

Trasplante hepático como indicación en las metástasis hepáticas de origen neuroendocrino: revisión sistemática

Liver transplantation as a treatment option for neuroendocrine liver metastases: a systematic review

Isabel Jaén-Torrejimeno^{1,2}, Diego López-Guerra^{1,2,3*}, Adela Rojas-Holguín^{1,2,3}
y Gerardo Blanco-Fernández^{1,2,3}

¹Servicio de Cirugía Hepatobiliopancreática y Trasplante Hepático, Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz; ²Instituto Universitario de Investigación Biosanitaria de Extremadura (INUBE), Universidad de Extremadura. ³Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad de Extremadura. Badajoz, España

Resumen

Objetivo: El objetivo fue llevar a cabo una revisión sistemática de los artículos publicados sobre resultados del trasplante hepático en pacientes con MH-TNE. **Métodos:** Realizamos una revisión sistemática de acuerdo con las directrices de la guía PRISMA, usando las bases de datos MEDLINE (PubMed) y Scopus para identificar los estudios publicados. **Resultados:** Tras la búsqueda se incluyeron 2471 artículos y finalmente se seleccionaron 25. Se recopilaron datos de 1005 pacientes, con una edad media de 47.9 años, la mayoría varones. Las localizaciones más frecuentes del tumor primario fueron el páncreas, seguido del intestino delgado. La supervivencia libre de enfermedad es de 25.3 meses (14-31) y la supervivencia global es de 38.5 meses (32.5-57.1). **Conclusiones:** El trasplante hepático parece proporcionar un beneficio de supervivencia en los pacientes con MH-TNE difusas sin enfermedad extrahepática en casos seleccionados.

Palabras clave: Trasplante hepático. Tumores neuroendocrinos. Metástasis hepáticas.

Abstract

Objective: The aim was to carry out a systematic review of published articles on liver transplantation outcomes in patients with (LM-NET). **Methods:** We performed a systematic review according to the PRISMA guideline guidelines, using the MEDLINE (PubMed) and Scopus databases to identify published studies. **Results:** We included 2471 articles after the search, finally selecting 25. We collected data from 1005 patients, with a mean age of 47.9 years, most of them male. The most frequent locations of the primary tumor were the pancreas, followed by the small intestine. The disease-free survival was 25.3 months (14-31) and overall survival 38.5 months (32.5-57.1). **Conclusions:** Liver transplantation appears to provide a survival benefit in patients with diffuse LM-NET without extrahepatic disease in selected cases.

Keywords: Liver transplant. Neuroendocrine tumor. Liver metastases.

*Correspondencia:

Diego López-Guerra

E-mail: diegolopezg@unex.es

Fecha de recepción: 30-11-2024

Fecha de aceptación: 01-02-2025

DOI: 10.24875/CIRU.24000631

Cir Cir. 2026;94(5):501-513

Contents available at PubMed

www.cirugiaycirujanos.com

0009-7411/© 2025 Academia Mexicana de Cirugía. Publicado por Permayer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Los tumores neuroendocrinos (TNE) son un grupo de tumores poco frecuentes, pero cada vez más prevalentes y con un comportamiento clínico muy heterogéneo^{1,2}. Los TNE gastroenteropancreáticos bien diferenciados se caracterizan por un curso indolente y un pronóstico relativamente bueno, con unas tasas de supervivencia global (SG) a 5 años en casos de enfermedad localizada del 43-93%, dependiendo de la localización del primario².

En el momento del diagnóstico, en torno al 40-50% de los pacientes con TNE gastroenteropancreáticos presentan metástasis hepáticas (MH-TNE), con una prevalencia que aumenta con el tiempo en función del estadio inicial de la enfermedad³. La presencia de metástasis es uno de los factores pronósticos negativos más importantes en la supervivencia de los pacientes con TNE⁴, con un considerable detrimento en comparación con los pacientes que no presentan metástasis: 13-54% frente a 75-99%, respectivamente^{5,6}.

Otro factor pronóstico relevante en estos pacientes es la carga tumoral hepática. En pacientes con > 10% del hígado afecto, la mortalidad alcanza el 76.2%, frente al 50% en aquellos con < 5% afecto⁷.

El tratamiento de las MH-TNE es objeto de debate. Si las metástasis son resecables, la cirugía está recomendada, con supervivencias descritas de hasta el 60-80% a 5 años^{8,9}. Sin embargo, en la mayoría de los pacientes las metástasis suelen ser múltiples e irresecables¹⁰. El trasplante hepático se considera una opción terapéutica en estos escenarios, pero la escasez de órganos disponibles, la frecuencia de la enfermedad extrahepática y la escasa evidencia disponible hacen que su indicación no esté plenamente aceptada^{10,11}.

Las indicaciones para el trasplante suelen ser el control de los síntomas médicamente intratables de los tumores funcionantes, la mejora de los efectos del tratamiento al reducir la carga tumoral hepática o el control oncológico¹².

Clásicamente, para la indicación de trasplante hepático se han seguido los criterios de Milán y los de la European Neuroendocrine Tumor Society^{13,14}.

Debido a la heterogeneidad de los datos publicados, de los criterios de inclusión y de los resultados, el objetivo de este trabajo fue realizar una revisión sistemática sobre los resultados tras el trasplante hepático en pacientes con MH-TNE.

Métodos

Esta revisión sistemática se realizó de acuerdo con un protocolo predefinido y siguiendo las directrices de la guía PRISMA¹⁵. Dos autores realizaron de forma independiente la búsqueda bibliográfica, el cribado, la extracción de datos y la evaluación crítica de los artículos seleccionados. Los desacuerdos sobre la elección de los artículos se resolvieron mediante discusión y consenso.

Búsqueda en la literatura y selección de artículos

Se realizó una búsqueda bibliográfica sistemática en las bases de datos MEDLINE (PubMed) y Scopus para identificar todos los estudios relevantes publicados entre junio de 1958 y febrero de 2024. Se consideraron los artículos publicados en español o inglés.

La búsqueda se llevó a cabo combinando los siguientes términos MeSH (Medical Search Heading): ("liver transplant") AND ("neuroendocrine" OR "NET").

Se realizó un diagrama de flujo PRISMA para informar de las conclusiones obtenidas tras la revisión bibliográfica. Los artículos seleccionados se utilizaron para ampliar la búsqueda, y se revisaron todos los resúmenes, así como las referencias bibliográficas que incluían, para identificar estudios que no se hubieran encontrado en la búsqueda.

Criterios de elección

Se consideraron artículos inicialmente elegibles todos aquellos que informaran de pacientes con MH-TNE.

Los criterios de inclusión fueron que incluyeran series de casos de pacientes receptores de trasplante hepático por presentar MH-TNE, incluyendo aquellos artículos que aportaran seguimiento evolutivo y datos de supervivencia.

