoperatorios que se deben realizar son, una vez obtenido el diagnóstico bioquímico, los siguientes:

- TC o RM para descartar metástasis hepáticas: no sirven para la confirmación del tumor primario, ya que incluso con cortes de 5 mm los tumores son tan pequeños que la sensibilidad no es mayor del 40-60%. En el caso de MEN1, estas pruebas no encuentran más de 2 tercios de los tumores que se encuentran durante la cirugía.

- Ecoendoscopia. Hoy día es la mejor prueba para detectar preoperatoriamente insulinoomas, y aun así fracasa en aproximadamente el 10% de los tumores, ya que puede no ver los tumores pedunculados, y existe un 6% de insulinoomas isoeoicos.

- Muestreo de venas suprahepáticas tras infusión arterial selectiva de secretagogos. Es una prueba invasiva y técnicamente compleja, que localiza el tumor dentro del territorio de alguna de las arterias principales que nutren el tumor. Sirve para descartar otras condiciones, como la nesidioblastosis, y está indicada en ausencia de localización o en casos de reintervención.

La táctica quirúrgica consiste en, tras explorar la cavidad abdominal al completo –con especial interés en el ovario, el divertículo de Meckel (tejido pancreático ectópico), el apéndice (carcinoide concomitante) y el hígado–, exponer completamente la superficie pancreática. La exploración manual del órgano está superada ampliamente por la ecografía intraoperatoria, que ofrece una sensibilidad del 91 frente al 76% de la primera; además, informa de la relación del tumor con estructuras vasculares y, fundamentalmente, con los conductos pancreáticos de Wirsung y Santorini, lo que puede ser clave para decidir el tipo de resección que se debe realizar¹¹. El insulinooma pequeño esporádico debe tratarse mediante enucleación. Para evitar lesionar los conductos pancreáticos, se ha comunicado la utilización de bisturí ultrasónico¹². El orificio resultante tras la exéresis no se suele cerrar, aunque hay autores que utilizan sellado con fibrina para evitar la fístula¹³. Es obligado drenar, ya que la tasa de fístulas postoperatorias es elevada. Con el fin de detectar pequeñas fugas que puedan tratarse, se perfunde secretina intraoperatoriamente, ya que estimula la secreción exocrina del páncreas. En el tratamiento del insulinooma esporádico, la pancreatectomía parcial se reserva para casos en que se sospeche malignidad, cuando técnicamente no se encuentra el plano de separación del tumor con la glándula, o cuando la lesión está muy próxima a los conductos pancreático o biliar (detectada la proximidad mediante ecografía intraoperatoria). En los últimos supuestos se debe intentar una pancreatectomía distal con preservación esplénica; en caso de que se sospeche malignidad, la esplenectomía es obligada, del mismo modo que se ha de practicar una linfadenectomía regional. Si el tumor está en la cabeza del páncreas y es de gran tamaño, no se puede enucleo o la vía biliar o el Wirsung están íntimamente adheridos a la lesión, se debe practicar una duodenopancreatectomía céfálica. En los tumores grandes del centro del páncreas, en lugar de llevar a cabo una pancreatectomía extensa, con el riesgo de convertir al paciente en diabético, se debe practicar una pancreatectomía central. Para garantizar la resección completa, se puede hacer una determinación hormonal intraoperatoria tras la exéresis de la lesión, ya que la vida media de la insulina circulante es corta y sus valores caen rápidamente tras la extirpación del tumor. En el caso de no encontrarse el tumor durante la cirugía no se debe practicar una pancreatectomía a ciegas; es aconsejable biopsiar la cola del páncreas para descartar nesidioblastosis y, postoperatoriamente, reevaluar al paciente más a fondo.

La táctica quirúrgica para el insulinoma familiar (MEN1), debido a la multicentricidad, a la coexistencia con otros tumores endocrinos y a la mayor probabilidad, si cabe, de benignidad, ha de ser diferente. El abordaje defendido por Thompson et al¹⁴ para esta entidad contempla la enucleación de las lesiones halladas en la cabeza del páncreas seguida de una pancreatectomía distal, y consigue buenos resultados.

