



UniversitätsSpital
Zürich

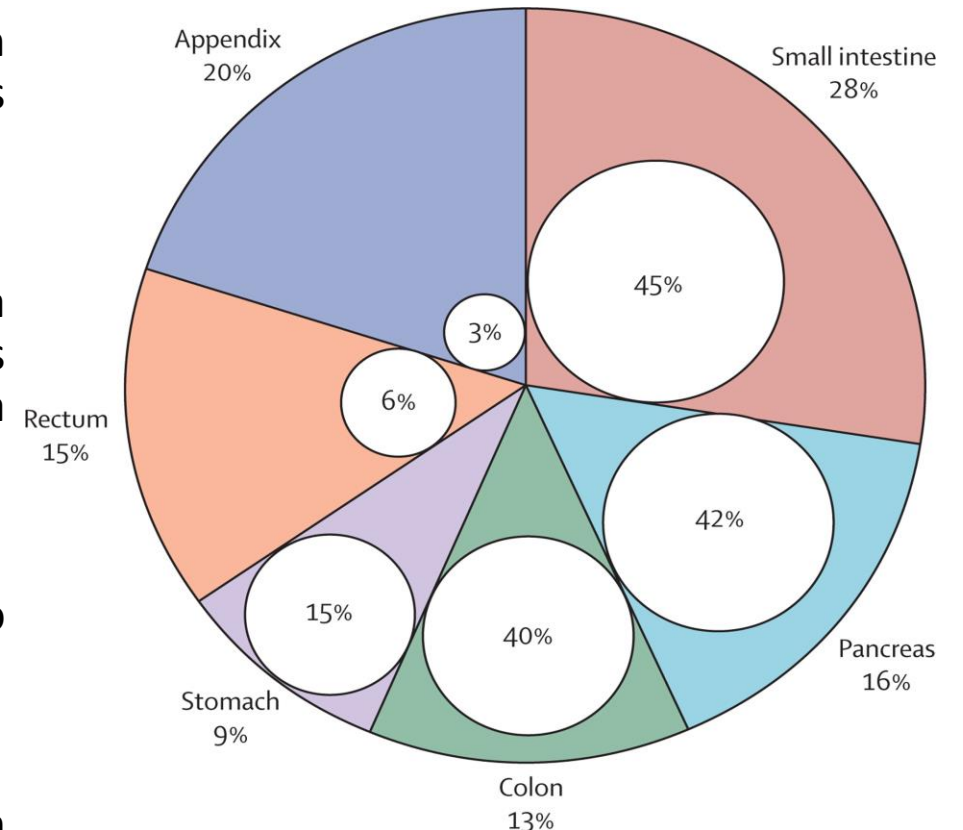


Controversias sobre el trasplante o la resección hepática para la metástasis neuroendocrinas: “La biología tumoral decide”

Dilmurodjon Eshmuminov MD^{1*}, Debora J. Studer^{1*}, Victor Lopez Lopez MD, PhD², Marcel André Schneider MD, PhD¹, Jan Lerut, MD, PhD³, Mary Lo, MD⁴, Linda Sher, MD⁴, Thomas Johannes Musholt MD⁵, Oana Lozan MD⁵, Nabila Bouzakri MD⁵, Carlo Sposito MD⁶, Rosalba Miceli⁷, Shoma Barat⁸, David Morris⁸, Helga Oehler MD⁹, Teresa Schreckenbach MD⁹, Peri Husen, MD PhD¹⁰, Charles B Rosen, MD¹⁰, Gregory J. Gores MD PhD¹¹, Toshihiko Masui MD, PhD¹², Tan-To Cheung MD¹³, Corina Kim-Fuchs MD, PhD¹⁴, Aurel Perren MD¹⁵, Philipp Dutkowski, MD¹, Henrik Petrowsky, MD¹, Espen Thiis-Evensen MD, PhD¹⁶, Pål-Dag Line MD, PhD¹⁶, Michal Grat MD PhD¹⁷, Stefano Partelli MD PhD¹⁸, Massimo Falconi MD, PhD¹⁸, Lulu Tanno MD¹⁹, Franciso Sánchez-Bueno MD PhD, Pablo Ramírez MD PhD, Ricardo Robles-Campos MD PhD², Vincenzo Mazzaferro MD PhD⁵, Pierre-Alain Clavien MD, PhD¹, Kuno Lehmann MD, PhD¹

