

Tumor neuroendocrino primario de hígado

Primary neuroendocrine tumor of the liver

Lucía. F Galarreta ^{1,a}, Cecilia Yeren ^{1,b}, Christian Zeta ^{1,c}, Eric Vásquez ^{2,d}

¹ Servicio de Cirugía de Hígado y Vías Biliares. Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, Essalud. Lima, Perú.

² Servicio de Patología Quirúrgica. Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, Essalud. Lima, Perú.

^a Médico cirujano. ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-6445-7636>

^b Médico especialista en cirugía general. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9917-8551>

^c Médico especialista en cirugía general. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8077-9648>

^d Médico patólogo. ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-8580-2907>

An Fac med. 2024;85(1)./ DOI: <https://doi.org/10.15381/anales.v85i1.25888>.

Correspondencia:

Lucía F Galarreta

luciafg93@gmail.com

Recibido: 11 de octubre 2023

Aprobado: 14 de diciembre 2023

Publicación en línea: 20 de febrero 2024

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Fuente de financiamiento: Autofinanciado

Contribuciones de los autores:

Lucía Galarreta: conceptualización, visualización, metodología, curación de datos. Cecilia Yeren: visualización, redacción del artículo. Christian Zeta: metodología, visualización. Eric Vásquez: curación de datos. Todos los autores participaron en la redacción del manuscrito y en la aprobación de la versión final.

Citar como: Galarreta L, Yeren C, Zeta C, Vásquez E. Tumor neuroendocrino primario de hígado. An Fac med. 2024; 85(1). DOI: <https://doi.org/10.15381/anales.v85i1.25888>.

Resumen

Los tumores neuroendocrinos generalmente se originan en el tracto digestivo o páncreas, desarrollando metástasis hepática a lo largo de su evolución. La presencia de un tumor neuroendocrino primario de hígado es motivo de controversia y de muy escasa casuística. Presentamos el caso de un tumor neuroendocrino primario de hígado confirmado por estudio anatómo-patológico e imágenes. La paciente fue sometida a dos resecciones hepáticas mayores, preservando sólo el segmento IV.

Palabras clave: Carcinoma Neuroendocrino; Hepatectomía, Recurrencia (fuente: DECS BIREME)

Abstract

Neuroendocrine tumors generally originate in the digestive tract or pancreas, developing liver metastases throughout their evolution. The presence of a primary neuroendocrine tumor of the liver is still controversial and there are very few cases. We present a case of a primary neuroendocrine tumor of the liver confirmed by anatomic-pathological study and images. The patient underwent two major liver resections, lastly preserving only segment IV.

Keywords: Carcinoma, Neuroendocrine; Hepatectomy; Recurrence (source: MeSH NLM)

INTRODUCCIÓN

Los tumores neuroendocrinos (NET) son neoplasias que tienen la capacidad de sintetizar y secretar polipéptidos con actividad hormonal ⁽¹⁾. La incidencia oscila entre 1,9 y 5,7 casos por 100 000 habitantes. Cerca del 60% son tumores neuroendocrinos intestinales, están localizado en el intestino delgado (30%), recto (15%), colon (13%), páncreas (16%), estómago (9%) y apéndice (20%). La metástasis a distancia ocurre en un 40% a 45% ⁽²⁾.

Los NET primarios de hígado representan solo el 0,3% de los casos. Más del 80% de los tumores neuroendocrinos hepáticos son secundarios, por lo cual, se debe descartar el origen primario extrahepático antes de catalogar al NET como primario hepático ^(3,4).

Presentamos el caso de un paciente con un NET primario de hígado con el objetivo de discutir las estrategias diagnósticas y alternativas terapéuticas de esta infrecuente patología. Para el reporte de este caso, se obtuvo el consentimiento informado de parte de un familiar directo de la paciente, quien estuvo de acuerdo con lo reportado en este artículo.

REPORTE DE CASO

Paciente mujer de 42 años con antecedentes quirúrgicos de destechamiento de quiste hepático complicado en el segmento IV que evolucionó favorablemente en el 2014. Dos años después presentó

dolor abdominal asociado a llenura precoz, náuseas y vómitos. Se realizó tomografía abdominal donde se evidenciaron múltiples lesiones hipodensas en segmentos IV, VII, y VIII con captación de contraste, asociado a marcadores tumorales normales. Se le realizó hepatectomía derecha.