Los criterios de exclusión fueron estar publicados en otros idiomas diferentes del inglés y el español, y ser capítulos de libro, cartas al editor o resúmenes de congresos. También se excluyeron los artículos de revisión del trasplante en general o de otras opciones terapéuticas de las MH-TNE. Igualmente fueron excluidos aquellos artículos que no presentaran datos concretos de pacientes individuales, insuficientes datos de seguimiento y supervivencia, o con seguimiento inferior a 1 año, así como trabajos de series de menos de tres casos.

Los artículos se seleccionaron inicialmente en función de estos criterios predefinidos y de la información obtenida del título. No hubo restricciones en cuanto a fecha de publicación. Tras eliminar los duplicados, se seleccionaron en función del resumen. Cuando hubo alguna duda sobre la elección del artículo, este se seleccionó para su lectura de forma completa. Finalmente, se obtuvieron los textos completos de los trabajos seleccionados que cumplían con los criterios de elección. Para evitar la duplicación de casos en artículos de un mismo centro, se leyeron los trabajos en su totalidad y se seleccionó el más reciente o el que presentaba un mayor número de casos.

Validez de la búsqueda, selección de los estudios y riesgo de sesgo

Los pasos de búsqueda y selección de los estudios se han diseñado e implementado siguiendo la guía de la declaración PRISMA¹⁵.

Dos revisores evaluaron de manera independiente cada estudio para evitar el riesgo de sesgo, utilizando los criterios descritos en el Manual Cochrane para revisiones sistemáticas¹⁶. Cualquier desacuerdo se resolvió mediante discusión y consenso. Si no había acuerdo, se recurrió a otros autores.

Recopilación de los datos

Se creó una base de datos electrónica incluyendo la siguiente información de los artículos:

- Datos relacionados con el estudio: primer autor, año de publicación, diseño del estudio y número de sujetos incluidos.
- Características de los pacientes: edad y sexo.
- Características principales del tumor: localización del tumor primario, enfermedad metastásica sincrónica o no, extensión de la afectación hepática y presencia de enfermedad extrahepática.
- Seguimiento: presencia de recidiva, fecha o tiempo hasta su aparición, lugar de la recidiva, tiempo de supervivencia libre de enfermedad (SLE) y de supervivencia global (SG), y estado al final del estudio.

Los datos de los resultados se extrajeron tal cual se presentaron en los trabajos seleccionados; en los casos en que no se informó de los valores, estos se extrajeron de tablas o curvas de supervivencia de Kaplan-Meier si estaban disponibles.

Resultados

La búsqueda inicial en las bases de datos identificó 2471 artículos. Todos los pasos de la selección de artículos se detallan en la figura 1. Tras eliminar duplicados y trabajos publicados en otros idiomas, quedaron 1837 artículos. En una primera fase de cribado se eliminaron aquellos que tras leer el título y el resumen se identificó que se trataban de revisiones de los TNE en general, del tratamiento de este tipo de tumores y sus metástasis, o de los resultados de otras modalidades terapéuticas. Así mismo, se eliminaron los capítulos de libro y las reseñas, las comunicaciones a congresos y las cartas al editor. Tras este primer filtro importante, se seleccionaron 103 artículos.

En el siguiente paso se leyeron los trabajos completos y se seleccionaron 25 artículos. El criterio de eliminación en este cribado fue que se tratara de revisiones sistemáticas, revisiones generales del tema sin datos sobre pacientes o de otros tratamientos, y aquellos artículos con falta de datos sobre los casos, o que no aportaban datos de supervivencia tras el trasplante. Se revisaron los artículos del mismo centro y se seleccionaron los que incluían las series más amplias para evitar el solapamiento de casos. También se eliminaron las series de casos con menos de tres pacientes.

La estrategia de búsqueda y selección de artículos se muestra en el diagrama de flujo de la figura 1. Salvo cuatro trabajos multicéntricos, el resto son series de casos de la experiencia individual de los diferentes centros y todos son estudios retrospectivos.

No se informó de manera uniforme en todos los trabajos seleccionados sobre la edad media de las cohortes, las características basales de los pacientes y del tumor primario, y los datos de supervivencia y seguimiento.

La serie más grande incluida es la de Eshmuminov et al.¹⁷, publicada en 2023. Se trata de un estudio multicéntrico en el que participaron 15 centros internacionales con una muestra de 225 pacientes receptores de trasplante hepático. Informaron de una mediana de SG de 197 meses, con una probabilidad de SG a 5 años del 74%, y una mediana de SLE de 117 meses, con una probabilidad de SLE a 5 años del 62.4%¹⁷.

La segunda serie más grande fue la del Registro Europeo de Trasplante Hepático publicada por Le Treut et al.¹⁸, que incluyó 213 pacientes en un periodo