Introducción

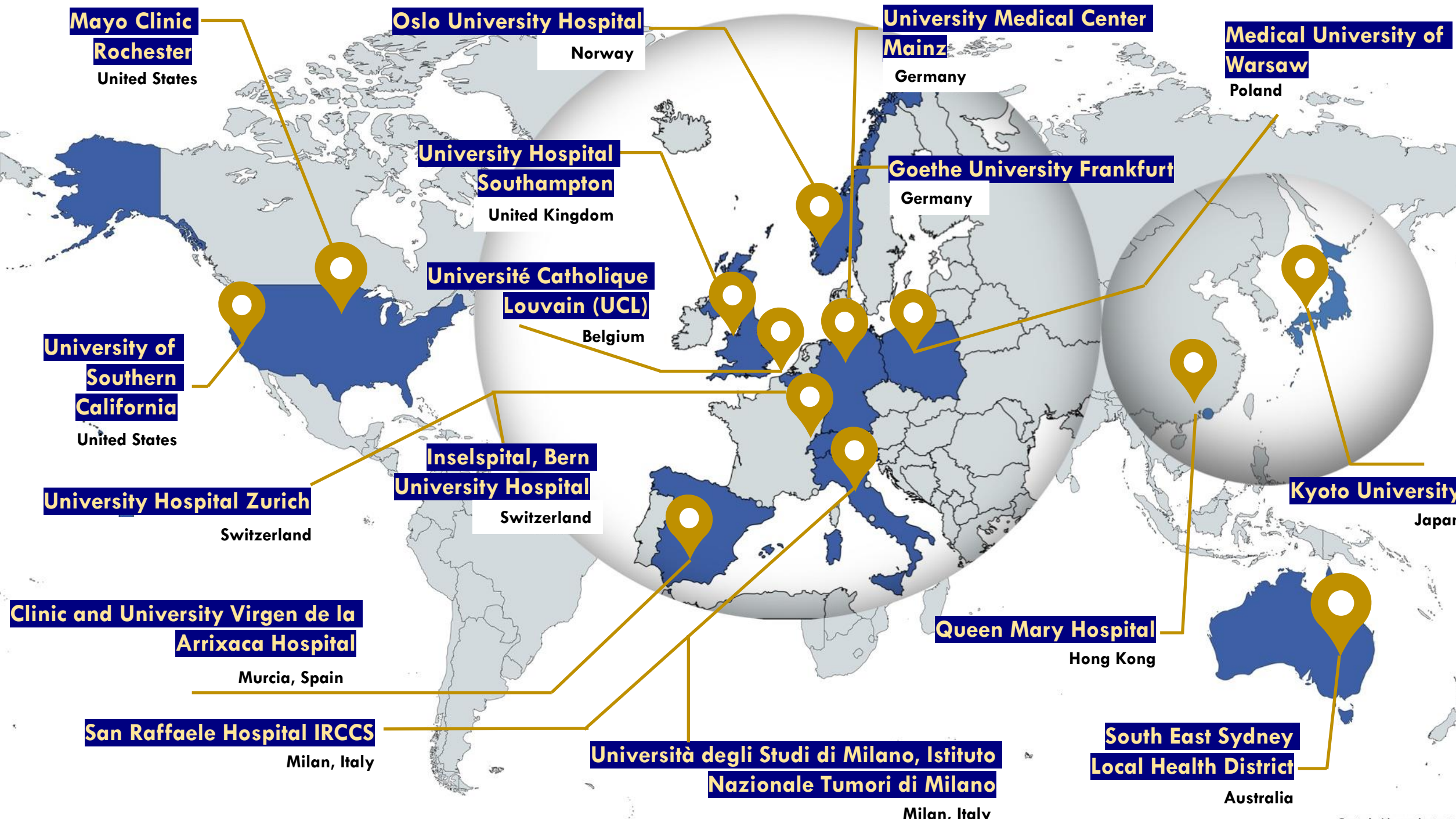
- Las opciones de tratamiento para los TNE metastásicos han evolucionado en los últimos años y están integradas en las actuales **directrices y recomendaciones internacionales**.
- Sin embargo, a pesar de algunos beneficios en cuanto a la supervivencia libre de progresión (SLP), **ninguno** de los tratamientos médicos ha demostrado un beneficio en la **supervivencia global (SG)**.
- La elección entre resección hepática (RH) y trasplante hepático (TH) sigue siendo hasta ahora un **tema debatido**.
- Aunque la RH y el TH se han explorado por separado con resultados **heterogéneos**, falta un nivel alto de evidencia.



¿Beneficio del trasplante o sesgo de selección?



- ❖ El objetivo de este amplio estudio **multicéntrico** fue comparar los resultados de los pacientes tras la RH frente al TH con la ayuda de un análisis emparejado.



Material y método

- Se recopilaron datos retrospectivos entre **1988 y 2021**, incluidos datos demográficos, resultados de los pacientes, tipos de tratamiento (resección o trasplante), recidiva y estado de supervivencia en el último seguimiento.
- Se incluyeron la localización del **tumor primario** (si estaba disponible), la presencia de **metástasis extrahepáticas**, **histología**, **extensión** de la metástasis hepática y el **tratamiento** del tumor primario.
- La clasificación se realizó según la **clasificación de la OMS** en G1 (<2% de células Ki- 67 positivas o figuras mitóticas por 10 HPF), G2 (2%-20%) o G3 (>20%).
- Se **excluyó** del estudio a los pacientes que no se sometieron a RH o TH.

Material y método

- El objetivo **primario** del estudio era evaluar la asociación entre el tipo de tratamiento curativo (resección o trasplante) y la SG de los pacientes.
- Los objetivos **secundarios** fueron estudiar la asociación entre el tipo de tratamiento y la SLP e identificar factores pronósticos de supervivencia tras el TH.
- Se realizó un **emparejamiento** por puntuación de propensión de proporción 1:1 mediante el método del vecino más próximo (distancia de regresión logística, calibre: 0,1) en función de la **edad**, la **localización** del tumor primario y el **grado tumoral**.

Criteria in common with Milan-NET

Histologic grade G1 or G2

Gastro-entero-pancreatic origin tumors with portal system drainage

Resection of primary and extra-hepatic disease without recurrence > 6 months

Tumor replacement < 50% liver volume

Recipient age < 60 years

Material y métodos

Criterios de selección específicos del centro para el trasplante hepático en TNE metastásico

	Portal drainage	NET G1 – G2	Ki67 index	No extrahepatic disease	<50% hepatic tumor load	Stable disease for 6–12m	Age <60 – 65	CI to LT	Additional criteria
Milan, Italy	+	+	-	+	+	+	+	+	
Brussels, Belgium	+	+	-	+	+	+	+	+	
Hong Kong, China									
Mainz, Germany	-	-	-	+	+	+	-	+	Primary must be known
Mayo Clinic, USA	+	-	-	+	-	-	-	+	Primary must be known
Murcia, Spain	+	+	+ (<10%)	+	-	+	-	+	Primary must be known
Frankfurt, Germany	+	-	+ (<10%)	+	-	+	-	+	Primary must be known & removed
Oslo, Norway	-	+	+ (<10%)	+	-	+	+	+	Primary outside abdomen accepted
Warsaw, Poland	-	+	-	+	-	+	-	+	
Zurich, Switzerland	+	+	+ (<10%)	+	+	+	-	+	

Resultados

	RH n = 230	TH N = 225	P - value
Age at diagnosis [range]	58.0 [50.0, 66.8]	47.0 [38.0, 55.0]	<0.001
Gender			
Female	105 (46%)	105 (47%)	0.851
Male	125 (54%)	120 (53%)	
Primary tumor location			
Small bowel	104 (45%)	101 (45%)	0.226
Pancreas	94 (41%)	80 (36%)	
Other	32 (14%)	44 (20%)	
Grade			
Grade 1	78 (34%)	100 (44%)	<0.001
Grade 2	97 (54%)	54 (24%)	
Grade 3	19 (8%)	10 (4%)	
unknown	9 (4%)	61 (27%)	
Ki-67 index % [range]	5.00 [2.00, 10.0]	3.00 [1.90, 8.20]	0.059
Lesions largest size [range]	26.5 [15.0, 55.0]	17.3 [7.88, 40.0]	0.01
Lesion number [range]	1.00 [1.00, 3.75]	12.0 [7.00, 100]	<0.001