El resto de los tumores pancreáticos funcionantes, productores de glucagón, péptido intestinal vasoactivo (VIP), somatostatina, polipéptido pancreático (PP), etc., mucho menos frecuentes, tienen mayor probabilidad de malignidad, por lo que deben tratarse inicialmente de manera más agresiva.

Los tumores pancreáticos no funcionantes se suelen descubrir como un hallazgo casual, en el seno de exploraciones practicadas sobre pacientes con MEN1, o por síntomas relacionados con su crecimiento, igual que los adenocarcinomas. Los tumores benignos se tratan como los no funcionantes; los solitarios, mediante la enucleación, si procede; los múltiples, mediante enucleación de las lesiones situadas en la cabeza y pancreatectomía distal, y los tumores malignos se tratan como los adenocarcinomas, y aún más agresivamente, si cabe, puesto que se contemplan resecciones multiviscerales, en caso de infiltración locorregional. En el caso de tumores con metástasis a distancia el abordaje del tumor primario es controvertido, ya que su resección no mejora la supervivencia¹⁵.

Recientemente, se ha introducido la cirugía laparoscópica para el tratamiento de los tumores abdominales, y lo mismo ha ocurrido en el caso de los tumores neuroendocrinos. En líneas generales, el abordaje laparoscópico se puede y se debe hacer, si se garantiza la misma técnica y los mismos resultados que en la cirugía convencional; esto incluye, por supuesto, las exploraciones ecográficas intraoperatorias, en este caso con mayor indicación, ya que la palpación manual no se puede realizar. La experiencia en la cirugía pancreática por vía laparoscópica es cada vez mayor, ya que las resecciones distales y las enucleaciones, al no requerir anastomosis, son relativamente accesibles. Además, tratándose generalmente de tumores no malignos, la controversia en cuanto a la diseminación celular intraperitoneal o a la menor radicalidad quirúrgica, desaparece en este campo¹⁶.

TRATAMIENTO DE LAS METÁSTASIS HEPÁTICAS DE LOS TUMORES NEUROENDOCRINOS

Aproximadamente un 50% de los pacientes con TEGEP desarrollan metástasis hepáticas en algún momento de su evolución¹⁷. Ya se ha comentado que la evolución de estos tumores suele ser lenta, y la supervivencia de los pacientes con tumores avanzados, desde la aparición de los síntomas hasta la muerte, es larga¹⁸. La historia natural de los TEGEP permite que pacientes con enfermedad extendida se encuentren, durante años, sin síntomas que les mermen su calidad de vida, y no precisen, por ello, tratamiento. Sin embargo, aunque indolentes en su evolución, estos tumores terminan por provocar la muerte al 80% de los enfermos a los 5 años del diagnóstico, por lo que es recomendable algún tipo de tratamiento y lo más pronto posible^{19,20}.

Los avances conseguidos en el conocimiento de la anatomía hepática han permitido realizar, en la actualidad, grandes resecciones, con una mortalidad muy baja. La introducción de técnicas de embolización, en combinación con la cirugía, permite la práctica de cirugías secuenciales que, apoyándose en la regeneración de tejido hepático, garantizan el mantenimiento de una reserva funcional y tisular suficiente, a pesar de resecciones ampliadas.

¿A qué pacientes se debe someter a una resección hepática?

La cirugía hepática actualmente se acompaña de una mortalidad baja, y en centros especializados alcanza cifras inferiores al 5% y cercanas al 0%²¹. Para acometer resecciones hepáticas en tumores metastásicos es condición indispensable ofrecer cifras de mortalidad similares a éstas, así como llevar a cabo una selección adecuada de los pacientes.