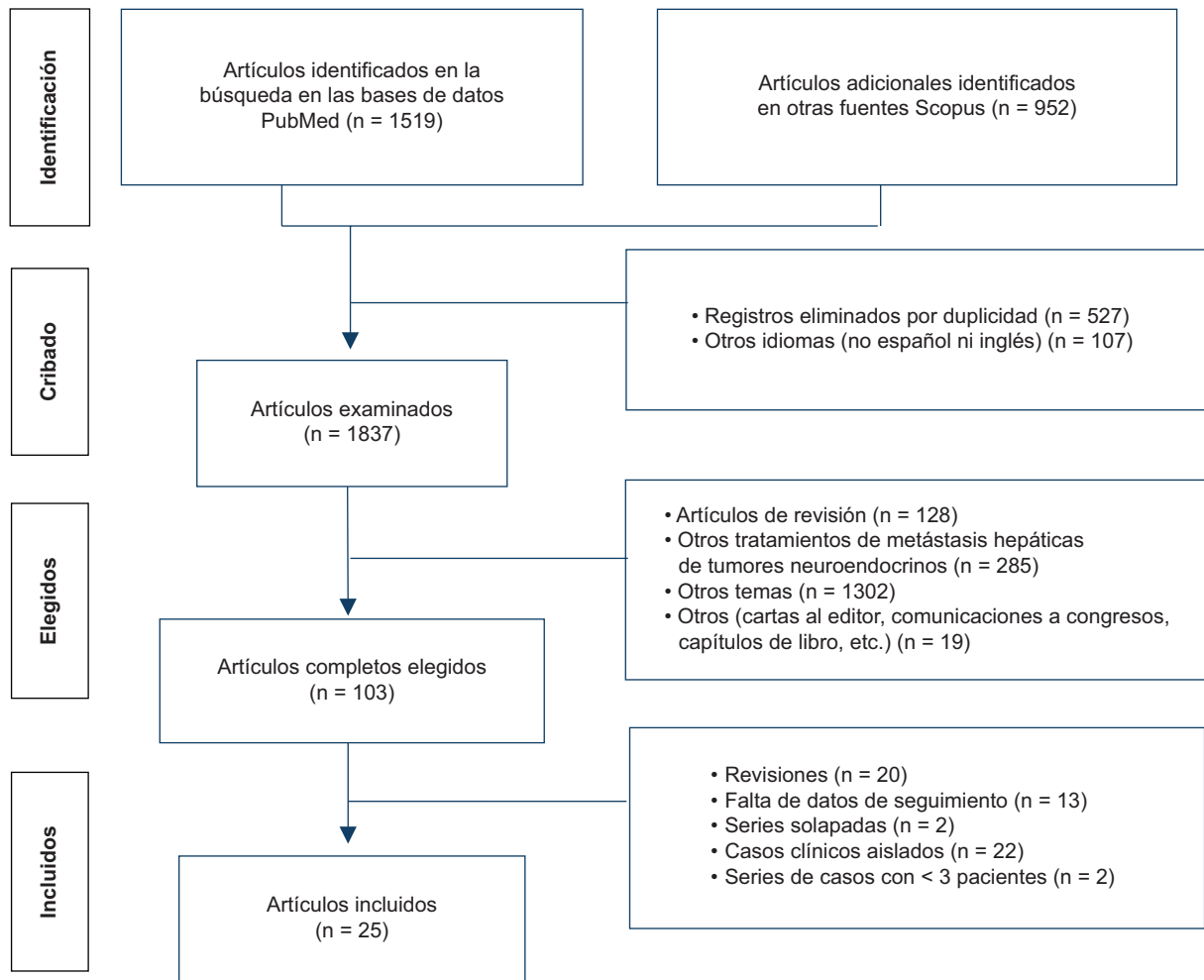


Figura 1. Diagrama de flujo según la guía PRISMA seguido en la selección de los artículos.

de 27 años, con una mortalidad posoperatoria a 90 días del 10% y una SG a 5 años del 52%, con una recidiva de casi el 60%.

Más recientemente, Valvi et al.¹⁹ publicaron los resultados de la UNOS (United Network for Organ Sharing) con 206 pacientes sometidos a trasplante hepático aislado de una base de 360 pacientes receptores de trasplante entre 1988 y 2018, con una SG a 5 años del 64.9% y a 10 años del 46.1%.

Esta revisión sistemática engloba 1005 pacientes tras la selección de artículos, con una edad media de 47.9 años (45-51) y un 53.6% de varones (539). Todos los datos sobre los pacientes se exponen en la tabla 1. Excepto en uno, en todos los artículos se indica la localización del tumor primario. En 799 pacientes se especifica la ubicación del tumor.

En la mayoría de los pacientes, el origen tumoral era el páncreas (239 pacientes, 29.9%), seguido del intestino delgado (180 pacientes, 22.5%). En 24 casos

(3%) de los que especificaron el origen tumoral, este era desconocido en el momento del trasplante.

Solo en 15 artículos de los 25 se indica si la presencia de metástasis hepáticas era sincrónica o metacrónica, con una gran variabilidad en la presencia de enfermedad sincrónica (0-81.8%).

En general, observamos que la SLE es de 25.3 meses (14-31) y la SG es de 38.5 meses (32.5-57.1).

Discusión

En la literatura existen datos muy variables sobre los resultados del trasplante hepático en las MH-TNE, debido al escaso número de pacientes que se benefician de él y a que cada centro suele elegir sus propios criterios.

Los retos clínicos de este tipo de tumores incluyen la carga sintomática de los tumores funcionantes, su propensión al desarrollo de metástasis a pesar de

Tabla 1. Datos de los estudios seleccionados tras la revisión sistemática

N.º Autores y año	Centro	Tipo de estudio	Número de casos	Sexo	Edad (años)	Localización tumor primario	Enfermedad sincrónica	Extensión de la afectación y tratamiento previo	Recidiva	Tiempo SLE (meses)	Tiempo SG (meses)	Estado
1 Routley et al., ³¹	King College, Londres, Reino Unido	Retrospectivo	11	6 varones 5 mujeres	45 (34-52)	3 pulmón 2 páncreas 1 ano 2 ileon 3 desconocido	9 sincrónicos 6 síndrome carcinoide TDI: 59 (1-200)	4 TACE 4 ASS 2 QT	4 hueso 2 GL 1 hígado 1 síntomas	14 (8-26)	38 (8-106) 1 año 82% 5 año 57% 1 DND	2 AWD 4 ANED 4 DOD 1 DND
2 Anthuber et al., ³²	Múnich, Alemania	Retrospectivo	4	2 varones 2 mujeres	51 ± 12.2	3 páncreas 1 riñón	1 sincrónica 2 cirugías sincrónicas	NE	1 hueso 3 múltiple	9	6 (0-33) 1 año 25%	Todos muertos con enfermedad
3 Friling et al., ³³	Hamburgo, Alemania	Retrospectivo	4	3 varones 1 mujer	55	2 carcinoide bronquial 1 carcinoide pancreático 1 vipoma	2 sincrónicos 1 metacrónico 1 trasplante multivisceral	1 enfermedad ganglionar y pleural 2 QT y ASS	Hueso	14.5	1 año 50% 5 años 50%	1 ANED 1 AWD 2 DND
4 Pascher et al., ³⁴	Berlín, Alemania	Retrospectivo	4	2 varones 2 mujeres	51.7 ± 5.7	4 bien diferenciado 2 intestino 1 recto	1 TH+DPC	NE	Local y hueso Hueso Páncreas	19 (4.3-63.8)	39 (19.5-67.5) 1 año 100% 5 años 50%	2 DOD 2 AWD 2 ANED 1 DND
5 Ringe et al., ³⁵	Göttingen, Alemania	Retrospectivo	5	2 varones 3 mujeres	46.8 ± 9.9	2 páncreas 1 duodeno 1 ciego 1 yeyuno	NE	2 TACE 1 ASS	2 GL 1 hígado 1 hueso	6 (2-17.9)	23.2 (2-31.3) 1 año 80% 1 DND	2 AWD 2 ANED 1 DND
6 El Rassi et al., ³⁶	Lyon, Francia	Retrospectivo	5	Todos varones	44	2 carcinoides (intestino delgado) Páncreas 3: 1 insulínoma 1 insulínoma y gastrinoma 1 carcinoma endocrino bien diferenciado	Todos metacrónicos	5 QT 2 TACE	1 hueso e hígado 1 GL	32.3 ± 19.2 39.5 (12.3-45)	46.6 ± 29.15 46 (24.5-69) 2 DOD	1 ANED 2 AWD 2 DOD
7 Rosenau et al., ³⁷	Hannover, Alemania	Retrospectivo	19	9 varones 10 mujeres	47 (18-61)	6 intestino delgado 10 páncreas 1 estómago 1 pulmón 1 desconocido	10 metacrónicos 6 sincrónicos 2 posterior TH 1 desconocido	10 ganglionar 9 ASS 4 QT	Ganglionar Hueso Pulmón Hígado	1 año 56% 5 años 21% 10 años 21%	1 año 89% 5 años 80% 10 años 50%	NE 5 años 80% 10 años 50%

(Continúa)

Tabla 1. Datos de los estudios seleccionados tras la revisión sistemática (continuación)