El reporte de anatomía patológica fue tumor neuroendocrino de 21 x 20 x 8,5 cm, de superficie lisa con áreas hemorrágicas y consistencia blanda. Se evidenció formación tumoral con extensa área de necrosis tumoral deleznable, en la periferia hubo cavidades quísticas cuyo diámetro varió de 0,3 a 1,5 cm, en contacto con capsula de Glisson. Además, la zona ductal tuvo aspecto fibroso y amarillento. Los estudios de inmunohistoquímica mostraron sinaptofisina +, cromogranina -/+, ki67 1-2%, ck20 +, s100+. La paciente dejó de acudir a sus controles por consulta externa durante la pandemia y no recibió tratamiento complementario.

En octubre del 2020, la paciente inició con llenura precoz y dolor en abdomen superior, por lo que le realizaron una colangiografía. El examen mostró múltiples lesiones nodulares de componente mixto sólido quístico de 13,6 x 13 x 12,7 cm en sector lateral izquierdo, con lesiones nodulares captadoras de contraste. En mayo del 2021, acudió por consultorio externo y le realizaron nuevas imágenes, evidenciándose en tomografía de abdomen una lesión de aspecto neofornativo que ocupaba el segmento II y III de 18,2

x 19,3 x 13,4cm (Figuras 1 y 2), además, rodeaba el bazo y se asociaba a descenso del riñón izquierdo.

Se realizó gammagrafía con octreotido evidenciándose sobreexpresión de receptores de somatostatina en lesión tumoral hepática. La paciente fue sometida a bisegmentectomía II, III (Figura 2), se realizaron los estudios anatomopatológicos de la pieza: hígado cubierto parcialmente por tejido fibroadiposo de 2335 gr y con dimensiones de 19x17,5x10,2 cm. El borde de sección medía 11,5 x 10 cm, la capsula hepática era de superficie multinodular compatible con tumor neuroendocrino bien diferenciado con grado histológico G1, multifocal, sin invasión vascular ni perineural. La inmunohistoquímica fue cromogranina +, sinaptofisina +, ki67+ 2 % (Figura 3).

La paciente no tuvo intercurencias en el post operatorio. En el control por consultorio externo se le realizó TAC abdominal y se evidenció crecimiento de hígado remanente en un 70%.

DISCUSIÓN

En 1958 Edmondson fue el primero en reportar un NET primario de hígado. Desde esa fecha menos de 60 casos fueron reportados en la literatura inglesa. Generalmente estos tumores son asintomáticos, sin embargo, los síntomas más frecuentes son el dolor y la masa palpable ⁽⁴⁾. No se define una prevalencia según sexo, la edad pro-

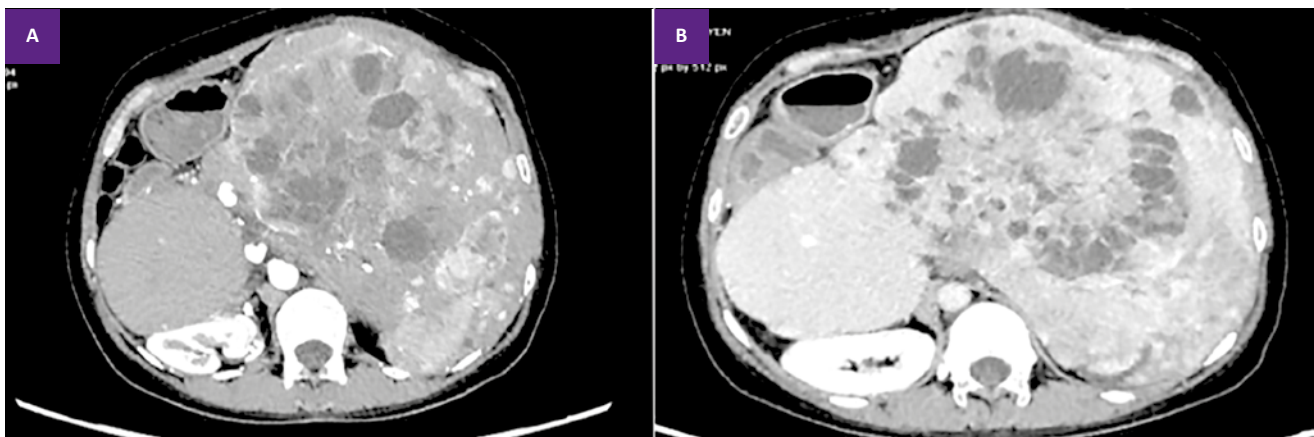


Figura 1. Tomografía de abdomen y pelvis trifásica, donde se evidencia lesión de aspecto neofornativo que ocupa segmento II y III de 18,2 x 19,3 x 13,4 cm. En fase arterial (A) y en fase venosa (B).