Resultados

	Liver resection n = 230	Liver transplantation N = 225	P - value
Result of hepatic resection margin			
R0	111 (48%)	166 (74%)	<0.001
R1	28 (112%)	1 (0.4%)	
R2	37 (16%)	0	
Unknown	54 (24%)	58 (26%)	
T stage of the primary tumor			
T1	5 (2%)	4 (2%)	<0.001
T2	44 (19%)	29 (13%)	
T3	55 (24%)	36 (16%)	
T4	28 (12%)	20 (9%)	
unknown	98 (43%)	136 (60%)	
N stage of the primary tumor			
N0	29 (13%)	18 (8%)	<0.001
N+	106 (44%)	71 (32%)	
Unknown	95 (41%)	136 (60%)	
90 – day mortality	3 (1%)	13 (6%)	0.021
Resection			
Minor	127 (55.2%)		
Major	98 (42.6%)	-	
Missing	5 (2%)		

Resultados

Análisis univariante y multivariante de los factores asociados a la supervivencia tras el TH

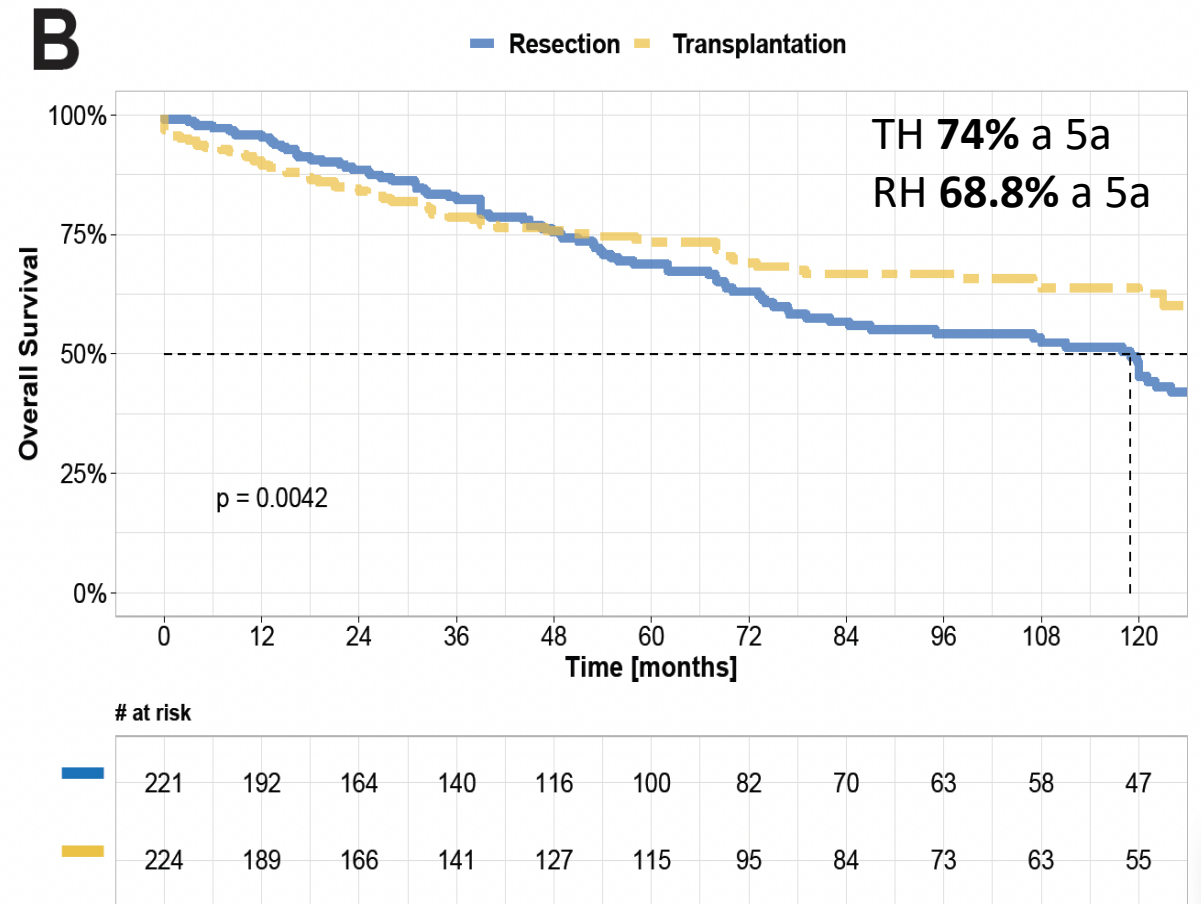
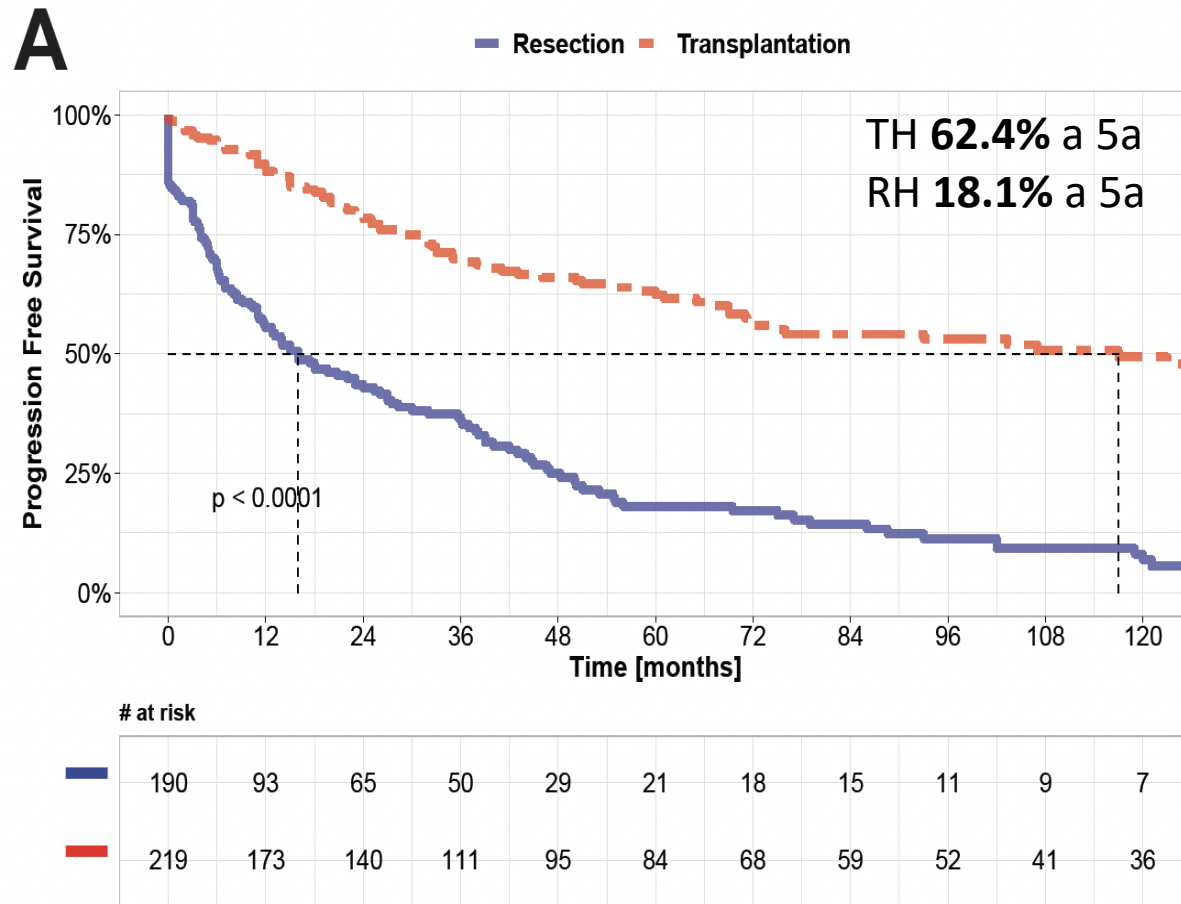
Variable	N	Median OS, (95% CI) months	Univariate analysis Hazard ratio (95% CI)	p	Multivariate analysis Hazard ratio (95%)	p
Age			1.02 (1.00-1.04)	0.127	0.99 (0.96-1.02)	0.51
Primary location						
- Pancreas	101 (45%)	123 (98 - NA)	-	-	-	-
- Small bowel	79 (35%)	216 (151 - NA)	0.60 (0.35-1.01)	0.055	0.74 (0.37-1.50)	0.407
- Other	44 (20%)	143 (78 - NA)	0.94 (0.53-1.66)	0.82	1.35 (0.59-3.08)	0.481
Tumor Grade						
- G1	99 (44%)	220 (197 - NA)	-	-	-	-
- G2	54 (24%)	120 (98 - NA)	3.01 (1.53-5.92)	0.001	2.52 (1.15-5.52)	0.021
- G3	10 (4.5%)	49 (11 - NA)	3.79 (1.55-9.23)	0.003	1.92 (0.67-5.49)	0.222
Milan criteria						
- inside	86 (52%)	320 (NA - NA)	-	-	-	-
- outside	78 (46%)	107 (69 - 216)	3.67 (1.98-6.81)	<0.001	2.40 (1.16-4.92)	0.018