La resección hepática con intención curativa se puede realizar en pacientes con enfermedad metastásica limitada a un lóbulo; entonces se consiguen unos resultados óptimos: la supervivencia tras la resección de una metástasis solitaria alcanza el 60% a los 15-20 años de la intervención^{22,23}. Si la enfermedad hepática es más extendida y requiere una hepatectomía mayor, también se pueden obtener buenos resultados, si la cirugía tiene intención curativa (no enfermedad residual) y la resección afecta a menos del 75% del parénquima hepático, aunque la enfermedad sea bilateral¹⁷: si la invasión es menor del 25% del parénquima, la supervivencia a los 5 años es mayor del 90%; disminuye a alrededor del 80% para extensión hepática que afecte entre el 25 y el 75% del órgano, y cae de forma significativa hasta una mediana de 24 meses cuando la afección es mayor del 75% del parénquima. Con independencia del porcentaje de afectación hepática, las resecciones curativas obtienen un significativo mejor pronóstico, con un 91 frente a un 76% de pacientes libres de enfermedad a los 5 años ($p = 0,0004$) y una mediana de recurrencia de 30 frente a 16 meses²⁴.

Las hepatectomías mayores se deben afrontar con cautela, ya que se está tratando una enfermedad de evolución lenta y en la que es difícil ofrecer al paciente la resección completa; en la serie de la Clínica Mayo, entre 170 pacientes incluidos solamente se pudo realizar resección completa en 75 casos, dejando en la mayoría de los restantes enfermedad hepática sin resecar (91 de 95)²⁴. Cifras similares obtuvo el grupo de Nueva York con indicaciones quirúrgicas más estrictas, mediante la resección completa en sólo el 44% de los pacientes¹⁷. Se ha de garantizar al menos una mortalidad postoperatoria baja, y para ello es importante la valoración cuidadosa del remanente hepático. Parece aceptado unánimemente que no se deben acometer resecciones que superen el 75-80% del parénquima hepático, por la alta probabilidad de insuficiencia hepática en el postoperatorio²⁵⁻²⁷. En caso de que la afección hepática sea mayor, existen 3 posibilidades: descartar el caso para cirugía, realizar resección paliativa dejando tumor hepático o practicar una embolización portal del hemihígado más afectado, con el fin de que la hipertrofia contralateral consiga más tejido sano y se pueda acometer una hepatectomía con posterioridad.

En tumores sintomáticos debe intentarse algún método resectivo o ablativo, con el fin de mejorar la calidad de vida y no la cantidad. Si el tumor es asintomático, aunque la cirugía sea, a priori, la mejor opción terapéutica, se deben valorar cuidadosamente otros tratamientos como es la embolización arterial hepática. Los grupos con más experiencia aconsejan la resección quirúrgica, si se puede, dentro de márgenes de seguridad para el paciente; se debe resear, al menos, el 90% de la masa tumoral²⁴.

La embolización portal preoperatoria se ha introducido en la última década con el fin de "ganar" parénquima sano y evitar la insuficiencia hepática tras grandes resecciones. Existe una amplia experiencia en su utilización para el tratamiento de metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal, hepatocarcinoma y tumores biliares. En general, se recomienda su uso antes de las hepatectomías mayores del 70% del parénquima o el 60% si existe obstrucción biliar. Se practica la embolización por cateterización percutánea de la

rama portal del lado afectado e inyección de distintas sustancias esclerosantes, desde fibrina, hasta el cianoacrilato o espirales metálicas. Se realiza una comprobación mediante TC a las 4-6 semanas del procedimiento, con volumetría que demuestra un incremento del volumen residual previsto de 1,2-1,3, y una semana después se realiza la resección. Existen pocas complicaciones atribuibles a la técnica, entre las que se encuentra una mayor dificultad en la disección del hilio hepático y un crecimiento tumoral teóricamente mayor, acompañante a la regeneración en casos de metástasis contralaterales a la zona embolizada; esto no se ha demostrado en la literatura médica, pero puede aconsejar el tratamiento con métodos ablativos (radiofrecuencia) de las lesiones presentes en el hígado no embolizado sincrónicamente con la embolización. Todos los grupos coinciden en la menor tasa de complicaciones postoperatorias, fundamentalmente una gran disminución en el desarrollo de insuficiencia hepática.