Figura 2. Pieza operatoria: fragmento de hígado que contiene los segmentos II y III cubierto parcialmente por tejido fibroadiposo que mide 19 x 17,5 x 10,2 cm. Cápsula hepática de superficie multinodular presenta en cara anterior zonas de dilatación venosa.

medio de diagnóstico es de 50 años y en muy raros casos en menores de 40 años⁽⁵⁾. Nuestra paciente debutó con la enferme-

dad a los 42 años, es decir, por debajo de la media. Los síntomas principales fueron la llenura precoz y el dolor abdominal.

La localización del tumor fue en el lóbulo derecho, y medía 21 x 20 x 8,5 cm. Compatible con un estudio en 124 pacientes reportó lesiones en su mayoría solitarias con un rango de tamaño de 1,5 a 27 cm, mayormente localizadas en el lóbulo derecho⁽⁶⁾.

La histogénesis de los tumores neuroendocrinos intrahepáticos es controversial y se proponen tres teorías: 1. transformación de células madre malignas de hígado; 2. diferenciación de tejido suprarrenal o pancreático heterotópico ectópico localizado en el hígado; y 3. transformación de células neuroendocrinas en el epitelio del conducto biliar intrahepático⁽⁵⁾. En el caso presentado

el análisis inmunohistológico de la pieza quirúrgica fue positivo para cromogranina A (CgA) y sinaptofisina (SYP). La CgA, la enolasa neuroespecífica (NSE), la proteína S-100 y SYP han demostrado tener importante sensibilidad diagnóstica para NET primario de hígado⁽⁶⁾.

Nuestro caso careció de biopsia hepática preoperatoria, la cual puede ser útil para el diagnóstico diferencial, sin embargo, no debe ser realizada de rutina en pacientes con sospecha de NET, dado que su precisión diagnóstica no es lo suficientemente alta. La biopsia puede añadir algún riesgo de diseminación tumoral, y la resección es el procedimiento de elección con resultados favorables⁽⁷⁾.

En el caso presentado se utilizó la tomografía por emisión de positrones (PET-CT) para el estudio de la recurrencia de