Resultados

Análisis univariante y multivariante de los factores asociados a la supervivencia tras el RH

Variable	N	Median OS, (95% CI) months	Univariate analysis Hazard ratio (95% CI)	p	Multivariate analysis Hazard ratio (95%)	p
Age			1.00 (0.99-1.02)	0.803	1.00 (0.98-1.02)	0.957
Primary location						
- Pancreas	104 (45%)	122.1 (84.34 - NA)	-	-	-	-
- Small bowel	94 (41%)	107 (70 - 130)	1.43 (0.94-2.17)	0.092	1.39 (0.89-2.17)	0.152
- Other	31 (14%)	79.05 (57.79 - NA)	1.56 (0.81-2.99)	0.18	1.39 (0.71-2.74)	0.337
Tumor Grade						
- G1	77 (34%)	123.98 (107 - 141.58)	-	-	-	-
- G2	124 (54%)	118 (76.94 - 155)	0.97 (0.63-1.48)	0.878	1.05 (0.67-1.63)	0.844
- G3	19 (8%)	39 (19.45 - NA)	2.23 (1.07-4.65)	0.032	2.22 (1.04-4.77)	0.04
Resection margin						
- R0	110 (48%)	120 (95 - 144)	-	-	-	-
- R1	28 (12%)	111 (53 - NA)	1.24 (0.65-2.34)	0.512	1.09 (0.54-2.19)	0.817
- R2	37 (16%)	87 (62 - NA)	1.53 (0.82-2.85)	0.183	1.53 (0.80-2.90)	0.195