La patocrónia de la presentación hepática frente al tumor primario no afecta el resultado de la resección^{17,27}, al igual que no lo hace la presencia de enfermedad extrahepática en el momento de la resección, la localización del tumor primario o su histología^{17,24}. Hay que tener un cuidado especial con los pacientes con afección cardíaca por tumores de tipo carcinoide, ya que la enfermedad valvular, fundamentalmente tricuspídea, eleva la presión venosa central, y esto se puede acompañar de mayor tasa de complicaciones perioperatorias^{24,28}.

¿Cuándo trasplantar?

La mayor parte de los grupos con experiencia comunican porcentajes de resección hepática entre el 10 y el 20% de los casos con tumores endocrinos metastásicos. Estas cifras se alcanzan incluyendo la cirugía citoreductora que, como se ha visto, se acepta siempre que se reseque el 90% de la enfermedad hepática. Si, además de esto, se considera que los tumores neuroendocrinos gastrointestinales metastatizan con frecuencia baja a otros lugares (hueso, 7-13%; cerebro, 1-3%)²⁹, parece obvio pensar que una buena opción sea la hepatectomía total seguida de trasplante hepático. Realmente, hoy día, los tumores neuroendocrinos metastásicos constituyen la primera causa de trasplante para tumores secundarios³⁰. Sin embargo, existe cierta resistencia en muchos centros de trasplante para realizar dicha técnica en pacientes con tumores neuroendocrinos. Esto se debe, en primer lugar, a la escasez de órganos para implantar. Por otra parte, el pronóstico de los enfermos con metástasis no resecables suele ser malo, a largo plazo, a pesar de la hepatectomía total, y los regímenes de inmunoterapia necesarios tras el trasplante pueden incluso acelerar el desarrollo de nuevas metástasis en el implante o en órganos a distancia^{31,32}.

Hasta el pasado año, no se habían publicado más de 150 trasplantes para el tratamiento de las metástasis de tumores neuroendocrinos³². Los resultados revelan un número bajo de pacientes libres de enfermedad a los 5 años de la intervención, pero también un número escaso de pacientes con seguimiento mayor de 5 años. La serie más larga, con 19 pacientes trasplantados, comunica el 80 y el 50% de supervivencia a 5 y 10 años, y una supervivencia libre de enfermedad del 21% tanto a 5 como a 10 años³³. En busca de factores relacionados con buena respuesta al trasplante, Rosenau et al³³ encuentran relación entre un bajo índice proliferativo Ki-67 y una tinción homogénea para E-cadherina, con una supervivencia significativamente mejor. Basándose en trabajos previos, Ahlman et al³⁴ obtienen buenas cifras de supervivencia con una selección cuidadosa de los pacientes, excluyendo a aquellos con carcinoma neuroendo-

crino pobremente diferenciado o bien diferenciado con elevado índice proliferativo (Ki-67 > 10%). Algunos autores publican la realización de exenteración supramesocólica (resección de hígado, estómago, bazo, páncreas, duodeno y un segmento de colon) para el tratamiento de los tumores neuroendocrinos metastásicos³⁵, y si bien consiguen mejores resultados que en el colangiocarcinoma, el cáncer de páncreas, los sarcomas o el cáncer de vesícula, los resultados no son demasiado prometedores. En general, en estudios multicéntricos se encuentra como factor pronóstico negativo la necesidad de realización de grandes resecciones acompañando al trasplante, desde la duodenopancreatectomía céfalica hasta la mencionada exenteración³². Se suele aceptar la proposición para trasplante a aquellos enfermos con enfermedad solamente hepática, menores de 50 años, que no precisen grandes intervenciones para tratar el primario y sin afección ganglionar; igualmente, se aconseja que tengan un bajo índice proliferativo y una expresión de E-cadherina normal.

¿Cuál es el lugar de la ablación no quirúrgica (crioterapia, radiofrecuencia)?

