

EFFECTOS DE LA QUIMIOTERAPIA EN PARENQUIMA HEPATICO EN PRUEBAS DE IMAGEN CT Y RM

Tipo: Presentación Electrónica Educativa

Autores: Ana Rosa Gil Martín, Ricardo Ituarte Uriarte, Jennifer Barredo Parra, Rakel Álvarez Francisco, Silvia Ibáñez Alonso

Objetivos Docentes

La quimioterapia es una de las modalidades terapéuticas más empleadas en el tratamiento de cáncer. En la actualidad existen una gran diversidad de fármacos antineoplásicos, que requieren un manejo sofisticado debido a sus efectos secundarios. El radiólogo debe conocer y diagnosticar los efectos secundarios asociados a la quimioterapia para poder diferenciarlos de la progresión de la enfermedad oncológica y en segundo lugar conseguir un tratamiento precoz de los mismos.

El objetivo de este póster es realizar una revisión de los cambios morfológicos más frecuentes en el parénquima hepático en CT y RM tras el tratamiento quimioterápico en pacientes oncológicos, para que el radiólogo pueda detectarlos y por tanto puedan ser tratados a tiempo.

Revisión del tema

La quimioterapia del cáncer ha evolucionado y los nuevos medicamentos que se dirigen a la biología celular tiene un patrón diferente de toxicidad en el hígado (TABLA 1 = figura 19) que puede diferir de los agentes citotóxicos más tradicionales. Muchas de las toxicidades de las terapias dirigidas no son acumulativas o dosis-dependientes, algunas incluso pasan inadvertidas desde el punto de vista clínico, poniéndose de manifiesto inicialmente en las pruebas de imagen. Es imperativo que los radiólogos seamos conscientes de los cambios radiológicos en el hígado durante y/o tras la quimioterapia, ya que este es el órgano responsable de la metabolización de la mayoría de los fármacos, para que podamos proporcionar un diagnóstico diferencial completo y por lo tanto jugamos un papel importante en la atención al paciente. Así que cuando se monitoriza a un paciente con tratamiento oncológico, no solo debemos valorar el grado de respuesta tumoral, sino también prestar atención a los posibles efectos de la quimioterapia sobre el tejido sano. Los efectos tóxicos en el parénquima hepático se pueden clasificar según su mecanismo en:

- Daño hepatocelular: Esteatosis hepática (hallazgo radiológico más frecuente), esteatohepatitis no alcohólica, necrosis, fibrosis y pseudocirrosis.
- Daño microvascular: Colangitis esclerosante, síndrome sinusoidal obstructivo, enfermedad oclusiva hepática, peliosis y hiperplasia nodular regenerativa.

A nivel hepatocelular la esteatosis hepática es el efecto secundario más frecuente, producido por el acumulo de grasa intracelular en los hepatocitos. Aparece hasta casi en el 50% de los pacientes sometidos a quimioterapia, siendo especialmente habitual en los que reciben tratamiento con tamoxifeno, 5-fluorouracilo, irinotecan, oxaliplatino, cisplatino y corticoides. En cuanto a la semiología radiológica de la esteatosis, en el CT se visualiza como un hígado de baja atenuación (menor que el bazo) (figura 1, 2 y 3), si CT se realiza sin contraste e parénquima hepático muestra una densidad < 40 UH (figura 4), y en RM se objetiva una caída de señal en la secuencias T1 en fase-fuera (figura 5). La esteatosis puede progresar a esteatohepatitis, hallazgo descrito en la neoadyuvancia con Irinotecan para tratamiento previo a resección de metástasis hepáticas de la neoplasia de colon, que se caracteriza desde punto de vista histopatológico por una evidencia adicional de inflamación y fibrosis, no siendo posible diferenciar ambas entidades sólo con pruebas de imagen.