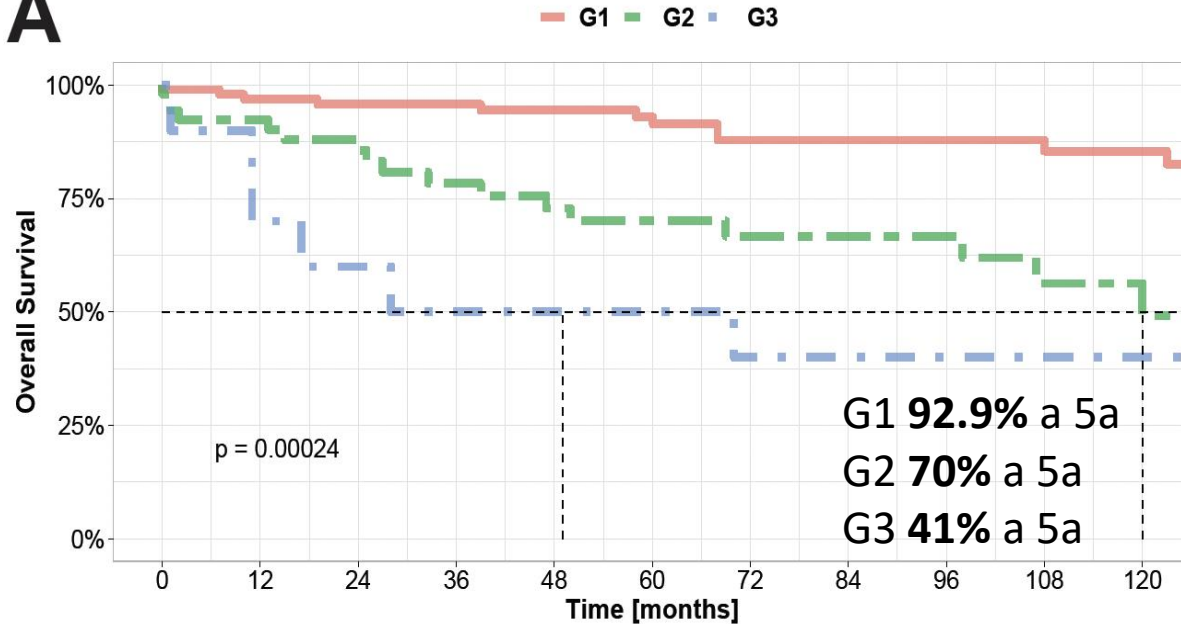
Resultados



(A) Curvas de Kaplan Meier que representan la SLP de los pacientes con MHTNE sometidos a RH o TH. (B) Curvas de Kaplan Meier que representan la supervivencia global (SG) de los pacientes con MHTNE sometidos a RH o TH.

Resultados

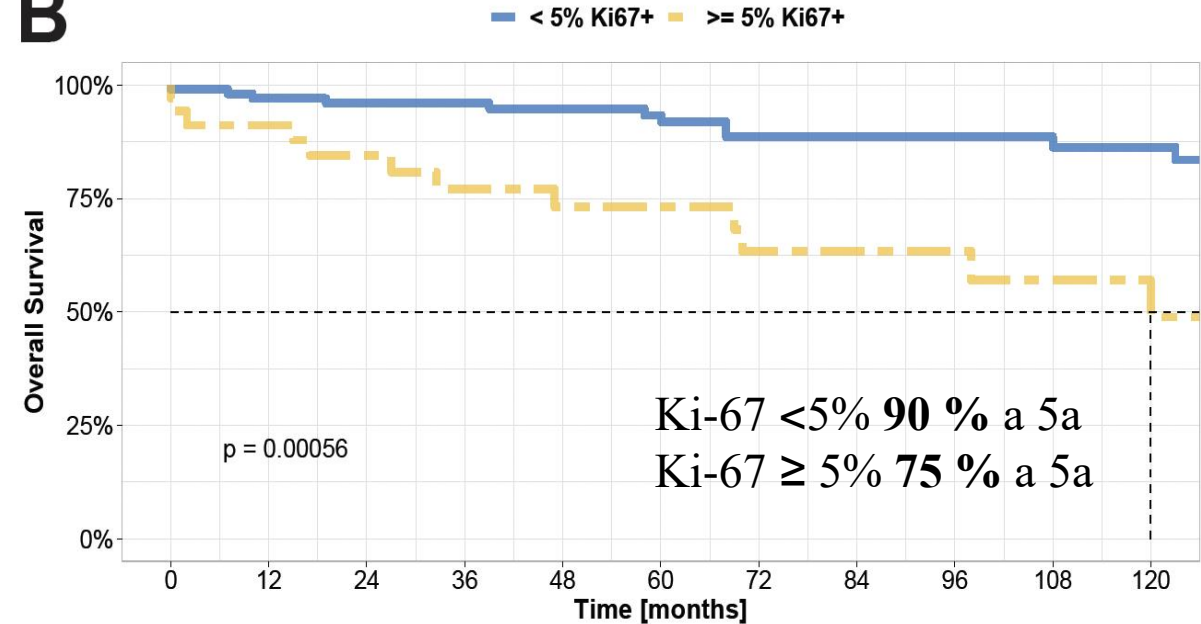
A



at risk

99	90	84	74	68	61	49	48	40	36	32
54	43	37	30	26	23	20	18	15	10	8
10	7	6	5	5	5	4	4	4	4	4