Cuando las metástasis hepáticas no son resecables y el paciente no debe o no puede ser trasplantado, o en pacientes no operables por enfermedades asociadas, existen otras opciones terapéuticas, percutáneas o quirúrgicas, que destruyen o inducen la destrucción de las lesiones tumorales. La primera técnica desarrollada fue la desarterialización hepática percutánea o quirúrgica. Posteriormente, se han desarrollado tratamientos que practican la ablación local del tumor: la crioterapia, la alcoholización y la radiofrecuencia.

En 1974 se propuso la desarterialización hepática para el tratamiento de las metástasis³⁶. En los primeros trabajos publicados se encontraron buenas respuestas transitorias (menores de 4 meses) pero acompañadas de una elevadísima tasa de complicaciones, principalmente colecistitis y abscesos hepáticos. La mortalidad de las primeras series ascendía al 20%, y por ello la técnica fue sustituida por la embolización selectiva de las ramas arteriales más distales nutrientes del tumor; cuanto más distales, más tarda en revascularizarse la lesión, es decir, mayor intervalo libre de síntomas. En la actualidad, la embolización se combina con tratamiento quimioterápico intraarterial, basándose en la experiencia obtenida en el tratamiento del hepatocarcinoma. La quimioembolización transarterial debe reservarse para pacientes sin otras posibilidades terapéuticas sobre sus metástasis hepáticas, que no tengan trombosis portal, insuficiencia hepática o anastomosis biliares previas realizadas. La presencia masiva de metástasis, sobre todo del parénquima, sin fallo hepático, no es contraindicación para su realización³⁷. La técnica se ha repetir al menos 2 veces para obtener resultados satisfactorios. En algunos casos se debe realizar con anestesia general, como ocurre si se utiliza estreptozotocina, que por su pH ácido produce un intenso dolor al infundirla. Se han publicado cifras de respuesta sintomática de entre 14 y 22 meses y de supervivencia media de entre 24 y 33 meses²⁹.

La ablación no resectiva del tejido tumoral se puede realizar con inyección de alcohol, radiofrecuencia o bien mediante crioterapia. La etanolización, muy empleada en el tratamiento del hepatocarcinoma, produce una necrosis coagulativa, que se sigue de formación de tejido fibroso y trombosis de pequeños vasos. Es eficaz para el tratamiento de lesiones pequeñas, entre 3 y 5 cm. No existen ni series largas ni estudios controlados que permitan concluir la utilidad de la técnica, pero la respuesta variable de otros tipos de lesiones ante la inyección de alcohol ha hecho que se prefieran otros métodos de destrucción tisular³⁷.

La ablación térmica con radiofrecuencia se puede aplicar para el tratamiento de metástasis hepáticas, sola o en combinación con técnicas resectivas. Se basa en la aplicación de una corriente alterna de alta frecuencia, 460 kHz, desde la punta de un electrodo insertado en el parénquima. La corriente hace vibrar los iones y esta fricción genera temperaturas elevadas; por encima de 60 °C se produce destrucción celular³⁷. La técnica se puede realizar por vía percutánea con control ecográfico o con TC o, en lesiones menos accesibles o si se practica en combinación con resecciones quirúrgicas, por vía laparoscópica o laparotómica, siempre con control ecográfico intraoperatorio que confirme la correcta colocación del electrodo y la completa ablación de la lesión. La morbilidad se deriva de lesiones vasculares y lesiones biliares; la cercanía de las metástasis a grandes vasos o a conductos biliares puede contraindicar la realización del procedimiento o precisar la perfusión vascular o biliar de suero frío para evitar la lesión de la estructura. Generalmente, se reserva para lesiones menores de 35 mm y en número inferior a 5³⁷. Los resultados de la radiofrecuencia son buenos a corto plazo, con una tasa de respuesta sintomática parcial del 95% y completa superior al 60%, y una duración media de 10 meses. La tasa de recurrencia local es menor del 5% en el primer año y la de desarrollo de nuevas metástasis de aproximadamente un 30% antes de los 2 años³⁸.

