

# Ressecção de metástases hepáticas de tumores neuroendócrinos: avaliação dos resultados e fatores prognósticos

## *Resection of liver metastasis from neuroendocrine tumors: evaluation of results and prognostic factors*

LEONARDO J. VALADARES<sup>1</sup>; WILSON COSTA JUNIOR<sup>1</sup>; HEBER SALVADOR C. RIBEIRO<sup>1</sup>; ALESSANDRO L. DINIZ<sup>1</sup>; FELIPE J. F. COIMBRA<sup>1</sup>; PAULO HERMAN<sup>2</sup>

### R E S U M O

**Objetivos:** determinar fatores prognósticos com possível impacto na morbimortalidade e sobrevida de pacientes submetidos ao tratamento cirúrgico das metástases hepáticas de tumores neuroendócrinos. **Métodos:** foram estudados 22 pacientes submetidos à ressecção hepática por metástases de tumores neuroendócrinos entre 1997 e 2007. Dados epidemiológicos e clínicos foram correlacionados com morbimortalidade e sobrevidas global e livre de doença. **Resultados:** doze pacientes eram do sexo masculino e dez do feminino com média de idade de 48,5 anos. Doença bilobar esteve presente em 17 pacientes (77,3%). Em dez pacientes (45,5%) o tumor primário se originou no pâncreas, em oito no íleo terminal, em dois no duodeno, em um no reto e em um no jejuno. Ressecção cirúrgica completa (R0) foi alcançada em 59,1% dos pacientes. Oito pacientes (36,3%) evoluíram com complicações no pós-operatório imediato, com um paciente evoluindo ao óbito por septicemia. Todos os pacientes submetidos à re-hepatectomia e/ou hepatectomia em dois tempos evoluíram com complicações no período pós-operatório. A sobrevida global em um e cinco anos foi 77,3% e 44,2%. A sobrevida livre de doença em cinco anos foi 13,6%. O tumor neuroendócrino primário do pâncreas ( $p=0,006$ ) foi associado à redução na sobrevida global. Os pacientes com número de nódulos metastáticos  $<10$  ( $p=0,03$ ) e os assintomáticos ao diagnóstico ( $p=0,015$ ), apresentaram maior sobrevida livre de doença. **Conclusão:** metástases hepáticas oriundas de tumores neuroendócrinos pancreáticos demonstraram ser um fator prognóstico negativo. Pacientes sintomáticos e com múltiplos nódulos metastáticos apresentam redução significativa na sobrevida livre de doença.

**Descritores:** Tumores Neuroendócrinos. Hepatectomia. Análise de Sobrevida. Metástase Neoplásica.

### INTRODUÇÃO

Os tumores neuroendócrinos (TNE) constituem um grupo heterogêneo e incomum de neoplasias com história natural variável, crescimento lento e, frequentemente, uma evolução indolente. Caracterizam-se pela capacidade de sintetizar, armazenar e secretar substâncias hormonais e aminas vasoativas, que estão diretamente relacionados às manifestações clínicas<sup>1</sup>. A exata incidência dos tumores neuroendócrinos é variável entre diversos estudos, acometendo 1 a 7 casos/100.000 indivíduos<sup>2</sup>, representando 0,49% de todos os cânceres<sup>3</sup>. Nos últimos 30 anos observa-se um aumento da incidência desta neoplasia, a uma taxa de 6% ao ano, possivelmente pela melhora nos métodos diagnósticos e maior conhecimento da doença pelos médicos<sup>3,4</sup>.

Embora os tumores neuroendócrinos sejam, geralmente, indolentes e de crescimento lento quando comparados aos carcinomas, metástases podem ocorrer, tornando o prognóstico ruim. Séries de tumores

neuroendócrinos demonstram que 17% a 27% apresentaram doença regional e 17% a 74% comprometimento metastático à distância<sup>1</sup>. O fígado é o órgão mais acometido pelas metástases à distância e estima-se que 75% dos pacientes com TNE de intestino delgado e 30% a 85% daqueles com TNE de origem pancreática desenvolverão metástase hepática, dos quais, 80% morrem em cinco anos<sup>3,5</sup>. O fígado, frequentemente, é o único órgão acometido pela disseminação à distância<sup>6</sup>. A sobrevida em cinco anos na presença de metástases hepáticas de TNE varia de 13% a 35%<sup>5,7-9</sup> e de 77% a 99% na ausência de comprometimento hepático<sup>2</sup>.