N.º Autores y año	Centro	Tipo de estudio	Número de casos	Sexo	Edad (años)	Localización tumor primario	Enfermedad sincrónica	Extensión de la afectación y tratamiento previo	Recidiva	Tiempo SLE (meses)	Tiempo SG (meses)	Estado
8 Florman et al. ³⁸	Mount Sinai, Nueva York, Estados Unidos	Retrospectivo	11	4 varones 7 mujeres	51.2 ± 10.4 56 (51-56)	3 carcinoides Resto NF 1 apéndice 1 ileon 1 recto 7 páncreas 1 desconocido	NE	NE	10	5 años 1% 34.4 ± 40.9 16 (0-76) 1 año 73% 5 años 36%	34.4 ± 40.9 16 (0-76) 1 año 73% 5 años 36%	1 ANED 2 AWD 8 DOD
9 Van Vilsteren et al. ³⁹	Clínica Mayo, Países Bajos	Retrospectivo	19	15 varones 4 mujeres	46 ± 11.62 47 (38-56)	11 páncreas 7 intestino delgado 1 hígado 8 carcinoides 6 síndrome carcinóide	NE	NE	3	1 año 77% 3 años 80%	21.5 ± 21.9 17 (9-27)	15 ANED 2 AWD 1 DOD 1 DND
10 Olsson et al. ⁴⁰	Göteborg, Suecia	Retrospectivo	10	7 varones 3 mujeres	51 ± 8.9 51 (41-61)	8 páncreas 1 hígado 1 desconocido	NE	7 pacientes >50% volumen hepático	4	NE	53.8 ± 30.03 67.5 (15.75-75)	5 ANED 1 DOD 1 DND 3 AWD
11 Marín et al. ⁴¹	Murcia, España	Retrospectivo	10	5 varones 5 mujeres	42 (30-62)	6 páncreas 2 pulmón 2 intestino delgado	7 sincrónicos 5 sintomáticos (4 carcinoides, 1 gastrinoma)	NE	2	33%	36 (1-72)	2 DOD 1 DND 7 ANED
12 Stauffer et al. ⁴²	Mayo Clinic, Jacksonville, Florida, Estados Unidos	Retrospectivo	5	2 varones 3 mujeres	48.6 ± 6.8 48 (42-55.5)	Todos páncreas	NE	NE	4	NE	36.4 ± 17.5 39 (23-48.5)	2 DOD 2 AWD 1 ANED
13 Le Treut et al. ¹⁸	Registro Europeo	Multicéntrico, retrospectivo	213	114 varones 99 mujeres	46 ± 11 48 (16-71)	17 desconocido 93 páncreas/duodeno 91 pulmón/intestino	119 sincrónicos 49 metacrónicos TDT: 40 (3-211)	31 casos < 20% 41 casos 20-40% 41 casos 40-60% 54 casos 60-80% 31 casos > 80%	96	24 meses 1 año 65% 2 años 49% 3 años 40% 4 años 33% 5 años 30%	67 meses 1 año 81% 2 años 73% 3 años 65% 4 años 55% 5 años 52%	54 DND 63 ANED 26 AWD 70 DOD

(Continúa)

Tabla 1. Datos de los estudios seleccionados tras la revisión sistemática (continuación)

N.º Autores y año	Centro	Tipo de estudio	Número de casos	Sexo	Edad (años)	Localización tumor primario	Enfermedad sincrónica	Extensión de la afectación y tratamiento previo	Recidiva	Tiempo SLE (meses)	Tiempo SG (meses)	Estado
14 Sher et al. ²⁹	27 Estados Unidos, 1 Canadá, 1 Europa	Multicéntrico, retrospectivo	85	34 varones 51 mujeres	48 (16-75)	Duodeno-páncreas: 42 Tubo digestivo: 24 Otros/desconocido: 19	Resección sincrónica: 38 Resección antes del trasplante: 31 Otros: 16	NE	46	NE	1 año 83% 3 años 60% 5 años 52% 29 ANED	20 DOD 16 AWD 20 DND 29 ANED
15 Pasqual et al. ⁴³	Italia	Retrospectivo	4	4 mujeres	48.75 ± 11.84	3 íleon 1 páncreas	50% sincrónicos (2 pacientes)	Difuso bilobar	NE	NE	5 años 50%	NE
16 Lerut et al. ⁴⁴	Bruselas, Bélgica	Retrospectivo	18	14 varones 4 mujeres	47.8 ± 8	11 páncreas 5 intestino 1 gástrico 1 biliar	1 sincrónico 13 metacrónicos	8 casos < 25% afectación hepática 4 casos 25-50% 6 casos > 50% 4 resección previa 7 ASS	12 pacientes 4 GL locorregional 3 hueso 2 hígado 1 pulmón 1 páncreas 1 riñón 1 diafragma 1 piel	26.5 (14.25-67.25)	31 (14.25-81)	4 AWD 8 ANED 4 DOD 2 DND
17 Korda et al. ⁴⁵	Budapest, Hungría	Retrospectivo	10	4 varones 6 mujeres	49.5 (38-62)	3 intestino delgado 3 páncreas 2 masas mesentéricas 1 recto 1 estómago	Metacrónicos TDT: 48 meses (12-96)	9 ASS 2 RN 1 TKI+QT 1 resección hepática previa	5	1 año 80% 5 años 43%	33 (14.2-66.7) 1 año 89% 5 años 71%	3 DOD 2 AWD 5 ANED
18 Valvi et al. ¹⁹	Estados Unidos (Registro UNOS)	Multicéntrico, retrospectivo	206	117 varones 89 mujeres	48.2 ± 11.7 Rango 19-75	NE	NE	NE	70 (34%)	28 (1-192) 1 año 74.9% 3 años 55.7% 5 años 43.9%	1 año 89.1% 3 años 75.3% 5 años 64.9% 10 años 46.1%	NE

(Continúa)

Tabla 1. Datos de los estudios seleccionados tras la revisión sistemática (continuación)