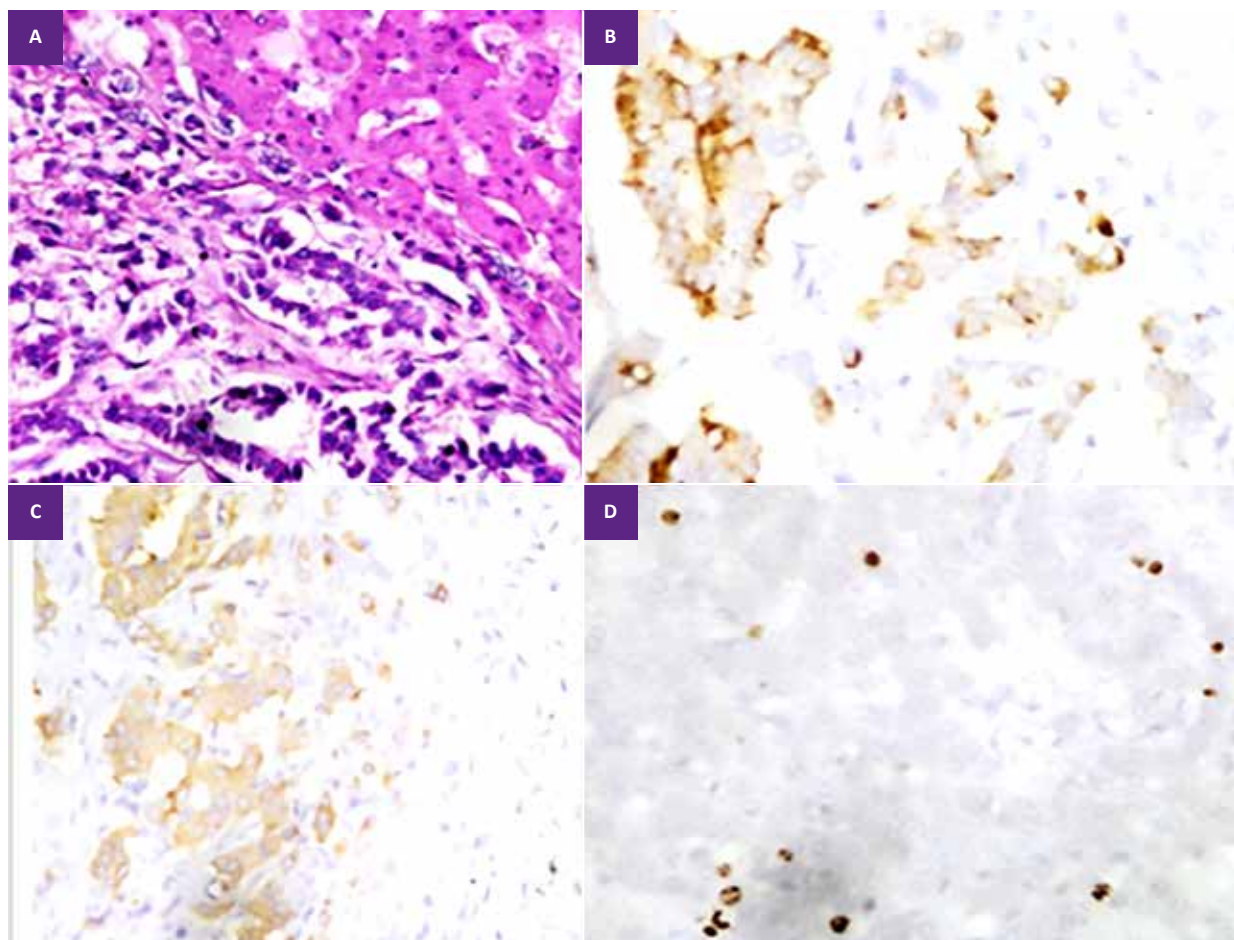


Figura 3. Estudio histopatológico de pieza quirúrgica. **(A)** Parénquima hepático infiltrado por tumor neuroendocrino. Las células neoplásicas presentan un arreglo en nidos, y tienen núcleos ovalados, con cromatina en 'sal y pimienta'; tinción de hematoxilina-eosina x400. **(B)** Inmunohistoquímica para cromogranina positivo en las células tumorales infiltrantes en el parénquima hepático. **(C)** Inmunohistoquímica para sinaptofisina positivo en las células tumorales infiltrantes en el parénquima hepático. **(D)** El índice de proliferación es del 2% en las células tumorales; IHQ x 400.

la enfermedad, observándose solo enfermedad hepática compatible con NET primario de hígado. Los NET expresan receptores de somatostatina; por lo cual el PET-CT usando Galio-68 marcado con análogos de somatostatina es útil para su diagnóstico. La gammagrafía con octreotide es la más eficiente, con una especificidad del 83% y puede detectar lesiones extrahepáticas y recurrencias. Ambos estudios tiene como objetivo identificar un origen extra hepático o confirmar un NET primario de hígado ^(2, 6, 8).

El principal tratamiento para el NET hepático primario es la resección quirúrgica del tumor. En este caso la paciente fue sometida a hepatectomía derecha sin complicaciones posoperatorias. En un estudio de 48 pacientes con NET primario, la tasa de supervivencia a 10 años después de la resección fue del 68% ⁽⁹⁾. Otra alternativa quirúrgica es el trasplante hepático (TH), tanto como para cirugía inicial como para tratamiento de la recurrencia. El TH en nuestro país está limitado por la escases de donantes ^(7,10,11). En el estudio de Fenwick del 2004 se usó el trasplante hepático en dos casos con buena supervivencia a largo plazo, asimismo, en el estudio de Gurung se reportó el trasplante hepático de donante vivo para NET primario ^(11,12).

Para la recurrencia del tumor intrahepático, se recomienda realizar una nueva resección. La metástasis intrahepática solitaria pequeña parece ser la mejor indicación para repetir la resección ⁽¹³⁾. En nuestro caso la paciente presentó una recurrencia después de dos años de la primera cirugía, caracterizada por ser única de gran tamaño en el sector lateral

izquierdo hepático, por lo cual se le realizó una re-resección.

Frente a la recurrencia se ha sugerido la quimio embolización tras arterial (TACE) como modalidad de tratamiento alternativa en pacientes con enfermedad irresecable quirúrgicamente. La TACE tiene el beneficio adicional de ser citorreductora y se puede usar para reducir el estadio de tumores previamente irresecables a un tamaño y distribución en los que la resección sea posible. No hay evidencia que sugiera un beneficio de supervivencia al recibir quimioterapia preoperatoria, radioterapia o TACE en estos pacientes ⁽¹⁴⁾. Nuestra paciente tuvo un seguimiento de 10 años después de su primera cirugía sin recibir tratamiento adyuvante a la fecha.