Não há um consenso sobre qual a melhor forma de tratar os pacientes portadores de metástase hepática de TNE apesar de várias tentativas de sistematização<sup>10,11</sup>. Em razão da raridade e da heterogeneidade clínica e biológica destas neoplasias, há uma escassez de estudos randomizados na literatura. A ressecção cirúrgica constitui a única terapia potencialmente curativa. Enquanto em pacientes portadores de metástases hepáticas não trata-

1. Departamento de Cirurgia Abdominal – Hospital A. C. Camargo; 2. Departamento de Gastroenterologia – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

das a sobrevida é de 20% a 40% em cinco anos<sup>3,12</sup>, nos pacientes submetidos à ressecção das metástases, esta taxa chega a 50% e 90%<sup>13</sup>. Além disto, o alívio dos sintomas é alcançado em 90% dos casos.

Devido à heterogeneidade de resultados, torna-se importante avaliar os possíveis fatores prognósticos de sobrevida na tentativa de prever a evolução e planejamento terapêutico.

Este trabalho tem como objetivo determinar os fatores prognósticos que possam ter impacto na mortalidade, morbidade e sobrevida de pacientes submetidos ao tratamento cirúrgico das metástases hepáticas de tumores neuroendócrinos.

## MÉTODOS

Estudo retrospectivo de pacientes com diagnóstico de metástase hepática proveniente de tumores neuroendócrinos submetidos à ressecção cirúrgica com intuito curativo. Os dados foram coletados prospectivamente no período compreendido entre janeiro de 1997 e dezembro de 2007. Vinte e dois pacientes foram considerados elegíveis, de acordo com os seguintes critérios de inclusão: pacientes portadores de metástase hepática originária de tumor neuroendócrino, com comprovação histológica, submetidos à ressecção hepática com intenção curativa; disponibilidade de material em condições adequadas para avaliação histológica no Departamento de Anatomia Patológica.

Dados demográficos, características do tumor primário e das metástases, assim como achados operatórios e patológicos foram utilizados para a definição dos seguintes parâmetros para análise de prognóstico: idade; sexo; sintomas; extensão da hepatectomia; ressecção hepática completa (R0) ou incompleta (R1); necessidade de transfusão sanguínea perioperatória; presença de complicações pós-operatórias imediatas; presença de doença metastática extra-hepática; apresentação clínica da metástase hepática (sincrônica X metacrônica); distribuição das metástases (bilobar X unilobar); número e tamanho das metástases hepáticas; sítio do tumor primário; grau de diferenciação histológica; estadiamento tumoral; número de operações; morbimortalidade e recidiva.

As características dos pacientes, do tecido tumoral e dos procedimentos cirúrgicos foram avaliadas e correlacionadas com: morbimortalidade, sobrevida global e sobrevida livre de doença.

O tamanho, número, localização e extensão das metástases hepáticas foram definidos por tomografia computadorizada e/ou ressonância magnética do abdômen, mapeamento radioisotópico com octreotide marcado (octreoscam). A palpação minuciosa do fígado e a ultrassonografia intraoperatória foram realizadas em todos os pacientes para avaliação de metástases não detectadas pelos exames de imagem realizados na investigação pré-

operatória, e para a definição da estratégia cirúrgica. Os relatórios cirúrgicos foram revistos para determinar a localização, extensão do envolvimento hepático e o tipo de ressecção hepática realizada.

Os pacientes foram considerados portadores de doença sincrônica quando a identificação da metástase hepática e do tumor primário foi simultânea, ou quando detectada até seis meses após o diagnóstico do tumor primário. Doença metacrônica foi definida quando a metástase tornou-se aparente após um período superior a seis meses após a detecção do tumor primário.

As nomenclaturas da localização e do tipo de ressecção hepática foram baseadas na classificação de Brisbane<sup>14</sup>. Ressecção hepática maior foi classificada quando três ou mais segmentos foram ressecados - Hepatectomia direita (segmentos 5, 6, 7 e 8); hepatectomia esquerda (segmentos 2, 3 e 4); trisetorectomia direita (segmentos 4, 5, 6, 7 e 8); trisetorectomia esquerda (segmentos 2, 3, 4, 5 e 8). Segmentectomias, enucleações, ressecções em cunha foram classificadas como ressecção hepática menor. O tumor primário foi ressecado simultaneamente às metástases em 11 pacientes.

Pacientes com margens negativas e sem evidências de doença residual macroscópica foram considerados como tendo sido submetidos à ressecção completa (R0), ressecção que resultou em margens coincidentes com a área de secção ou doença residual microscópica foram classificadas como R1.

A ressecção hepática em dois tempos foi realizada nos pacientes que apresentavam metástases bilobares não passíveis de ressecção em um só tempo cirúrgico. Nestes, foi realizada no primeiro procedimento, a ressecção dos nódulos de um dos lados do fígado associado à ligadura do ramo contralateral da veia porta com a finalidade de ocasionar a hipertrofia do fígado remanescente, possibilitando a remoção de todas as metástases hepáticas. Esta técnica foi empregada em dois pacientes.