N.º Autores y año	Centro	Tipo de estudio	Número de casos	Sexo	Edad (años)	Localización tumor primario	Enfermedad sincrónica	Extensión de la afectación y tratamiento previo	Recidiva	Tiempo SLE (meses)	Tiempo SG (meses)	Estado
19 Ilic et al. ⁴⁶	Zagreb, Croacia	Retrospectivo	12	6 varones 6 mujeres	44-33 (34-54)	7 páncreas 2 hígado 1 retroperitoneo 1 intestino delgado	9 metacrónicos 1 resección sincrónica 2 no reseccionada TDT: 42.3 meses (11-145)	2 nada 5 ASS 5 QT	4	27 (14-64.5)	43.5 (14.7-64.5)	1 DND 4 AWD 7 ANED
20 Fernández et al. ⁴⁷	Buenos Aires, Argentina	Retrospectivo	6	2 varones 4 mujeres	42 (35-61)	5 intestino delgado 1 páncreas	5 sincrónicos 1 metacrónico	2 TACE	1 múltiple	NE	45.5 (6.5-73)	1 DND 1 AWD 4 ANED
21 Maspero et al. ⁴⁸	Milán, Italia	Retrospectivo	48	30 varones 18 mujeres	48 (15-60)	31 intestino delgado 14 páncreas 2 duodeno 1 estómago	40 sincrónicos (83%) 19 con ganglios (44%) > 50%: 7 casos (15%) 26 ASS	< 25%: 20 casos (42%) 25-50%: 21 casos (44%) > 50%: 7 casos (15%) 26 ASS	25 7 GL localregionales 16 GL a distancia 9 hueso 5 peritoneo 2 hígado 1 pulmón 5 otros 12 múltiple	78 meses 3 años 84% 5 años 75% 10 años 52% 93%	158 (131-184) meses 3 años 98% 5 años 95.5% 10 años 93%	17 ANED 22 AWD 3 DOD 6 DND
22 Kuncewicz et al. ⁴⁸	Warsaw, Polonia	Retrospectivo	19	8 varones 11 mujeres	51 (27-66)	8 páncreas 6 intestino delgado 3 colon 1 estómago 1 desconocido	Resección metacrónica TDT: 19.5 meses (1-82)	15QT 9 cirugía previa 2 TACE	NE	1 año 93.8% 3 años 72.9% 5 años 64.8% 10 años 27.8% 15 años 27.8%	1 año 94.7% 3 años 88.0% 5 años 88.0% 10 años 70.4% 15 años 49.3%	NE
23 Kjaer et al. ⁴⁹	Uppsala, Suecia	Retrospectivo	41	20 varones 21 mujeres	<55 años: 17 55-65 años: 13 65-75 años: 11	Todos páncreas	Resección metacrónica	1-3: 19 casos 4-9: 12 casos > 10: 10 casos 5 cirugía previa 15 ablación 6 TACE	NE	NE	111.6 meses 5 años 64.7%	23 muertes

(Continúa)

Tabla 1. Datos de los estudios seleccionados tras la revisión sistemática (continuación)

N.º Autores y año	Centro	Tipo de estudio	Número de casos	Sexo	Edad (años)	Localización tumor primario	Enfermedad sincrónica	Extensión de la afectación y tratamiento previo	Recidiva	Tiempo SLE (meses)	Tiempo SG (meses)	Estado
24 Sampaio et al. ⁵⁰	Fortaleza, Brasil	Retrospectivo	11	3 varones 8 mujeres	45.09 ± 14.3	Gastrointestinal 64% (7 casos); incluye 1 páncreas 3 origen desconocido 1 cuello uterino	7 resección sincrónica del primario	7 ASS Cuello uterino: QT y resección hepática previa	1 peritoneal 1 cerebro	1 año 72.7% 5 años 36.3%	1 año 72.7% 5 años	NE
25 Eshmuninov et al. ¹⁷	Internacional	Multicéntrico, retrospectivo	225	varones 105 mujeres	58.0 (50.0-66.8)	104 intestino delgado (45%) 94 páncreas (41%) 32 otros (14%)	NE	NE	NE	117 (71.3-169.0) 5 años 62.4%	197 meses 5 años 74%	NE
Global			1005	539 varones 466 mujeres	47.9 (45-51)	8 pulmón 239 páncreas 180 intestino delgado 3 recto 1 ano 1 riñón 3 duodeno 4 ciego 5 estómago 5 hígado 1 apéndice 35 otros 24 desconocido				25.3 (14-31) 38.5 (32.5-57.1) 170 ANED 129 DOD 91 DND		

ANED: vivo sin evidencia de enfermedad; ASS: análogos de somatostatina; AWD: vivo con enfermedad; DND: muerte sin enfermedad; DOD: muerte de la enfermedad; DPC: duodenopancreatocetomía cefálica; TH: trasplante hepático; GL: ganglios linfáticos; NE: no especificado; NF: no funcionantes; ID: intestino delgado; QT: quimioterapia; RN: radionúclidos; SG: supervivencia global; SLE: supervivencia libre de enfermedad; TACE: embolización transarterial; TDT: tiempo desde el diagnóstico hasta el trasplante; TKI: inhibidores de la tirosina quinasa.

tener un crecimiento relativamente indolente, y la alta incidencia de metástasis ganglionares o a distancia en el momento del diagnóstico¹².

Mientras que la resección hepática con intención curativa se asocia a resultados favorables en las MH-TNE, las altas tasas de recurrencia son una limitación importante, probablemente debido a microenfermedad residual hepática no objetivable por las técnicas de imagen de referencia actuales. Por lo tanto, un tratamiento agresivo como es el trasplante podría tratar toda la macro- y microenfermedad hepática. A pesar de esto, considerando los atributos biológicos agresivos de algunos de estos tumores, también se ven afectados por una recidiva precoz tras el trasplante y el crecimiento extrahepático^{20,21}.

La experiencia de los centros especializados demuestra que hasta el 90% de los TNE de intestino delgado presentan metástasis ganglionares en el momento del diagnóstico, y hasta el 91% de los TNE de intestino delgado y el 77% de los TNE pancreáticos desarrollarán MH¹².

Existen varias publicaciones sobre el trasplante hepático para MH-TNE. Los diferentes estudios han utilizado distintos criterios de indicación y diversas preparaciones preoperatorias, lo que ha dado lugar a que los resultados del trasplante hepático en MH-TNE sean bastante heterogéneos, incluso en centros experimentados, con una SG a 5 años que oscila entre el 40% y el 90%^{18,22-24}.

Aunque los resultados iniciales para el trasplante hepático en estas lesiones fueron muy pobres, los avances técnicos y la aplicación de criterios de selección estrictos se han asociado a un mejor pronóstico. La tasa de supervivencia a 5 años de los pacientes con MH significativas que recibieron trasplante hepático, en comparación con los que recibieron tratamiento no quirúrgico, fue del 69-84% frente al 34%⁷.

En muchas ocasiones se planteaba el trasplante en casos de enfermedad avanzada o tras el fracaso de otras líneas de tratamiento previas, y por lo tanto el trasplante ya no aportaba una opción curativa, al presentar la enfermedad en esos momentos una diseminación extrahepática establecida. Además, los casos descritos de cirugías ampliadas durante el trasplante no demostraron mejores resultados²⁵.

En 2007, Mazzaferro et al.¹⁴ presentaron una serie prospectiva de su experiencia de 15 años. En este estudio, el grupo de Milán propuso unos criterios de selección de pacientes para trasplante hepático por

MH-TNE (criterios Milán-TNE). Posteriormente, este grupo ha realizado varias publicaciones ampliando su serie, siendo el último trabajo publicado el de Maspero et al.²⁶, en 2022, que ya cuenta con una muestra de 48 pacientes. En este trabajo se reporta una mediana de SG de 158 meses (131-184), con una supervivencia a 5 años del 95.5% y a 10 años del 93%, lo cual está a favor del beneficio de supervivencia derivado del trasplante en las TNE-MH. La mediana global tras nuestra revisión es de 38.5 meses, probablemente debido a que las series más antiguas presentan datos de supervivencia más pobres en relación con la arbitrariedad de los criterios de inclusión para trasplante. En los trabajos más recientes se hace hincapié en la selección estricta de los pacientes e indicando sus criterios.