La etapa avanzada de la lesión hepatocelular rara vez progresa a cirrosis o pseudocirrosis. Pseudocirrosis (figura 6) se caracteriza por una marcada distorsión de la arquitectura de parénquima con fibrosis densa que típicamente se ha asociado al cáncer de mama metastásico, linfoma después de quimioterapia prolongada y a la quimioterapia para el cáncer de páncreas (Gemcitabina y oxaliplatino). Este cambio morfológico se debe a las metástasis hepáticas tratadas con quimioterapia y al efecto tóxico del fármaco sobre los hepatocitos. El paciente puede estar asintomático y solo detectarse esta entidad analíticamente. Los hallazgos radiológicos de la pseudocirrosis son idénticos a los de la cirrosis con un hígado de contornos lobulados, hipertrofia del caudado y LHI, atrofia de LHD asociando o no signos de hipertensión portal. La diferencia entre cirrosis y pseudocirrosis radica en el estudio histológico, en el que de forma característica se visualizan puentes de fibrosis en la cirrosis. La comparación con estudios previos puede ayudar al diagnóstico de esta entidad.

El daño microvascular inducido por la quimioterapia puede progresar a una arteritis isquémica, que condiciona lesión en el endotelio biliar con posterior desarrollo de cambios escleróticos que a su vez causan estenosis focales de los conductos biliares, es decir una colangitis esclerosante. La colangitis esclerosante (figura 7 y 8) asociada a la quimioterapia es similar a la colangitis esclerosante primaria, con afectación predominante de los conductos perihiliares. El fármaco que más se ha relacionado con este efecto secundario es 5-fluorodeoxuridina utilizado en el tratamiento de las metástasis de carcinoma gastrointestinal. El paciente suele presentar ictericia y datos de colestasis en la analítica. En CT y Colangio-RM se visualizan estenosis intrahepáticas cortas alternan con segmentos de calibre normal o levemente dilatados. Según avanza el proceso de fibrosis las estenosis aumentan y los ductos periféricos se obliteran adquiriendo aspecto de árbol podado.

Otras consecuencias a largo plazo de lesión microvascular son la enfermedad veno-oclusiva hepática o bien síndrome obstructivo sinusoidal peliosis hepática y la hiperplasia nodular regenerativa. La enfermedad veno-oclusiva hepática (figura 10, 11 y 12), también conocida como la forma radicular del Budd-Chiari o síndrome de Stuart-Bras, esta provocada por una lesión tóxica de los sinusoides hepáticos que conduce a la obstrucción de las vénulas hepáticas. Aunque es una enfermedad rara, se ha descrito sobre todo en pacientes sometidos a trasplante de médula ósea o quimioterápicos como el oxaliplatino o bevacizumab y su importancia radica en que puede llegar a ser la complicación hepática conocida más grave de estos fármacos. En las fases iniciales puede presentarse de forma asintomática, a menudo sir

alteraciones de la función hepática y con escasa traducción en las pruebas de imagen. Cuando el cuadro clínico evoluciona tras semanas de tratamiento, se caracteriza por hepatomegalia dolorosa, ictericia y retención de líquidos con aumento de peso, edemas y ascitis. El pronóstico es desalentador en los casos graves, con una alta tasa de mortalidad debido a un fallo multiorgánico. Los estadios avanzados de la enfermedad pueden presentarse en TC y RM como un patrón de realce heterogéneo en mosaico del parénquima hepático hepatomegalia, ascitis y edema periportal.