Re-hepatectomia foi realizada nos pacientes que evoluíram com recidiva hepática, em que a avaliação pré-operatória demonstrou ser possível a ressecção completa das lesões secundárias, quatro pacientes foram submetidos a este tipo de ressecção.

Os pacientes que evoluíram com recidivas não ressecáveis e aqueles que apresentaram progressão da doença receberam tratamento com análogos da somatostatina, quimioembolização da artéria hepática, quimioterapia, ou radioterapia.

Foram consideradas complicações todas as intercorrências que necessitaram alguma intervenção médica ou maior permanência hospitalar. As complicações pós-operatórias foram classificadas em imediatas quando ocorridas até o 30º dia de pós-operatório.

A sobrevida foi calculada a partir da primeira ressecção hepática. A sobrevida global (SG) foi definida pelo período de tempo, em meses, decorridos entre a data da primeira ressecção hepática e a data do óbito ou do

último seguimento. A sobrevida livre de doença (SLD) foi definida pelo período de tempo, em meses, decorridos entre a data da primeira ressecção hepática e data do diagnóstico da recidiva ou do último seguimento.

Para descrever as variáveis categóricas, foi utilizada a distribuição de frequências absolutas e relativas. Na análise das variáveis numéricas, as medidas de tendência central e de dispersão foram aplicadas. Na correlação entre variáveis categóricas foi empregado o teste do Qui-quadrado. Nos casos em que os valores esperados na tabela de contingência foram menores que 5 em mais de 20% das cancelas e/ou menor que 1, o teste exato de Fisher foi realizado. Nas análises de sobrevida global e livre de doença foi empregada técnica de Kaplan-Meier e a significância foi avaliada pelo teste de Log-rank. Considerou-se como estatisticamente significante quando  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

Doze pacientes eram do sexo masculino e dez do feminino. A média de idade foi 48,5 anos, variando de 32 a 69 anos. Em seis pacientes (27,3%) o diagnóstico foi incidental, os outros 16 pacientes (72,7%) eram sintomáticos ao diagnóstico. As metástases hepáticas foram diagnosticadas de maneira sincrônica com o tumor primário em 17 casos (77,3%). Em 17 pacientes (77,3%) as metástases distribuíram-se de forma bilobar no parênquima hepático e de maneira unilobar em cinco (22,7%). Onze pacientes apresentavam menos que dez nódulos. O parênquima hepático apresentou comprometimento maior ou igual a 50% em oito (36,4%) e inferior a 50% em 14 pacientes (63,6%).

O tumor primário foi ressecado simultaneamente às metástases em 11 pacientes. Apesar da ressecção com intenção curativa ter sido planejada em todos os 22 pacientes, somente em 13 (59,1%) foi alcançada ressecção radical ou R0; nos outros nove (40,9%), o procedimento cirúrgico foi R1. Dentre os 22 pacientes, 20 foram submetidos às ressecções hepáticas em um tempo, tendo sido realizadas: 13 ressecções hepáticas menores; duas setorectomias lateral esquerda; duas hepatectomias direita; duas hepatectomias esquerda; e uma setorectomia posterior direita. Em dois pacientes optou-se pela realização da ressecção hepática em dois tempos: em um paciente, no primeiro tempo foi realizada uma segmentectomia do segmento 7 e enucleação nos segmentos 4, 5 e 8, e a ligadura do ramo esquerdo da veia porta; no segundo tempo, foi realizada uma trissectomia esquerda. Em outro paciente foi realizada segmentectomia do segmento 3, com enucleação no segmento 4 e ligadura do ramo direito da veia porta; no segundo tempo foi realizada hepatectomia direita.

Quatro pacientes evoluíram com recidiva hepática e foram submetidos à re-hepatectomia, um paciente apresentou mais duas recidivas no fígado, que foram

ressecadas. Foram realizadas três ressecções hepáticas menores, uma trissectomia esquerda, uma hepatectomia direita e uma hepatectomia esquerda.

A média de duração dos procedimentos cirúrgicos foi 337 minutos, variando de 65 a 840 minutos. O tempo médio de internação foi 7,2 dias (2 a 17 dias). Oito pacientes (36,4%) receberam transfusão sanguínea, com uma média de 360ml por transfusão.

Em dez pacientes (45,5%) o tumor neuroendócrino primário localizava-se no pâncreas; em oito (36,4%) no íleo terminal; em dois (9,1%) no duodeno; em um (4,5%) no reto e, em um (4,5%) no jejuno. O tamanho médio das lesões metastáticas ressecadas foi de 48,3mm, com mediana de 42,5mm, variando de 6 a 150 mm. O número médio de nódulos metastáticos ressecados foi 3,4, variando entre uma e 11 lesões. Onze pacientes (50%) apresentavam comprometimento dos linfonodos regionais ao tumor primário.