B



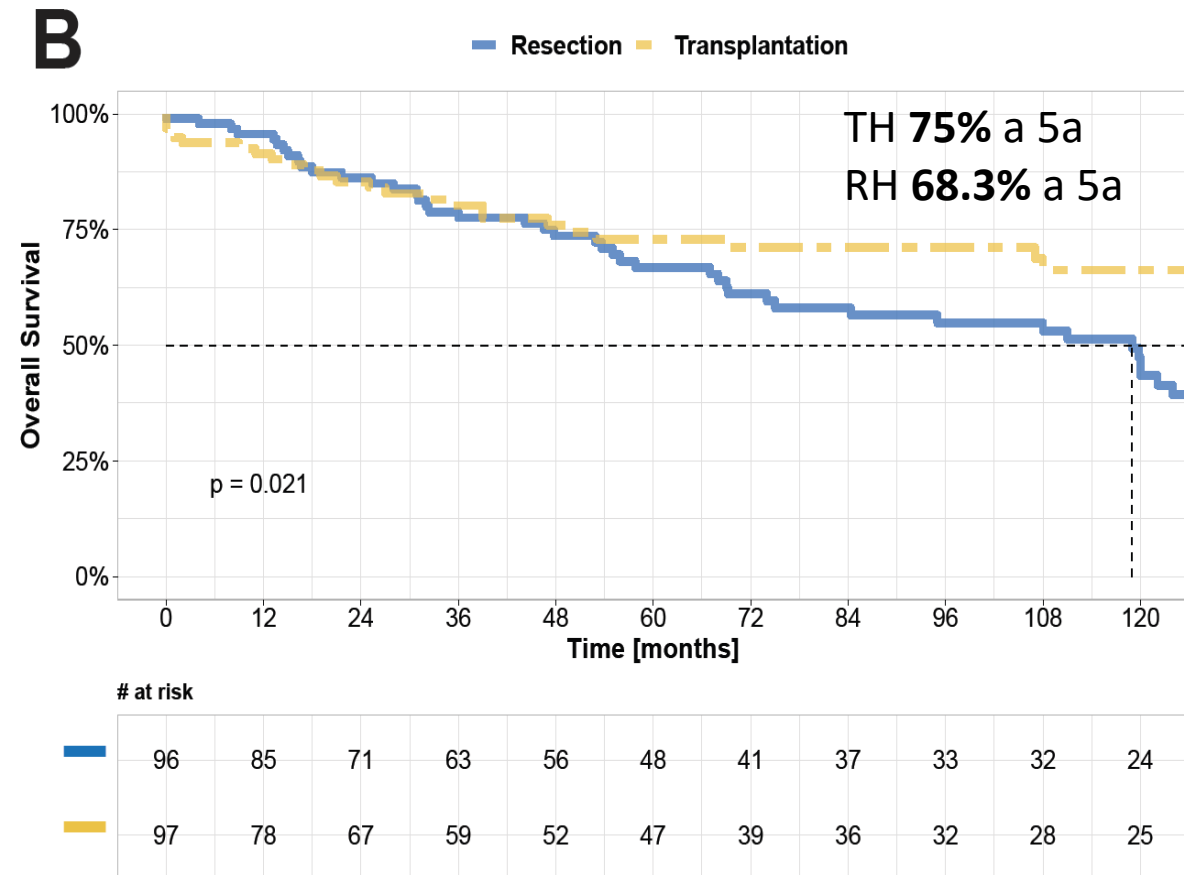
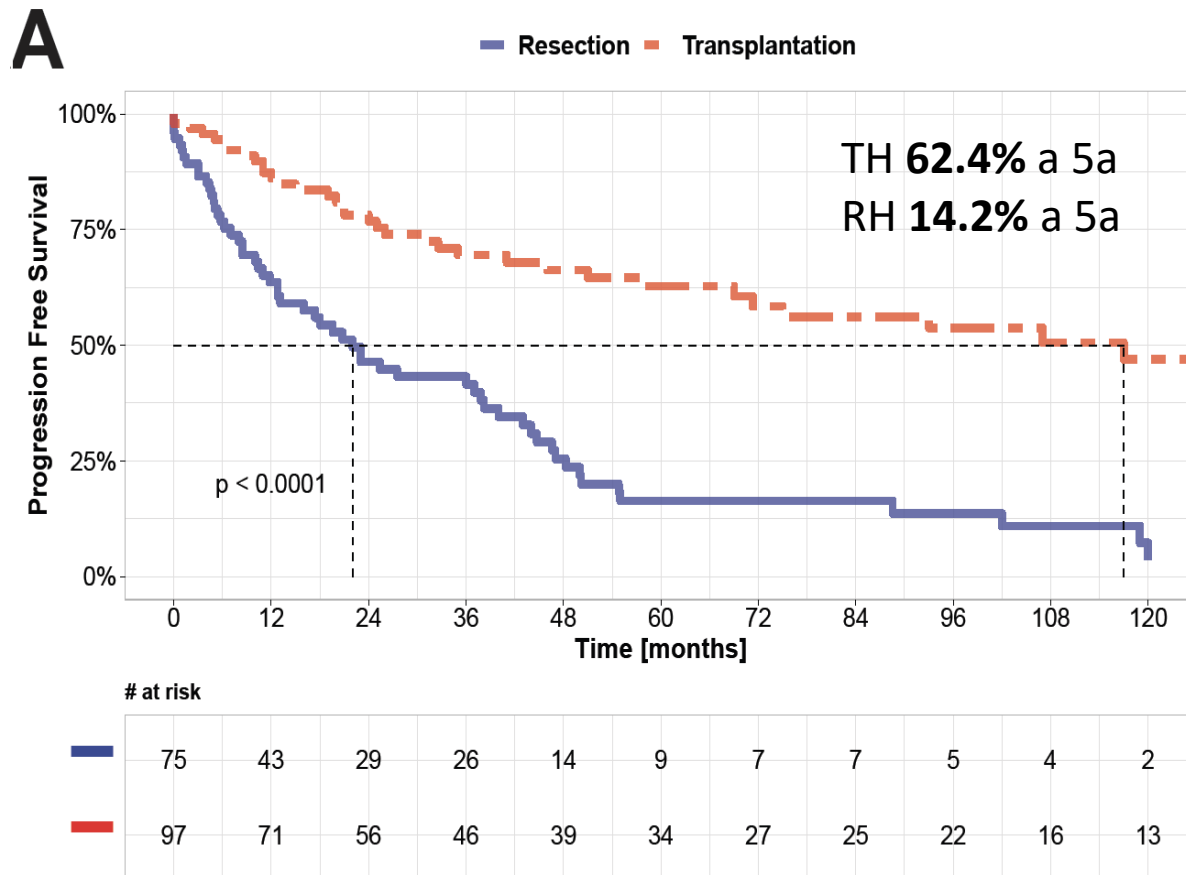
at risk

106	95	89	79	72	65	53	52	44	38	33
35	29	24	20	18	16	13	11	10	8	7

(A) Curvas de Kaplan Meier que representan la SG de los pacientes con MHTNE sometidos a **TH** estratificados según el grado tumoral. (B) Curvas de Kaplan Meier que representan la SG de los pacientes con MHTNE sometidos a **TH** estratificados según la Ki67