Otras entidades descritas son como consecuencia del daño microvascular son hiperplasia nodular regenerativa y la peliosis hepática. La hiperplasia nodular regenerativa (figura 12, 13 y 14) es debida al aumento de la resistencia al flujo en el sinusoides hepáticos (HTP) por obstrucción de las ramas portales intrahepáticas, asociada entre otras cosas al uso de los quimioterápicos tales como 5-fluorouracilo, oxaliplatino, citosina arabinoside, daunorubicina, busulfan y azatioprina. Desde el punto de vista anatómo-patológico trata de dos tipos de nódulos: nódulos monoacinares que oscilan entre 1 y 3 mm de diámetro, diseminados en forma difusa y sin representación en las pruebas de imagen o bien nódulos multiacinares que miden entre 5 mm y 4 cm de diámetro, generalmente múltiples y que se manifiestan como lesiones pseudotumorales en las pruebas de imagen. La mayoría de los pacientes estarán asintomáticos en el momento del diagnóstico. En CT sin contraste se visualizan como nódulos iso o a veces hiperdensos y tras contraste suelen visualizarse como lesiones hiperdensas en fase arterial que se homogenizan con el parénquima o permanecen hiperdensas en fase portal sin lavado. En RM se observan como nódulos que pueden ser hipo, hiper o isointensos en T1, hipointensos en T2, hipercaptantes en fase arterial e isointensos con el resto de parénquima en fase portal y retardadas.

La peliosis (figura 15, 16 y 17) se trata de una entidad benigna causada por dilatación de los sinusoides y múltiples cavidades quísticas rellenas de sangre. La peliosis se encuentra frecuentemente asociada a enfermedades crónicas como la tuberculosis, trasplantes renales, enfermedades hematológicas, VIH y en pacientes en tratamiento prolongado con esteroides y quimioterápicos como azatioprina, 6-tioguanina, 6-mercaptopurina, metotrexato, thorotrast, andrógenos y anticonceptivos. La regresión de la enfermedad es posible una vez finalizado el agente causante o después de recibir tratamiento antibiótico adecuado. En TC sin contraste suelen identificarse como lesiones hipodensas mientras que en la RM suelen ser hipointensas en T1 e hiperintensas en T2, tras la administración de contraste, aparecen lesiones nodulares de morfología redondeada inicialmente hiperdensas e hiperintensas y en la fase venosa se muestran isodensas e isointensas respectivamente con un lavado de contraste tardío.

Imágenes en esta sección:



EFFECTOS DE LA
QUIMIOTERAPIA SOBRE EL
PARENQUIMA HEPATICO EN
PRUEBAS DE IMAGEN CT Y RM



Fig. 1: EFECTOS DE LA QUIMIOTERAPIA SOBRE EL PARENQUIMA HEPATICO EN PRUEBAS DE IMAGEN CT Y RM

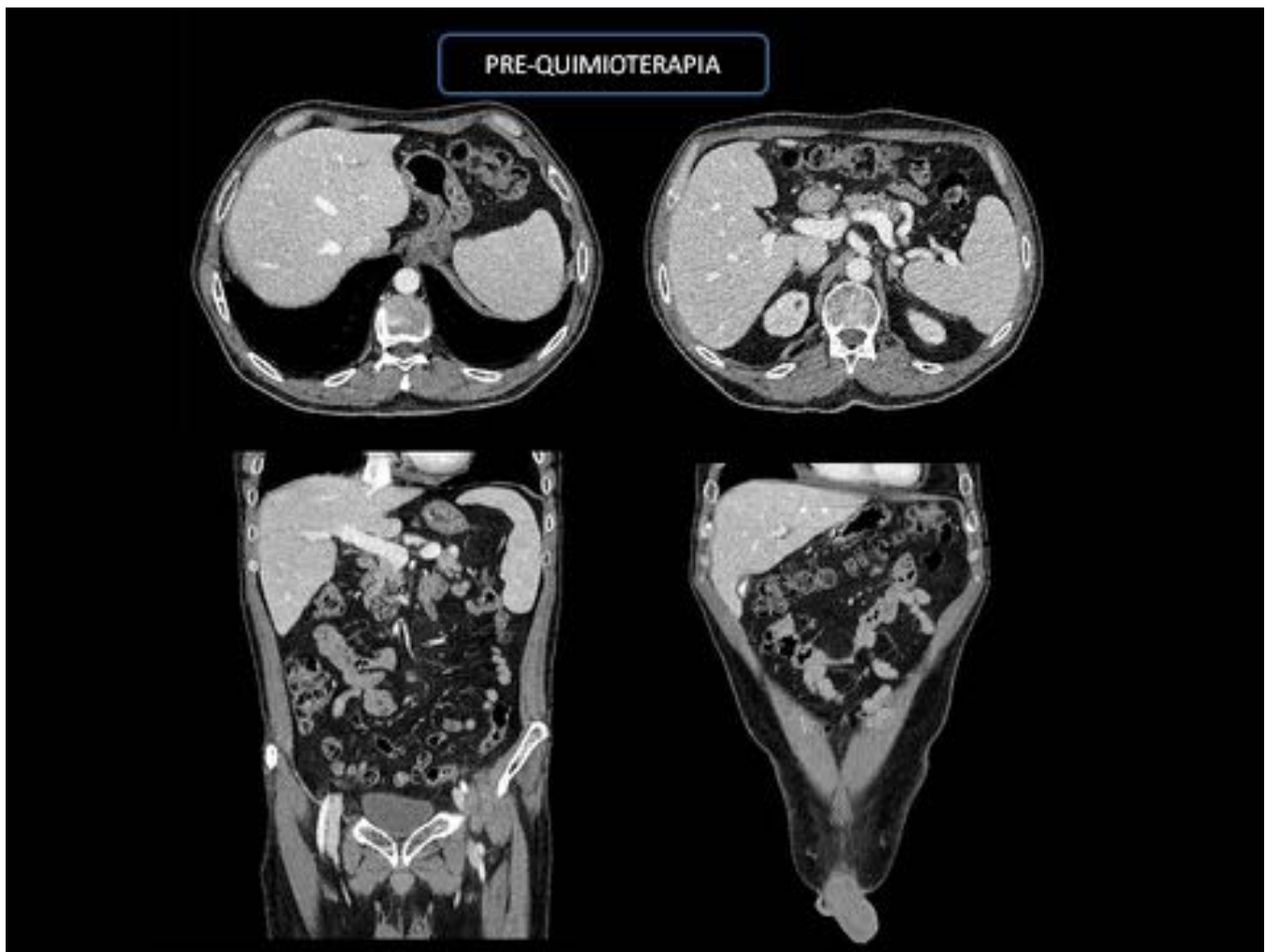


Fig. 2: FIGURA 1. CORTES AXIALES Y RECONSTRUCCION CORONAL DE CT ABDOMINAL PRE-QUIMIOTERAPIA EN PACIENTE CON NEOPLASIA DE RECTO ESTADIO T4a POR AFECTACION DE REFLEXION PERITONEAL, SIN LOES HEPATICAS SOSPECHOSAS.