Oito pacientes (36,3%) evoluíram com complicações pós-operatórias, sendo dois com pneumonia, um com infecção urinária, um com septicemia, um com insuficiência hepática, um com abscesso intraperitoneal, um com derrame pleural e um com arritmia cardíaca. O paciente com abscesso peri-hepático necessitou de drenagem percutânea, todos os outros foram tratados clinicamente. Todos os pacientes submetidos à ressecção hepática em dois tempos ou à re-hepatectomia, apresentaram complicação pós-operatória. Um paciente (4,5%), submetido à re-hepatectomia, evoluiu com quadro séptico e óbito no período pós-operatório.

O tempo médio de seguimento foi 37 meses (12 a 107 meses). Dentre os treze pacientes submetidos à ressecção completa, seis (46,15%) apresentaram recidivas no fígado e dois, apresentaram também recidiva óssea e, um, óssea e no sistema nervoso central. Ao término do estudo, cinco pacientes (22,7%) estavam vivos sem doença neoplásica; oito estavam vivos com doença (35,4%) e nove tinham falecido (40,9%).

Na análise estatística dos pacientes que evoluíram com complicação no período pós-operatório imediato, o único fator que se correlacionou com a ocorrência de complicação foi a realização de mais de uma hepatectomia (dois tempos ou re-hepatectomia) ( $p=0,028$ ). As demais variáveis estudadas não apresentaram correlação significativamente estatística com a ocorrência de complicação pós-operatória.

A sobrevida global foi 77,3% aos três anos e 44,2% aos cinco anos. A sobrevida livre de doença em cinco anos foi 13,6%. Nenhuma variável relativa às características dos pacientes ou ao tratamento apresentou influência na taxa de sobrevida global (Tabela 1). Entre as variáveis relativas ao tumor, a localização do tumor primário apresentou diferença estatisticamente significativa na curva de sobrevida global; a sobrevida em cinco anos para os pacientes que apresentavam o tumor primário originário do pâncreas foi 15% e 91,7% para os pacientes que apre-

**Tabela 1** - Taxas de sobrevida global (SG) em cinco anos pelo método de Kaplan-Meier.

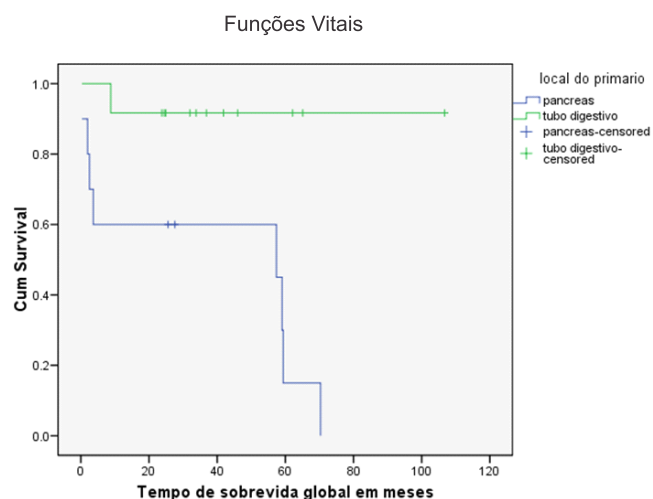
Variável	Categoria	n	SG (% / 5 anos)	p (Log rank)
Apresentação das metástases	Sincrônica	17	38,2	0,565
	Metacrônica	5	80	
Idade	< 50 anos	13	67,7	0,069
	> 50 anos	9	0	
Sintomas	Assintomáticos	6	66,7	0,598
	Sintomáticos	16	32,5	
Distribuição das metástases	Unilobar	5	40	0,75
	Bilobar	17	45,9	
Número de metástases	< 10	11	49,1	0,394
	>10	11	36,4	
Gênero	Feminino	10	23,3	0,138
	Masculino	12	62,5	
Intenção do tratamento	R0	13	38,50	0,610
	R1	9	46,70	
Recidiva	Sim	6	42,90	0,9
	Não	16	43,80	
Re-hepatectomia	Sim	4	25	0,444
	Não	18	72,2	
Complicação pós- operatória	Sim	10	20	0,219
	Não	12	75	
Ressecção prévia do primário	Sim	7	85,7	0,2
	Não	15	29,3	
Transusão de sangue	Sim	8	42,9	0,876
	Não	14	43,8	
Local do primário	Pâncreas	10	15	0,006
	TGI	12	91,70	
Doença linfonodal regional	Sim	11	81,80	0,15
	Não	11	29,10	

sentavam o tumor primário originário do tubo digestivo ( $p=0,006$ ) (Figura 1).