Resultados

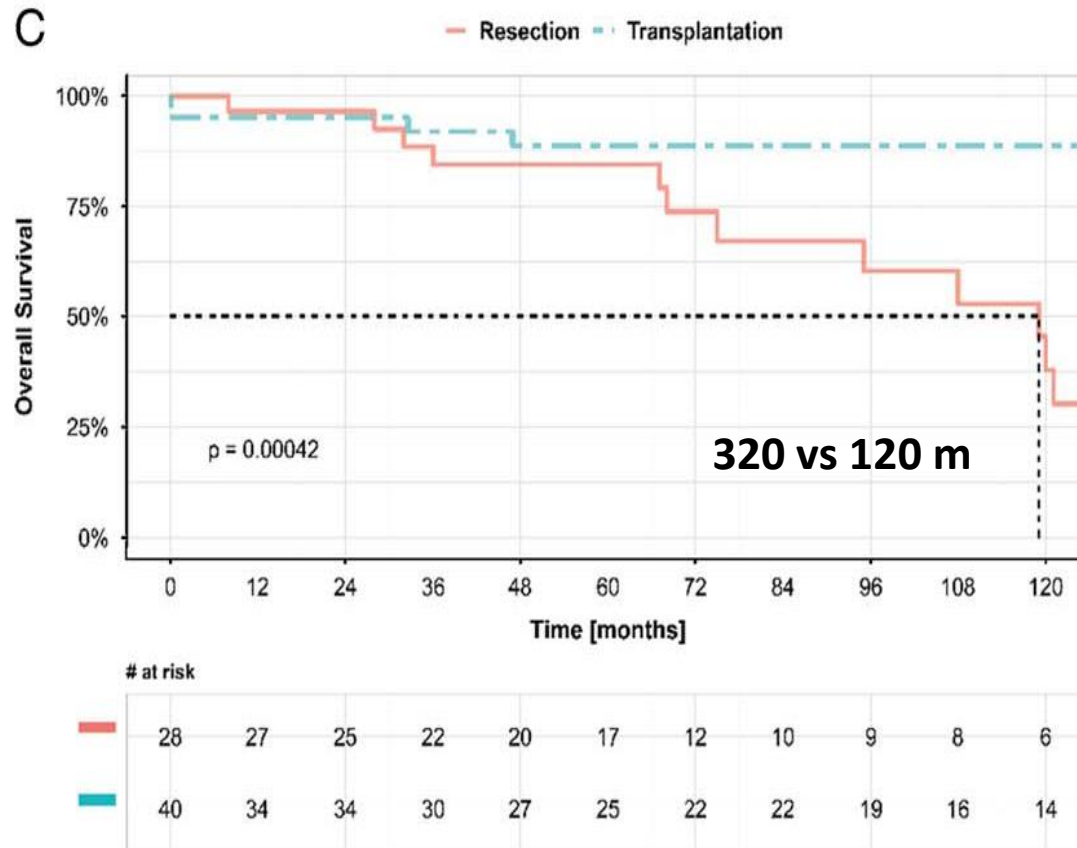
1:1 propensity score match of R0



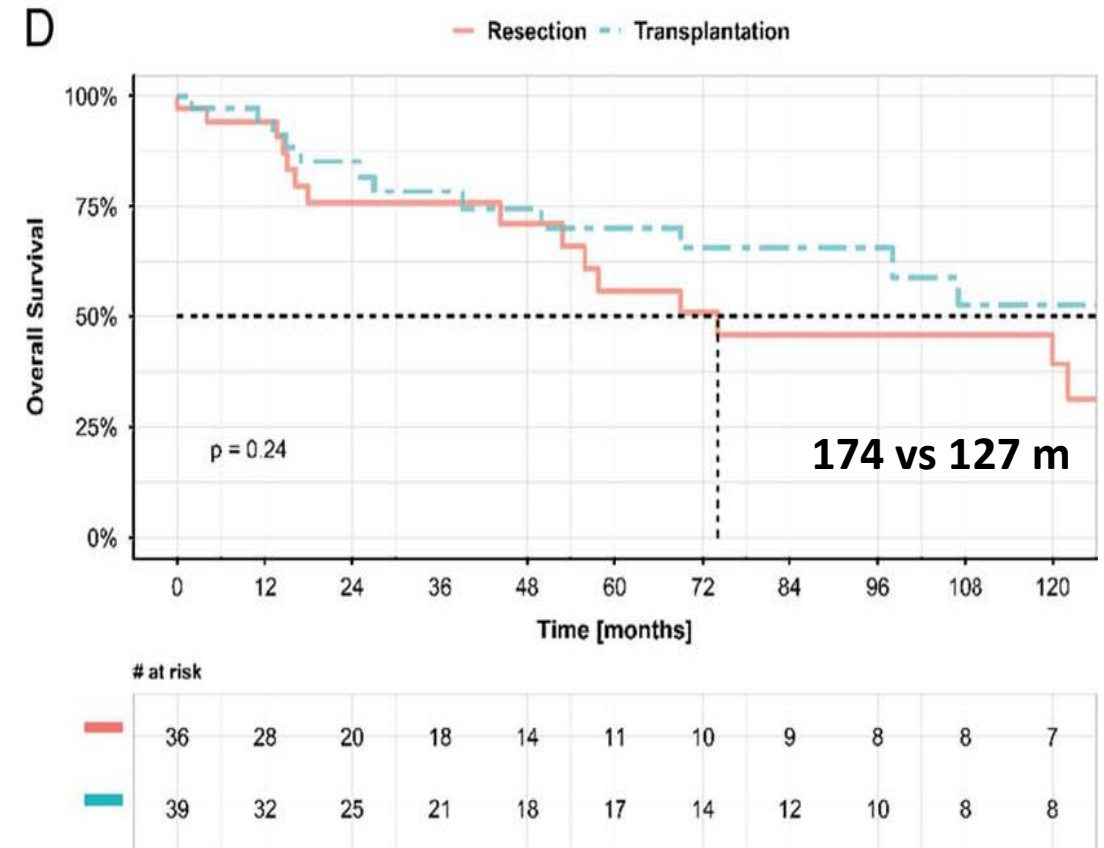
(A) Curvas de Kaplan Meier que representan la SLP de pacientes con MHTNE emparejados por puntuación de propensión sometidos a RH o TH. (B) Curvas de Kaplan Meier que representan la SG de pacientes con MHTNE emparejados por puntuación de propensión sometidos a RH o TH.