En el trabajo de D'Amico et al.²⁷, en el que se comparan las tasas de supervivencia de los protocolos de selección de trasplantes de varios centros, los criterios de Milán presentaron una SG del 89%, mientras que el protocolo del Registro Europeo de Trasplante Hepático solo logró una SG del 59%. Al evaluar a los pacientes con MH-TNE se deben tener en cuenta otros factores, como la localización del tumor primario. Los tumores gastrointestinales suelen tener mejores resultados; los TNE no gastrointestinales han demostrado ser una contraindicación relativa para el trasplante²⁸. Así mismo, Sher et al.²⁹, en su trabajo publicado en 2015, informaron de una supervivencia a 5 años en pacientes con tumores de duodeno o páncreas del 53%, frente al 51% en los del resto del tubo digestivo. La edad también influye en la eficacia: los pacientes menores de 45 años tienen una SG del 70.9%, frente al 60.6% en los mayores de 45 años¹⁹. Cuando no se localiza el tumor primario, existen datos limitados y controvertidos sobre el trasplante hepático en pacientes con MH-TNE, pero se han descrito peores resultados.

Tras nuestra revisión observamos que, en la mayoría de los pacientes sometidos a trasplante, el tumor primario era de origen pancreático (29.9%) y en segundo lugar del intestino delgado (22.5%). En un 3% de los casos se desconocía el origen del tumor primario.

Las principales series publicadas proceden de estudios multicéntricos. La más grande, con 225 pacientes de 15 centros de referencia, es la publicada en 2023 por Eshmuminov et al.¹⁷, seguida de la del Registro Europeo¹⁸ con 213 pacientes y la de la UNOS¹⁹ con 206 pacientes con trasplante hepático

exclusivamente. La primera informa de resultados excelentes de supervivencia a 5 años, del 74%, con una SLE del 64.9%; la mayoría de los centros seguían los criterios de Milán para la indicación de trasplante.

En el trabajo publicado por Sposito et al.²⁰, en el que se realiza una revisión sobre la recidiva tras el trasplante en estos tumores, se describe una supervivencia libre de recidiva a 5 años del 20-80%, lo que refleja la alta heterogeneidad de los criterios en la selección de pacientes en los diferentes grupos. Mazzaferro et al.^{22,26} describen una SLE a 5 y 10 años del 75% y el 52%, respectivamente. Estos resultados se asemejan a los de pacientes sometidos a trasplante por MH de origen colorrectal (SLE a 5 años del 57%), mientras que superan a los sometidos a trasplante por hepatocarcinoma (SLE hasta 10.5 meses). En la revisión publicada por Moris et al.³⁰, la recurrencia tras el trasplante osciló entre el 31.3% y el 56.8%. En nuestra revisión obtenemos una SLE de 25.3 meses (14-31). En la mayoría de los trabajos no se especifican claramente la localización de la recurrencia ni el tratamiento de esta. En los trabajos más actuales, a pesar de la presencia de recurrencia se reportan valores de supervivencia nada desdeñables, con una SLE a 5 años del 43-75%.

En cuanto a la localización y el tratamiento de la recidiva, solo se indicaban en 14 de los 25 artículos incluidos en la revisión. En el resto, en general, la recidiva habitualmente era ósea, hepática o ganglionar (tanto locorregional como a distancia).

En comparación con las revisiones previamente publicadas, en este trabajo se incluyen artículos más recientes y con un número mayor de pacientes. No obstante, los datos de supervivencia son muy variables y no hemos encontrado una diferencia significativa con el año de publicación de las series, lo cual podría justificarse al no existir una uniformidad de criterios para la indicación de trasplante^{12,17,30}.

La principal limitación de nuestro trabajo es la heterogeneidad de los datos recopilados y la falta de ellos en algunas ocasiones. Principalmente, los trabajos más antiguos tienen peores resultados, ya que se incluía una variedad importante de tumores, sin criterios establecidos rigurosamente para la indicación de trasplante y en muchas ocasiones con enfermedad extrahepática. Así mismo, existe el riesgo que al incluir las series multicéntricas pueda haber un solapamiento de pacientes.

Conclusiones

Podemos concluir que los resultados tras el trasplante hepático en MH-TNE no son inferiores a los de los pacientes que reciben el trasplante por otras indicaciones oncológicas. El trasplante hepático parece proporcionar un beneficio de supervivencia en los pacientes con MH-TNE difusas sin enfermedad extrahepática. Sin embargo, el número total de trasplantes realizados por esta indicación es aún pequeño y los resultados publicados son muy variables. Por ello, aunque los datos de supervivencia son favorables, hay que ser prudentes y sopesar el beneficio clínico considerando la escasez de órganos. Debido a la elevada recurrencia, es importante seguir unos criterios muy estrictos de selección de los pacientes.

Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiamiento para este estudio.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. El estudio no involucra datos personales de pacientes ni requiere aprobación ética. No se aplican las guías SAGER.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que no utilizaron ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

Referencias

1. Cloyd JM, Ejaz A, Konda B, Makary MS, Pawlik TM. Neuroendocrine liver metastases: a contemporary review of treatment strategies. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2020;9(4):440-51. doi:10.21037/hbsn.2020.04.02
2. Armstrong EA, Beal EW, Shah M, Konda B, Abdel-Misih S, Ejaz A, et al. Radiographic characteristics of neuroendocrine liver metastases do not predict clinical outcomes following liver resection. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2020;9(1):1-12. doi:10.21037/hbsn.2019.06.02
3. Spolverato G, Bagante F, Aldrighetti L, Poultides G, Bauer TW, Field RC, et al. Neuroendocrine Liver Metastasis: Prognostic Implications of Primary Tumor Site on Patients Undergoing Curative Intent Liver Surgery. *J Gastrointest Surg.* diciembre de 2017;21(12):2039-47. doi:10.1007/s11605-017-3491-1 PubMed PMID: 28744737.