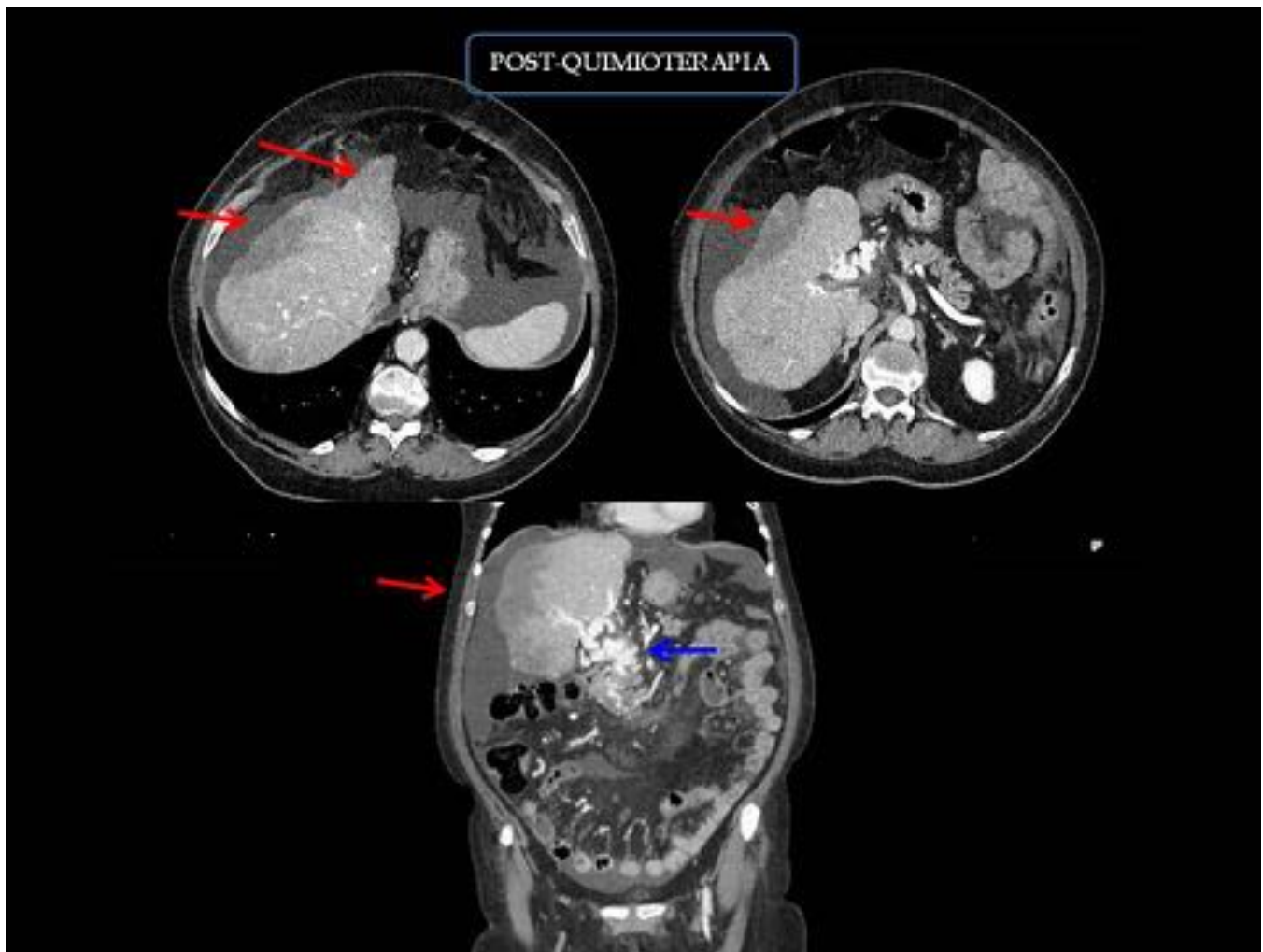


Fig. 3: FIGURA 2. CORTES AXIALES Y RECONSTRUCCION CORONAL DE CT ABDOMINAL DONDE SE EVIDENCIAN AREAS HIPODENSAS (FLECHAS ROJAS) DE MORFOLOGIA IRREGULAR DE DISTRIBUCION SUBCAPSULAR EN RELACION CON AREAS DE ESTEATOSIS HEPATICA GEOGRAFICA. TROMBOSIS CRONICA DE LA VENA PORTA CON CAVERNOMATOSIS PORTAL (FLECHA AZUL)