Entre as variáveis relativas às características dos pacientes, o número de metástases no fígado apresentou significância estatística; pacientes que apresentavam menos que dez nódulos metastáticos demonstraram 9,1% de sobrevida livre de doença versus 0% para os pacientes que apresentavam número maior ou igual a dez nódulos metastáticos ( $p=0,03$ ). A presença de sintomatologia ao diagnóstico também apresentou significância estatística, uma vez que os pacientes que não apresentaram sintomas ao diagnóstico demonstraram 18,8% de sobrevida livre de doença contra 0% para os pacientes sintomáticos ( $p=0,015$ ) (Tabela 2). Nenhuma variável relativa ao tratamento ou às características do tumor apresentou impacto significativo na sobrevida livre de doença.

## DISCUSSÃO

Os tumores neuroendócrinos, apesar de serem considerados tumores de crescimento lento e de pequena



**Figura 1** - Curva de sobrevida global, de acordo com o local do tumor primário.

agressividade, tendem a desenvolver doença metastática à distância com relativa frequência, sendo o fígado o órgão mais acometido. O desenvolvimento de metástase hepática acarreta uma redução importante na sobrevida e

**Tabela 2** - Taxas de sobrevida livre de doença (SLD) em cinco anos, pelo método de Kaplan-Meier.

Variável	Categoria	n	SLD (% / 5 anos)	p (Log rank)
Apresentação das metástases	Sincrônica	17	17,6	0,155
	Metacrônica	5	0	
Idade	< 50 anos	13	19,2	0,162
	> 50 anos	9	11,1	
Sintomas	Assintomáticos	6	18,8	0,015
	Sintomáticos	16	0	
Distribuição das metástases	Unilobar	5	0	0,121
	Bilobar	17	17,6	
Número de metástases	< 10	11	9,1	0,03
	>10	11	0	
Gênero	Feminino	10	0	0,966
	Masculino	12	25	
Re-hepatectomia	Sim	4	0	0,796
	Não	18	27,8	
Transfusão de sangue	Sim	8	0	0,319
	Não	14	21,4	
Complicação pós-operatória	Sim	10	0	0,676
	Não	12	33,3	
Ressecção prévia do primário	Sim	7	14,3	0,621
	Não	15	0	
Local do primário	Pâncreas	10	0	0,052
	TGI	12	41,7	
Doença linfonodal regional	Sim	11	36,4	0,347
	Não	11	9,1	

qualidade de vida dos pacientes. Existem algumas dúvidas no manejo dos pacientes portadores de metástase hepática de tumores neuroendócrinos: qual o objetivo do tratamento (curativo ou paliativo)? Quando devemos iniciar o tratamento? Qual a melhor forma de tratar?<sup>15</sup>.

Os objetivos do tratamento, quando houver doença metastática, são: a melhora na qualidade de vida através do alívio dos sintomas; e o aumento da sobrevida. A ressecção cirúrgica é o único tratamento potencialmente curativo para a doença.

Outras formas de tratamento já foram empregadas com quimioembolização intra-arterial e tratamento sistêmico, com resultados inferiores à ressecção<sup>13</sup>. Pelo comportamento indolente e menos agressivo da doença em comparação a outras doenças metastáticas para o fígado, pacientes com metástases hepáticas consideradas irressecáveis foram submetidas ao transplante hepático. O resultado do transplante para este grupo de pacientes foi muito heterogêneo, com a sobrevida em cinco anos variando de 14 a 90% sendo muito melhor para os pacientes com metástases de tumores não pancreáticos<sup>3</sup>. Para pacientes com doença restrita ao fígado, porém irressecável, o transplante parece ser a melhor alternativa terapêutica<sup>16</sup>.

Em nosso trabalho a ressecção cirúrgica completa (R0) das metástases hepáticas foi alcançada em 13 pacientes (59,1%), apesar de a operação com intenção

curativa ter sido planejada em todos os pacientes. Nossos dados estão de acordo com a literatura, sendo descrita uma taxa de ressecção completa que varia entre 20% e 54%<sup>13,17-19</sup>. Esta elevada porcentagem de ressecção incompleta ocorre devido à baixa sensibilidade dos métodos diagnósticos pré-operatórios<sup>20</sup>, sendo de grande importância o minucioso inventário da cavidade com a palpação detalhada do fígado e a utilização da ultrassonografia intraoperatória.