4. Dasari A, Shen C, Halperin D, Zhao B, Zhou S, Xu Y, et al. Trends in the incidence, prevalence, and survival outcomes in patients with neuroendocrine tumors in the United States. *JAMA Oncol.* 2017;3(10):1335-42. doi:10.1001/jamaoncol.2017.0589 PubMed PMID: 28448665.
5. Riihimäki M, Hemminki A, Sundquist K, Sundquist J, Hemminki K. The epidemiology of metastases in neuroendocrine tumors. *Int J Cancer.* 2016;139(12):2679-86. doi:10.1002/ijc.30400 PubMed PMID: 27553864.
6. 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
7. Harrelson A, Wang R, Stewart A, Ingram C, Gillis A, Rose JB, et al. Management of neuroendocrine tumor liver metastases. *Am J Surg.* noviembre de 2023;226(5):623-30. doi:10.1016/j.amjsurg.2023.08.011 PubMed PMID: 37657968.
8. Gurusamy K, Ramamoorthy R, Sharma D, Davidson B. Liver resection versus other treatments for neuroendocrine tumours in patients with resectable liver metastases. *Cochrane Database Syst Rev.* 15 de abril de 2009. doi:10.1002/14651858.CD007060.pub2.www.cochranelibrary.com
9. Fairweather M, Swanson R, Wang J, Brais LK, Dutton T, Kulke MH, et al. Management of Neuroendocrine Tumor Liver Metastases: Long-Term Outcomes and Prognostic Factors from a Large Prospective Database. *Ann Surg Oncol.* 2017;24(8):2319-25. doi:10.1245/s10434-017-5839-x PubMed PMID: 28303430.
10. Nagai S. Transplant oncology: multivisceral transplantation for neuroendocrine tumor and liver metastasis. *Curr Opin Organ Transplant.* junio de 2023;28(3):222-7. doi:10.1097/MOT.0000000000001063 PubMed PMID: 37040627.
11. Schweizer RT, Alsina AE, Rosson R, Bartus SA. Liver transplantation for metastatic neuroendocrine tumors. *Transplant Proc.* 1993;25(2):1973. PubMed PMID: 8385828.
12. Palaniappan V, Li CH, Frilling A, Clift AK. Long-Term Outcomes of Liver Transplantation for the Management of Neuroendocrine Neoplasms: A Systematic Review. *J Pers Med.* septiembre de 2023;13(10). doi:10.3390/jpm13101428 PubMed PMID: 37888039.
13. Ruzzenente A, Bagante F, Bertuzzo F, Aldighetti L, Campagnaro T, Ercolani G, et al. Liver Resection for Neuroendocrine Tumor Liver Metastases Within Milan Criteria for Liver Transplantation. 2018.
14. Mazzaferro V, Pulivrenti A, Coppa J. Neuroendocrine tumors metastatic to the liver: How to select patients for liver transplantation? *J Hepatol.* 2007;47(4):460-466. doi:10.1016/j.jhep.2007.07.004 PubMed PMID: 17697723.
15. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *Int J Surg.* abril de 2021;88:105906. doi:10.1016/j.ijsu.2021.105906 PubMed PMID: 33789826.
16. Higgins J, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions.* The Cochrane Collaboration. 2009. doi:10.1002/9780470712184
17. Eshmunov D, Studer DJ, Lopez Lopez V, Schneider MA, Lerut J, Lo M, et al. Controversy Over Liver Transplantation or Resection for Neuroendocrine Liver Metastasis: Tumor Biology Cuts the Deal. *Ann Surg.* mayo de 2023;277(5):e1063-e1071. doi:10.1097/SLA.0000000000005663 PubMed PMID: 35975918.
18. Le Treut YP, Grégoire E, Klempnauer J, Belghiti J, Jouve E, Lerut J, et al. Liver transplantation for neuroendocrine tumors in Europe - Results and trends in patient selection: A 213-case European liver transplant registry study. *Ann Surg.* 2013;257(5):807-15. doi:10.1097/SLA.0b013e31828ee17c PubMed PMID: 23532105.
19. Valvi D, Mei X, Gupta M, Shah MB, Ancheta A, Marti F, et al. Younger Age Is Associated with Improved Survival in Patients Undergoing Liver Transplantation Alone for Metastatic Neuroendocrine Tumors. *Journal of Gastrointestinal Surgery.* 2021;25(6):1487-93. doi:10.1007/s11605-020-04708-1 PubMed PMID: 32632728.
20. Sposito C, Rossi RE, Monteleone M, Coppa J, Bongini M, Milione M, et al. Postrecurrence Survival After Liver Transplantation for Liver Metastases From Neuroendocrine Tumors. *Transplantation.* 2021;105(12):2579-86. doi:10.1097/TP.0000000000003802 PubMed PMID: 33908381.
21. Fernandes E de SM, Kyt CVG, de Mello FPT, Pimentel LS, Andrade R de O, Girão C, et al. Liver transplantation in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Front Oncol.* 2023;12(Febuary):1-7. doi:10.3389/fonc.2022.1001163
22. Mazzaferro V, Sposito C, Coppa J, Miceli R, Bhoori S, Bongini M, et al. The Long-Term Benefit of Liver Transplantation for Hepatic Metastases From Neuroendocrine Tumors. *Am J Transplant.* octubre de 2016;16(10):2892-902. doi:10.1111/ajt.13831 PubMed PMID: 27134017.
23. Sposito C, Droz D, Busset M, Citterio D, Bongini M, Mazzaferro V. The place of liver transplantation in the treatment of hepatic metastases from neuroendocrine tumors: Pros and cons. *Rev Endocr Metab Disord.* 2017;18(4):473-83. doi:10.1007/s11154-017-9439-7 PubMed PMID: 29359266.
24. Máthé Z, Tagkalos E, Paul A, Molmenti EP, Kóbori L, Fouzas I, et al. Liver transplantation for hepatic metastases of neuroendocrine pancreatic tumors: a survival-based analysis. *Transplantation.* marzo de 2011;91(5):575-82. doi:10.1097/TP.0b013e3182081312 PubMed PMID: 21200365.
25. Olausson M, Friman S, Cahlin C, Nilsson O, Jansson S, Wängberg B, et al. Indications and results of liver transplantation in patients with neuroendocrine tumors. *World J Surg.* 2002;26(8):998-1004. doi:10.1007/s00268-002-6631-y PubMed PMID: 12016481.
26. Maspero M, Rossi RE, Sposito C, Coppa J, Citterio D, Mazzaferro V. Long-term outcomes of resection versus transplantation for neuroendocrine liver metastases meeting the Milan criteria. *Am J Transplant.* noviembre de 2022;22(11):2598-607. doi:10.1111/ajt.17156 PubMed PMID: 35869798.
27. D'Amico G, Uso TD, Del Prete L, Hashimoto K, Aucejo FN, Fujiki M, et al. Neuroendocrine liver metastases: The role of liver transplantation. *Transplant Rev (Orlando).* 2021;35(2):100595. doi:10.1016/j.trre.2021.100595 PubMed PMID: 33548685.
28. Phan AT, Raderer M, Sedláčková E, Cadiot G, Ph D, Wolin EM, et al. Lanreotide in Metastatic Enteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *Vol. 2.* 2014;2. doi:10.1056/NEJMoa1316158
29. Sher LS, Levi DM, Wechsler JS, Lo M, Petrovic LM, Groshen S, et al. Liver transplantation for metastatic neuroendocrine tumors: Outcomes and prognostic variables. *J Surg Oncol.* 2015;112(2):125-32. doi:10.1002/jso.23973 PubMed PMID: 26171686.
30. Moris D, Tsilimigras DI, Ntanas-Stathopoulos I, Beal EW, Felekouras E, Vernadakis S, et al. Liver transplantation in patients with liver metastases from neuroendocrine tumors: A systematic review. *Surgery (United States).* 2017;162(3):525-36. doi:10.1016/j.surg.2017.05.006 PubMed PMID: 28624178.
31. Routley D, Ramage JK, McPeake J, Tan K, Williams R. Orthotopic liver transplantation in the treatment of metastatic neuroendocrine tumors of the liver. *Liver Transplantation and Surgery.* 1995;1(2):118-121. doi:10.1002/lt.500010209 PubMed PMID: 9346552.
32. Anthuber M, Jauch KW, Briegel J, Groh J, Schildberg FW. Results of liver transplantation for gastroenteropancreatic tumor metastases. *World J Surg.* enero de 1996;20(1):73-6.
33. Frilling A, Rogiers X, Malago M, Liedke O, Kaun M, Broelsch CE. Liver transplantation in patients with liver metastases of neuroendocrine tumors. *Transplant Proc.* noviembre de 1998;30(7):3298-300. doi:10.1016/s0041-1345(98)01037-9 PubMed PMID: 9838458.
34. Pascher A, Steinmüller T, Radke C, Hosten N, Wiedenmann B, Neuhaus P, et al. Primary and secondary hepatic manifestation of neuroendocrine tumors. *Langenbecks Arch Surg.* julio de 2000;385(4):265-70. doi:10.1007/s004230000142 PubMed PMID: 10958510.
35. Ringe B, Lorf T, Döpkens K, Canelo R. Treatment of hepatic metastases from gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: role of liver transplantation. *World J Surg.* junio de 2001;25(6):697-9. doi:10.1007/s00268-001-0016-5 PubMed PMID: 11376400.
36. el Rassi ZS, Ferdinand L, Mohsine RM, Berger F, Lombard-Bohas C, Boillot O, et al. Primary and secondary liver endocrine tumors: clinical presentation, surgical approach and outcome. *Hepatogastroenterology.* 2002;49(47):1340-6. PubMed PMID: 12239939.
37. Rosenau J, Bahr MJ, von Wasielewski R, Mengel M, Schmidt HHJ, Nashan B, et al. Ki67, E-cadherin, and p53 as prognostic indicators of long-term outcome after liver transplantation for metastatic neuroendocrine tumors. *Transplantation.* febrero de 2002;73(3):386-94. doi:10.1097/00007890-200202150-00012 PubMed PMID: 11884935.
38. Florman S, Toure B, Kim L, Gondolessi G, Roayaie S, Krieger N, et al. Liver transplantation for neuroendocrine tumors. *Journal of Gastrointestinal Surgery.* 2004;8(2):208-12. doi:10.1016/j.gassur.2003.11.010 PubMed PMID: 15036197.
39. van Vilsteren FGI, Baskin-Bey ES, Nagorney DM, Sanderson SO, Kremers WK, Rosen CB, et al. Liver transplantation for gastroenteropancreatic neuroendocrine cancers: Defining selection criteria to improve survival. *Liver Transpl.* marzo de 2006;12(3):448-56. doi:10.1002/lt.20702 PubMed PMID: 16498656.
40. Olausson M, Friman S, Herlenius G, Cahlin C, Nilsson O, Jansson S, et al. Orthotopic liver or multivisceral transplantation as treatment of metastatic neuroendocrine tumors. *Liver Transpl.* marzo de 2007;13(3):327-33. doi:10.1002/lt.21056 PubMed PMID: 17318853.
41. Marin C, Robles R, Fernández JA, Bueno FS, Ramírez P, Miras M, et al. Role of liver transplantation in the management of unresectable neuroendocrine liver metastases. *Transplant Proc.* septiembre de 2007;39(7):2302-3. doi:10.1016/j.transproceed.2007.06.040 PubMed PMID: 17889171.
42. Stauffer JA, Steers JL, Bonatti H, Dougherty MK, Aranda-Michel J, Dickson RC, et al. Liver transplantation and pancreatic resection: a single-center experience and a review of the literature. *Liver Transpl.* 2009;15(12):1728-37. doi:10.1002/lt.21932 PubMed PMID: 19938125.
43. Pasqual EM, Bertozzi S, Londero AP, Bacchetti S, Lorenzin D, Pasqualucci A, et al. Long term results of hepatic resection or orthotopic liver transplantation in patients with liver metastases from gastrointestinal neuroendocrine tumors. *Oncol Lett.* noviembre de 2016;12(5):3563-70. doi:10.3892/ol.2016.5045 PubMed PMID: 27900037.
44. Lerut J, Iesari S, Vandeplas G, Fabbriozzi T, Ackenine K, Núñez MEI, et al. Secondary non-resectable liver tumors: A single-center living-donor and deceased-donor liver transplantation case series. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* octubre de 2019;18(5):412-22. doi:10.1016/j.hbpd.2019.08.005 PubMed PMID: 31521538.