La crioterapia induce la formación de cristales intra y extracelulares, deshidratación y muerte celular. Es más efectiva que la radiofrecuencia en el tratamiento de lesiones grandes no resecables. Sin embargo, la crioterapia está contraindicada cuando la superficie afectada que hay que tratar es mayor del 40% del parénquima hepático, debido a los graves efectos secundarios sistémicos. En la actualidad, rara vez se utiliza para el tratamiento de metástasis hepáticas de origen endocrino²⁹.

BIBLIOGRAFÍA

- Arnold R. Introduction: definition, historical aspects, classification, staging, prognosis and therapeutic options. *Best Pract Gastroenterol*. 2005; 19:491-505.
- Modlin IM, Kidd M, Latich I, Zikusoka MN, Shapiro MD. Current status of gastrointestinal carcinoids. *Gastroenterology*. 2005;128:1717-51.
- Solcia E, Fiocca R, Sessa F. Morphology and natural history of gastric endocrine tumors. En: Hakanson R, Sundler F, editors. *The stomach as an endocrine organ*. Amsterdam: Elsevier Science; 1991. p. 473-98.
- Cadiot G, Laurent-Puig P, Thuille B, Lehy T, Mignon M, Olschwang S. Is the multiple endocrine neoplasia type 1 gene a suppressor for fundic argyrophil tumors in the Zollinger-Ellison syndrome? *Gastroenterology*. 1993;105:579-82.
- Norton JA, Alexander HR, Fraker DL, Venzon DJ, Gibrill F, Jensen RT. Possible primary lymph node gastrinoma: occurrence, natural history, and predictive factors. A prospective study. *Ann Surg*. 2003;237: 650-9.
- Norton JA, Alexander HR, Fraker DL, Venzon DJ, Gibrill F, Jensen RT. Does the use of routine duodenotomy (DUODX) affect rate of cure, development of liver metastases, or survival in patients with Zollinger-Ellison syndrome? *Ann Surg*. 2004;239:617-26.
- Bartsch DK, Fendrich V, Langer P, Celik I, Kann PH, Rothmund M. Outcome of duodenopancreatic resections in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *Ann Surg*. 2005;242:757-66.
- Modlin IM, Kidd M, Latich I, Zikusoka MN, Shapiro MD. Current status of gastrointestinal carcinoids. *Gastroenterology*. 2005;128: 1717-51.
- Moertel CG, Weiland LH, Nagorney DM, Dockerty MB. Carcinoid tumor of the appendix: treatment and prognosis. *N Engl J Med*. 1987;317: 1699-701.
- Proye CAG, Lokey JS. Current concepts in functioning endocrine tumors of the pancreas. *World J Surg*. 2004;28:1231-8.
- Bottinger TC, Junginger T. Is preoperative radiographic localization of islet cell tumors in patients with insulinoma necessary? *World J Surg*. 1993;17:427.
- Snajdauf J, Pycha K, Rygl M, Kocmichova B, Kodet R, Koutecky J, et al. Papillary cystic and solid tumor of the pancreas-surgical therapy with the CUSA and review of the pediatric literature. *Eur J Pediatr Surg*. 1999;9:416-9.
- Ohwada S, Ogawa T, Tanahashi Y, Nakamura S, Takeyoshi I, Ohya T, et al. Fibrin blue sandwich prevents pancreatic fistula following distal pancreatectomy. *World J Surg*. 1998;22:494-8.
- Thompson NW, Pasiaka J, Fukuuchi A. Duodenal gastrinomas, duodenotomy and duodenal exploration in the surgical management of Zollinger-Ellison syndrome. *World J Surg*. 1993;17:455-62.
- Dralle H, Krohn SL, Karges W, Boehm BO, Brauckhoff M, Gimm O. Surgery of respectable non-functioning neuroendocrine pancreatic tumors. *World J Surg*. 2004;28:1248-60.
- Assalia A, Gagner M. Laparoscopic pancreatic surgery for islet cell tumors of the pancreas. *World J Surg*. 2004;28:1239-47.
- Chamberlain RS, Canes D, Brown KT, Saltz L, Jarnagin W, Fong Y, et al. Hepatic neuroendocrine metastases: does intervention alter outcomes? *J Am Coll Surg*. 2000;190:432-45.