Resultados

Dentro de Criterios de Milan modificados



Fuera de Criterios de Milan modificados



(C) Curvas de Kaplan Meier que representan la SG de los pacientes con MHTNE dentro de los criterios de Milán modificados sometidos a RH o TH. (D) Curvas de Kaplan Meier que representan la SG de los pacientes con MHTNE fuera de los criterios de Milán modificados sometidos a RL o LT.

Conclusiones

- Este amplio estudio multicéntrico ofrece **nuevas perspectivas** sobre el tratamiento quirúrgico del MHTNE.
- El **TH** ofrece no sólo una SLP **mucho mejor** que la RH en grupos de pacientes comparables, sino también un beneficio significativo en la SG.
- El beneficio del TH depende de la adherencia a los criterios de selección, especialmente una **biología tumoral de bajo grado**.
- En los pacientes fuera de los **criterios de Milán**, se pierde el beneficio del trasplante.
- Nuestros datos ponen de relieve el papel fundamental de la biología tumoral como factor pronóstico del MHTN y, por lo tanto, como **criterio clave de selección** para el TH.

Conclusiones

Nuestros datos ponen de relieve el papel fundamental de la biología tumoral como factor pronóstico del MHTN y, por lo tanto, como **criterio clave de selección** para el TH.

TECHNOLOGY NEWS JUNE 20, 2009 / 6:20 AM / UPDATED 14 YEARS AGO

Steve Jobs received liver transplant: report

By Gabriel Madway

6 MIN READ



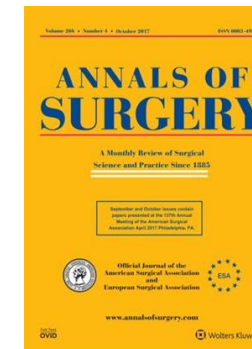
SAN FRANCISCO (Reuters) - Apple Chief Executive Steve Jobs underwent a liver transplant operation about two months ago and is expected to return to work by the end of June, The Wall Street Journal reported on Saturday.



Controversy Over Liver Transplantation or Resection for Neuroendocrine Liver Metastasis

Tumor Biology Cuts the Deal

Dilmurodjon Eshmuminov, MD, Debora J. Studer,*†
 Victor Lopez Lopez, MD, PhD,‡ Marcel A. Schneider, MD, PhD,*
 Jan Lerut, MD, PhD,§ Mary Lo, MSc,|| Linda Sher, MD,|| Thomas J. Musholt, MD,¶
 Oana Lozan, MD,¶ Nabila Bouzakri, MD,¶ Carlo Sposito, MD,#
 Rosalba Miceli, PhD,** Shoma Barat, MD,†† David Morris, MD, PhD,††
 Helga Oehler, MD,‡‡ Teresa Schreckenbach, MD,‡‡ Peri Husen, MD, PhD,§§
 Charles B. Rosen, MD,§§ Gregory J. Gores, MD, PhD,|||
 Toshihiko Masui, MD, PhD,¶¶ Tan-To Cheung, MD,##
 Corina Kim-Fuchs, MD, PhD,*** Aurel Perren, MD,††† Philipp Dutkowski, MD,*
 Henrik Petrowsky, MD,* Espen Thiis-Evensen, MD, PhD,‡‡‡
 Pål-Dag Line, MD, PhD,‡‡‡§§§ Michal Grat, MD, PhD,|||
 Stefano Partelli, MD, PhD,¶¶¶ Massimo Falconi, MD, PhD,¶¶¶ Lulu Tanno, MD,###
 Ricardo Robles-Campos, MD, PhD,‡ Vincenzo Mazzaferro, MD, PhD,#
 Pierre-Alain Clavien, MD, PhD,*† and Kuno Lehmann, MD, PhD*†☒*



PONENTES EXTRANJEROS

- 1.- Henry Bismuth (Francia)
- 2.- Luca Aldrighetti (Italia)
- 3.- Hugo Pinto Marqués (Portugal)
- 4.- Robert O´Connell (Irlanda)
- 5.- Francis Navarro (Francia)
- 6.- Pierre Alain Clavien (Suiza)
- 7.- Daniel Azoulay (Francia)
- 8.- René Adam (Francia)
- 9.- Eduardo de Santibañes (Argentina)
- 10.- Guido Torzilli (Italia)
- 11.- Santiago Azagra (Luxemburgo)
- 12.- Pier C. Giulianotti (USA)
- 13.- Enrico Benedetti (USA)
- 14.- Davide Ghinolfi (Italia)
15. Alberto Isla (Inglaterra)

XXIII
REUNIÓN NACIONAL
DE LAS SECCIONES DE
CIRUGÍA
**HEPATOBILIOPANCREÁTICA
Y TRASPLANTE DE ÓRGANOS**
DE LA AEC



29 noviembre a 1 diciembre
Murcia2023
AUDITORIO Y CENTRO DE
CONGRESOS VÍCTOR VILLEGAS



PROGRAMA

PONENTES NACIONALES

1. Elena Martin
- 2.- Esteban Cugat
- 3.- Javier Briceño
- 4.- Emilio de Vicente
- 5.- Jose Manuel Ramia
- 6.- López Andújar
- 7.- Marina Garcés
- 8.- Ielpo Benedetto
- 9.- Hipólito Duran
- 10.- Francisco Espí
- 11.- Fabio Aussanie
- 12.- Luis Sábater
- 13.- Belinda Sánchez
- 14.- Javier Nuño
- 15.- Manuel Abradelo
- 16.- Alejandro Serrablo
17. Julio Santoyo
18. Mikel Gastaka
19. David Martinez
20. Erik Llácer
21. Gómez Bravo
22. Alberto Pueyo
23. Carmen García
24. Constantino Fondevila
25. Cristina Dopazo
26. Gerardo Blanco
27. Carmelo Loinaz
28. Emilio Ramos
29. Evaristo Varo

XXIII
REUNIÓN NACIONAL
DE LAS SECCIONES DE
CIRUGÍA
**HEPATOBILOPANCREÁTICA
Y TRASPLANTE DE ÓRGANOS**
DE LA AEC



29 noviembre a 1 diciembre
Murcia2023
AUDITORIO Y CENTRO DE
CONGRESOS VÍCTOR VILLEGAS



PROGRAMA