Em razão da raridade destas neoplasias, a maioria dos estudos são retrospectivos e compostos por casuísticas pequenas, variando entre 13 e 47 pacientes, sobretudo quando são analisados apenas os pacientes submetidos ao tratamento cirúrgico das metástases<sup>17,20-22</sup>.

Em nosso estudo, a sobrevida global em cinco anos após a ressecção hepática foi 44,2%, durante um tempo de seguimento médio de 37 meses. Embora superior aos controles históricos de pacientes que não receberam tratamento cirúrgico<sup>23-25</sup>, nossos resultados foram relativamente inferiores aos dos mais recentes estudos<sup>13,24-26</sup>. Estes índices de sobrevida global podem ser explicados pelas características da nossa população de estudo, composta por 45,5% dos pacientes com tumor primário originário do pâncreas; comprometimento bilobar do parênquima hepático em 77,3% dos casos; tamanho médio das metástases de 48,3mm; sincronicidade entre



o tumor primário e a metástase hepática em 77,3% dos pacientes e metade dos pacientes portadores mais de dez nódulos metastáticos.

A metástase hepática originária de tumor neuroendócrino pancreático, em nossa casuística, demonstrou impacto significativo na sobrevida global. Os pacientes portadores de tumor primário pancreático apresentaram uma sobrevida global em cinco anos de 15% e 91,7%, para os que apresentavam o tumor primário oriundo do tubo digestivo. Os tumores neuroendócrinos do pâncreas e do ceco são os que apresentam maior porcentagem de doença não localizada, 71,9% e 81,5%, respectivamente<sup>2</sup>. Os tumores neuroendócrinos pancreáticos desenvolvem metástase hepática entre 30% e 85% dos casos<sup>27</sup>. Diversos estudos têm demonstrado evolução desfavorável dos tumores neuroendócrinos originários do pâncreas<sup>3,17,28-30</sup>.

Os pacientes portadores de metástase hepática de TNE apresentam elevada taxa de recidiva<sup>28,30-32</sup> e, menos de 15% destes são curados<sup>6,13</sup>. Neste estudo, a recidiva ocorreu em 46,1% dos pacientes submetidos à ressecção completa das metástases hepáticas. A sobrevida livre de doença foi 13,6%. Um estudo multi-institucional com 339 pacientes submetidos à ressecção hepática por metástases de TNE relata sobrevida global em cinco anos de 74% e 51% em cinco e dez anos, respectivamente. No entanto, apesar dos bons resultados em relação à sobrevida, os autores referiram 94% de recidiva<sup>33</sup>.

O número de nódulos metastáticos apresentou influência significativa na sobrevida livre de doença; pacientes portadores de um número maior ou igual a dez nódulos metastáticos apresentaram menor sobrevida livre de doença. A presença de sintomatologia ao diagnóstico também apresentou influência significativa na sobrevida livre de doença, sendo que os pacientes sintomáticos evoluíram com menor sobrevida livre de doença.

No passado, as ressecções hepáticas eram consideradas operações de elevada complexidade, entretanto, com a evolução das técnicas cirúrgicas e anestésicas e

do manejo perioperatório, estas operações tornaram-se seguras, principalmente se realizadas em centros especializados. Em nosso estudo, oito pacientes (36,3%) apresentaram complicações nos primeiros 30 dias de pós-operatório e, destes, um evoluiu para o óbito. Na análise dos fatores preditivos para ocorrência de complicações pós-operatórias, destacaram-se a realização de múltiplas hepatectomias e de operações associadas às ressecções hepáticas. Da mesma forma, SØreide *et al.*<sup>34</sup> demonstraram que os pacientes submetidos ao tratamento cirúrgico agressivo, incluindo as re-hepatectomias e as operações em dois tempos, apresentavam ganho na sobrevida global porém, a taxa de complicações (33%) e de mortalidade (9%) foram elevadas.

O número da amostra de diversos estudos publicados é invariavelmente, pequeno. A raridade dos tumores neuroendócrinos capacita poucas instituições a coletar grandes séries, o que torna difícil para um único centro ter número suficiente de pacientes que permita a condução de estudos sobre o curso clínico da doença, por longos períodos.

Apesar da grande heterogeneidade de apresentação e comportamento clínico dos TNE, fica claro que o tratamento cirúrgico tem papel importante na abordagem destes pacientes. Chama a atenção o fato de que em pacientes sintomáticos com múltiplos nódulos, o tratamento cirúrgico de forma isolada, não é capaz de propiciar a cura da doença. Nesta situação, e também naqueles pacientes portadores de metástases de TNE de origem pancreática, sabidamente de pior prognóstico, outras formas de tratamento merecem ser estudadas. Esforços devem ser dirigidos para a seleção de pacientes visando o tratamento cirúrgico e para novas abordagens terapêuticas.