- Moertel CG. Karmofsky Memorial Lecture: an odyssey in the land of small tumors. *J Clin Oncol*. 1987;5:1503-22.
- Norheim I, Oberg K, Ekehorst-Norheim E. Malignant carcinoid tumors. An analysis of 103 patients with regard to tumor localization, hormone production, and survival. *Ann Surg*. 1987;206:115-25.
- McEntee GP, Nagorney DM, Kvols LK. Cytoreductive hepatic surgery for neuroendocrine tumors. *Surgery*. 1990;108:1091-6.
- Allen PJ, Jarnagin WR. Current status of hepatic resection. *Adv Surg*. 2003;37:29-49.
- Norton JA. Surgical treatment of neuroendocrine metastases. *Best Pract Gastroenterol*. 2005;19:577-83.
- Norton JA, Jensen RT. Resolved and unresolved controversies in the surgical management of patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Ann Surg*. 2004;240:757-73.
- 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;187:29-37.
- Shou M, Gonen M, D'Angelica M, Jarnagin WR, DeMatteo RP, Schwartz LH, et al. Volumetric analysis predicts hepatic dysfunction in patients undergoing major liver resection. *J Gastrointest Surg*. 2003;7:325-30.
- Vauthey JN, Chaoui A, Do KA, Bilimoria MM, Fenstermacher MJ, Charnsangavej C, et al. Standardized measurement of the future liver remnant prior to extended liver resection: Methodology and clinical associations. *Surgery*. 2000;127:512-9.
- Sarmiento JM, Que FG, Grant CS, Thomson GB, Farnell MB, Nagorney DM. Concurrent resections of pancreatic islet cell cancers with synchronous hepatic metastases: outcomes of an aggressive approach. *Surgery*. 2002;976-983.
- Meléndez JA, Arslan V, Fisher MF, Wuest D, Jarnagin WR, Fong Y, et al. Perioperative outcomes of major hepatic resections under low central venous pressure anesthesia: blood loss, blood transfusion, and the risk of postoperative renal dysfunction. *J Am Coll Surg*. 1998;187:620-5.
- Plöckinger U, Wiedenmann B. Management of metastatic endocrine tumors. *Best Pract Gastroenterol*. 2005;19:553-76.
- Que FG, Sarmiento JM, Nagorney DM. Hepatic surgery for metastatic gastrointestinal neuroendocrine tumors. *Cancer Control*. 2002;9:67-79.
- Gulanikar AC, Kotylak G, Bitter-Suermann J. Does immunosuppression alter the growth of metastatic liver carcinoid after orthotopic liver transplantation? *Transplant Proc*. 1991;23:2197-8.
- Pascher A, Klupp J, Neuhaus P. Transplantation in the management of metastatic endocrine tumours. *Best Pract Gastroenterol*. 2005;19:637-48.
- 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.
- Ahlman H, Friman S, Cahlin C, Nilsson O, Jansson S, Wangberg B, et al. Liver transplantation for treatment of metastatic neuroendocrine tumors. *Ann N Y Acad Sci*. 2004;1014:265-9.
- Alessiani M, Tzakis A, Todo S, Demetris AJ, Fung JJ, Starzl TE. Assessment of five-year experience with abdominal organ cluster transplantation. *J Am Coll Surg*. 1995;180:1-9.
- Bengmark S, Fredlund P, Hafstrom LO, Vang J. Present experiences with hepatic dearterialization in liver neoplasm. *Prog Surg*. 1974;13:141-66.
- O'Toole D, Ruszniewski P. Chemoembolization and other ablative therapies for liver metastases of gastrointestinal endocrine tumours. *Best Pract Gastroenterol*. 2005;19:585-94.
- Atwell TD, Charboneau JW, Que FG, Rubin J, Lewis BD, Nagorney DM, et al. Treatment of neuroendocrine cancer metastatic to the liver: the role of ablative techniques. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2005;28: 409-21.