45. Korda D, Doros A, Piros L, Gerlei Z, Haboub-Sandil A, Mándli T, et al. Liver Transplant for Metastatic Neuroendocrine Tumors: A Single-Center Experience in Hungary. *Transplant Proc.* mayo de 2019;51(4):1251-3. doi:10.1016/j.transproceed.2019.04.010 PubMed PMID: 31101208.
46. Ilić D, Kunac N, Borčić T, Dinjar Kujundžić P, Mišetić Dolić Z, Sobočan N, et al. Liver transplantation in patients with neuroendocrine tumors: a case series and literature review. *Croat Med J.* febrero de 2021;62(1):44-51. doi:10.3325/cmj.2021.62.44 PubMed PMID: 33660960.
47. Fernandez MF, Schelotto PB, Mendez G, Descalzi V, Gondolesi G. Liver Transplantation for Metastatic Neuroendocrine Tumors. *Experimental and Clinical Transplantation.* 2022;20(2):228 – 230. doi:10.6002/ect.2021.0345 PubMed PMID: 35037606.
48. Kuncewicz M, Jaszczyszyn IP, Karaban K, Rykowski Paweł and Krasno-
dębski M, Morawski M, Kruk E, et al. Predictors of Long-Term Outcomes After Liver Transplantation for Unresectable Metastatic Neuroendocrine Tumors. *Ann Transplant.* noviembre de 2023;28:e941212. doi:10.12659/AOT.941212 PubMed PMID: 37986542.
49. Kjaer J, Smith S, Hellman P, Stålberg P, Crona J, Welin S, et al. Overall Survival in Patients with Stage IV Pan-NET Eligible for Liver Transplantation. *World J Surg.* 2023;47(2):340 – 347. doi:10.1007/s00268-022-06736-1 PubMed PMID: 36175647.
50. Sampaio RL, Coelho GR, Quidute ARP, da Rocha Filho DR, Soares CEL, Garcia JHP. Liver transplant for metastatic neuroendocrine tumors: a single-center report. *Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva.* 2023;36. doi:10.1590/0102-672020230032e1750 PubMed PMID: 37466569.