Concluindo, metástases hepáticas oriundas de tumores neuroendócrinos pancreáticos demonstraram ser um fator prognóstico negativo. Pacientes sintomáticos e com múltiplos nódulos metastáticos apresentam redução significativa na sobrevida livre de doença.

## A B S T R A C T

**Objectives:** to determine the prognostic factors that may impact on morbidity and mortality and survival of patients undergoing surgical treatment of liver metastases from neuroendocrine tumors. **Methods:** We studied 22 patients undergoing liver resection for metastases from neuroendocrine tumors between 1997 and 2007. Epidemiological and clinical data were correlated with morbidity and mortality and overall and disease-free survivals. **Results:** twelve patients were male and ten female, with a mean age of 48.5 years. Bilobar disease was present in 17 patients (77.3%). In ten patients (45.5%) the primary tumor originated in the pancreas, terminal ileum in eight, duodenum in two, rectum in one and jejunum in one. Complete surgical resection (R0) was achieved in 59.1% of patients. Eight patients (36.3%) developed complications in the immediate postoperative period, one of them dying from septicemia. All patients undergoing re-hepatectomy and/or two-stage hepatectomy had complications in the postoperative period. The overall survival at one and five years was 77.3% and 44.2%. The disease-free survival at five years was 13.6%. The primary pancreatic neuroendocrine tumor ( $p = 0.006$ ) was associated with reduced overall survival. Patients with number of metastatic nodules  $< 10$  ( $p = 0.03$ ) and asymptomatic at diagnosis ( $p = 0.015$ ) had higher disease-free survival. **Conclusion:** liver metastases originating from pancreatic neuroendocrine tumors proved to be a negative prognostic factor. Symptomatic patients with multiple metastatic nodules showed a significant reduction in disease-free survival.