En conclusión, el NET primario de hígado es una patología rara, de diagnóstico desafiante y que requieren seguimiento a largo plazo. El tratamiento de elección es la resección hepática, la cual ofrece los mejores resultados en términos de supervivencia global y tiempo libre de enfermedad. La resección está indicada en casos seleccionados. Actualmente no existen protocolos para su manejo siendo el enfoque multidisciplinario fundamental para establecer los lineamientos del tratamiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Madoff DC, Gupta S, Ahrar K, Murthy R, Yao JC. Update on the Management of Neuroendocrine Hepatic Metastases. *J Vasc Interv Radiol*. 2006;17(8):1235-50. DOI: 10.1097/01.RVI.0000232177.57950.71
2. Frilling A, Modlin IM, Kidd M, Russell C, Breitenstein S, Salem R, et al. Recommendations for management of patients with neuroendocrine liver metastases. *Lancet Oncol*. 2014;15(1): e8-21. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70362-0
3. Kim JM, Lee WA, Shin HD, Song IH, Kim SB. Cystic Primary Hepatic Neuroendocrine Tumor. *Korean J Gastroenterol*. 2021;78(5):300-4. DOI: 10.4166/kjg.2021.125
4. Yang K. Primary hepatic neuroendocrine tumor with multiple liver metastases: A case report with review of the literature. *World J Gastroenterol*. 2015;21(10):3132. DOI: 10.3748/wjg.v21.i10.3132
5. Luchini C, Pelosi G, Scarpa A, Mattioli P, Marchiori D, Maragliano R, et al. Neuroendocrine neoplasms of the biliary tree, liver and pancreas: a pathological approach. *Pathologica*. 2021;113(1):28-38. DOI: 10.32074/1591-951X-231
6. Quartey. Primary Hepatic Neuroendocrine Tumor: What Do We Know Now? *World J Oncol* [Internet]. 2011 [citado 28 de junio de 2023]; Disponible en: <http://www.wjon.org/index.php/wjon/article/view/341>. DOI: 10.4021/wjon341w.
7. Hwang S, Lee YJ, Lee SG, Kim CW, Kim KH, Ahn CS, et al. Surgical Treatment of Primary Neuroendocrine Tumors of the Liver. *J Gastrointest Surg*. 2008;12(4):725-30. DOI: 10.1007/s11605-007-0418-2.
8. Ma G, Li J, Xu B, Fu L. 18F-FDG PET/CT in Primary Hepatic Neuroendocrine Tumors. *Clin Nucl Med*. 2018;43(3):192-4. DOI: 10.1097/RLU.0000000000001938.
9. Knox CD, Anderson CD, Lamps LW, Adkins RB, Pinson CW. Long-Term Survival after Resection for Primary Hepatic Carcinoid Tumor. *Ann Surg Oncol*. 2003;10(10):1171-5. DOI: <https://doi.org/10.1245/aso.2003.04.533>
10. Mousavi SR, Ahadi M. Primary Neuroendocrine Tumor of Liver (Rare Tumor of Liver). *Iran J Cancer Prev*. 2015; 8(6). DOI: 10.17795/ijcp-3144.
11. Fenwick SW, Wyatt JI, Toogood GJ, Lodge JPA. Hepatic Resection and Transplantation for Primary Carcinoid Tumors of the Liver. *Ann Surg*. 2004;239(2):210-9. DOI: 10.1097/01.sla.0000109155.89514.42.
12. Gurung A, Yoshida EM, Scudamore CH, Hashim A, Erb SR, Webber DL. Primary hepatic neuroendocrine tumour requiring live donor liver transplantation: case report and concise review. *Ann Hepatol*. 2012;11(5):715-20.
13. Jung J, Hwang S, Hong SM, Kim KH, Ahn CS, Moon DB, et al. Long-term postresection prognosis of primary neuroendocrine tumors of the liver. *Ann Surg Treat Res*. 2019;97(4):176. DOI: 10.4174/astr.2019.97.4.176.
14. DeLuzio MR, Barbieri AL, Israel G, Emre S. Two Cases of Primary Hepatic Neuroendocrine Tumors and a Review of the Current Literature. *Ann Hepatol*. julio de 2017;16(4):621-9. DOI: 10.5604/01.3001.0010.0313.