**Key words:** Neuroendocrine Tumors. Hepatectomy. Survival Analysis. Neoplasm Metastasis.

## REFERÊNCIAS

1. Rothenstein J, Cleary SP, Pond GR, Dale D, Gallinger S, Moore MJ, et al. Neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract: a decade of experience at the Princess Margaret Hospital. *Am J Clin Oncol*. 2008;31(1):64-70.
2. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer*. 2003;97(4):934-59.
3. Frilling A, Sotiropoulos GC, Li J, Kornasiewicz O, Plöckinger U. Multimodal management of neuroendocrine liver metastases. *HPB*. 2010;12(6):361-79.
4. Gustafsson BI, Kidd M, Modlin IM. Neuroendocrine tumors of the diffuse neuroendocrine system. *Curr Opin Oncol*. 2008;20(1):1-12.
5. Yao KA, Talamonti MS, Nemcek A, Angelos P, Chrisman H, Skarda J, et al. Indications and results of liver resection and hepatic chemoembolization for metastatic gastrointestinal neuroendocrine tumors. *Surgery*. 2001;130(4):677-82; discussion 682-5.
6. Modlin IM, Kidd M, Latich I, Zikusoka MN, Shapiro MD. Current status of gastrointestinal carcinoids. *Gastroenterology*. 2005;128(6):1717-51.
7. Gulec SA, Mountcastle TS, Frey D, Cundiff JD, Mathews E, Anthony L, et al. Cytoreductive surgery in patients with advanced-stage carcinoid tumors. *Am Surg*. 2002;68(8):667-71; discussion 671-2.
8. Norton JA. Endocrine tumours of the gastrointestinal tract. Surgical treatment of neuroendocrine metastases. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2005;19(4):577-83.
9. Osborne DA, Zervos EE, Strosberg J, Boe BA, Malafa M, Rosemurgy AS, et al. Improved outcome with cytoreduction versus embolization for symptomatic hepatic metastases of carcinoid and neuroendocrine tumors. *Ann Surg Oncol*. 2006;13(4):572-81. Erratum in: *Ann Surg Oncol*. 2006;13(8):1162.
10. Steinmüller T, Kianmanesh R, Falconi M, Scarpa A, Taal B, Kwekkeboom DJ, et al. Consensus guidelines for the management of patients with liver metastases from digestive (neuro)endocrine tumors: foregut, midgut, hindgut, and unknown primary. *Neuroendocrinology*. 2008;87(1):47-62.
11. Kwekkeboom DJ, Krenning EP, Lebtahi R, Komminoth P, Kos-Kudla B, de Herder WW, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: peptide receptor radionuclide therapy with radiolabeled somatostatin analogs. *Neuroendocrinology*. 2009;90(2):220-6.
12. Chen H, Hardacre JM, Uzar A, Cameron JL, Choti MA. Isolated liver metastases from neuroendocrine tumor: does resection prolong survival? *J Am Coll Surg*. 1997;187(1):88-92; discussion 92-3.
13. 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(4):432-45.
14. Strasberg SM. Nomenclature of hepatic anatomy and resections: a review of the Brisbane 2000 system. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2005;12(5):351-5.
15. 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):1235-49.
16. 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.
17. Nave H, Mössinger E, Feist H, Lang H, Raab H. Surgery as primary treatment in patients with liver metastases from carcinoid tumors: a retrospective, unicentric study over 13 years. *Surgery*. 2001;129(2):170-5.
18. Niederhuber JE, Fojo T. Treatment of metastatic disease in patients with neuroendocrine tumors. *Surg Oncol Clin N Am*. 2006;15(3):511-33.
19. Landry CS, Scoggins CR, McMasters KM, Martin RC 2nd. Management of hepatic metastasis of gastrointestinal carcinoid tumors. *J Surg Oncol*. 2008;97(3):253-8.
20. Elias D, Lasser P, Ducreux M, Duvillard P, Ouellet JF, Dromain C, et al. Liver resection (and associated extrahepatic resections) for metastatic well-differentiated endocrine tumors: a 15-years single center prospective study. *Surgery*. 2003;133(4):375-82.
21. Jaeck D, Oussoultzoglou E, Bachelier P, Lemarque P, Weber JC, Nakano H, et al. Hepatic metastases of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: safe hepatic surgery. *World J Surg*. 2001;25(6):689-92.
22. Musunuru S, Chen H, Rajpal S, Stephani N, McDermott JC, Hohen K, et al. Metastatic neuroendocrine hepatic tumors: resection improves survival. *Arch Surg*. 2006;141(10):1000-4; discussion 1005.
23. 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(7):908-14; discussion 914-5.
24. Norton JA, Warren RS, Kelly MG, Zuraek MB, Jensen RT. Aggressive surgery for metastatic liver neuroendocrine tumors. *Surgery*. 2003;134(6):1057-63; discussion 1063-5.
25. Touzios JG, Kiely JM, Pitt SC, Rilling WS, Quebbeman EJ, Wilson SD, et al. Neuroendocrine hepatic metastases: does aggressive management improve survival? *Ann Surg*. 2005;241(5):776-83; discussion 783-5.
26. Frilling A, Li J, Malamutmann E, Schmid KW, Bockisch A, Broelsch CE. Treatment of liver metastases from neuroendocrine tumours in relation to the extent of hepatic disease. *Br J Surg*. 2009;96(2):175-84.
27. Oberg K, Eriksson B. Endocrine tumours of the pancreas. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2005;19(5):753-81.
28. Panzuto F, Nasoni S, Falconi M, Corleto VD, Capurso G, Cassetta S, et al. Prognostic factors and survival in endocrine tumor patients: comparison between gastrointestinal and pancreatic localization. *Endocr Relat Cancer*. 2005;12(4):1083-92.
29. Bettini R, Boninsegna L, Mantovani W, Capelli P, Bassi C, Pederzoli P, et al. Prognostic factors at diagnosis and value of WHO classification in a mono-institutional series of 180 non-functioning pancreatic endocrine tumours. *Ann Oncol*. 2008;19(5):903-8.
30. Cho CS, Labow DM, Tang L, Klimstra DS, Loeffler AG, Levenson GE, et al. Histologic grade is correlated with outcome after resection of hepatic neuroendocrine neoplasms. *Cancer*. 2008;113(1):126-34.
31. AmFersi Garza AM, Ahmad A, Bilchik AJ. Survival benefit of extensive hepatic cytoreduction for symptomatic metastases from neuroendocrine tumors. *Ann Surg Oncol*. 2006;13(Suppl 2):14.
32. Hibi T, Sano T, Sakamoto Y, Takahashi Y, Uemura N, Ojima H, et al. Surgery for hepatic neuroendocrine tumors: a single institutional experience in Japan. *Jpn J Clin Oncol*. 2007;37(2):102-7.
33. Mayo SC, de Jong MC, Pulitano C, Clary BM, Reddy SK, Gamblin TC, et al. Surgical management of hepatic neuroendocrine tumor metastasis: results from an international multi-institutional analysis. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(12):3129-36.
34. Søreide O, Berstad T, Bakka A, Schumpf E, Hanssen LE, Engh V, et al. Surgical treatment as a principle in patients with advanced abdominal carcinoid tumors. *Surgery*. 1992;111(1):48-54.

Recebido em 20/02/2014

Aceito para publicação em 20/04/2014

Conflito de interesse: nenhum

Fonte de financiamento: nenhuma

### Endereço para correspondência:

Paulo Herman

E-mail: pherman@uol.com.br