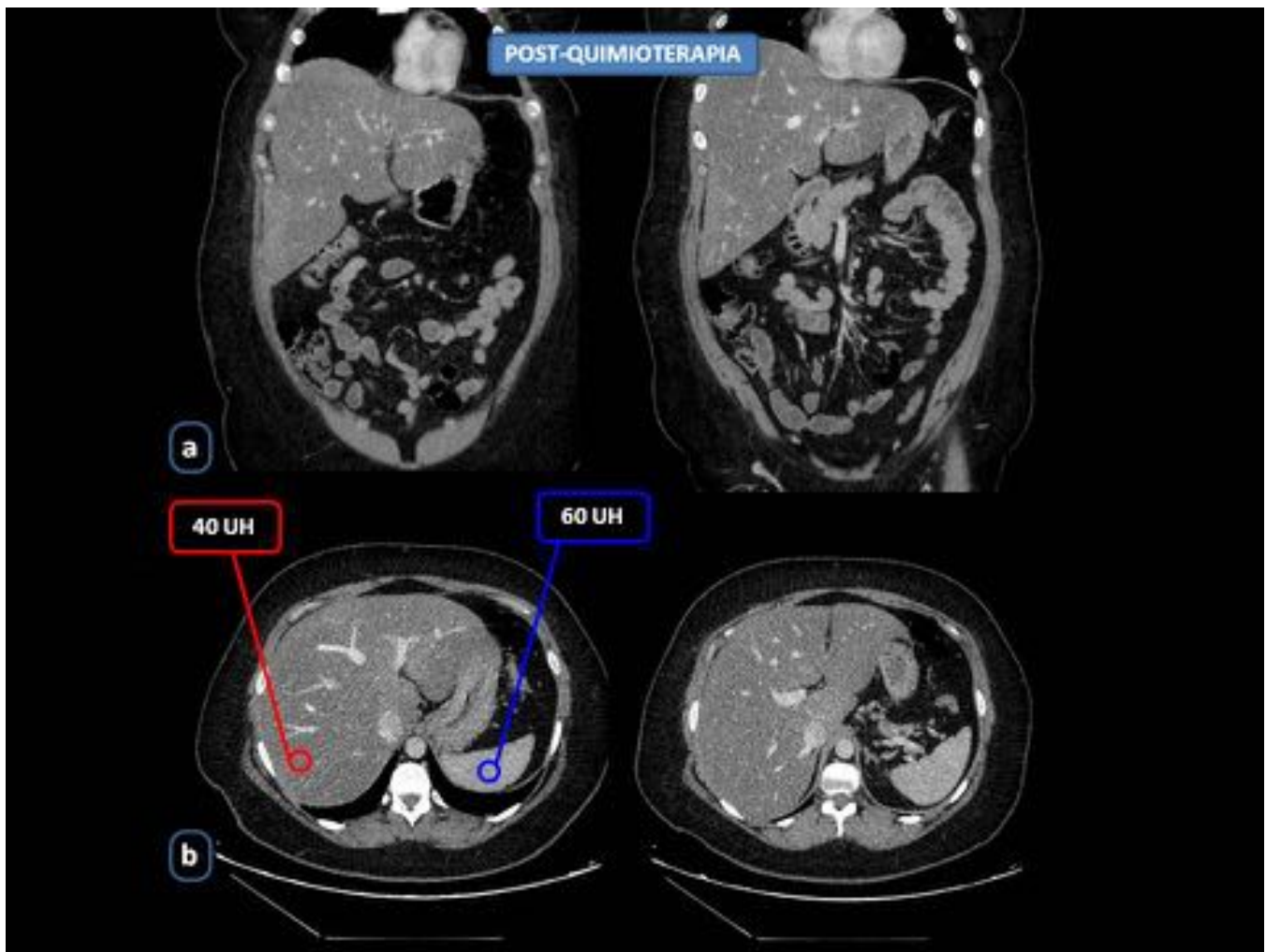


Fig. 4: FIGURA 3. RECONSTRUCCIONES CORONALES (a) y CORTES AXIALES (b) DE CT ABDOMINAL DONDE SE EVIDENCIA MARCADA HIPODENSIDAD DIFUSA DEL PARENQUIMA HEPATICO (40 UH) EN COMPARACION CON EL BAZO (60UH). HALLAZGOS QUE SUGESTIVOS DE ESTEATOSIS HEPATICA DIFUSA EN PACIENTE CON TRATAMIENTO QUIMIOTERAPICO POR NEOPLASIA DE MAMA.

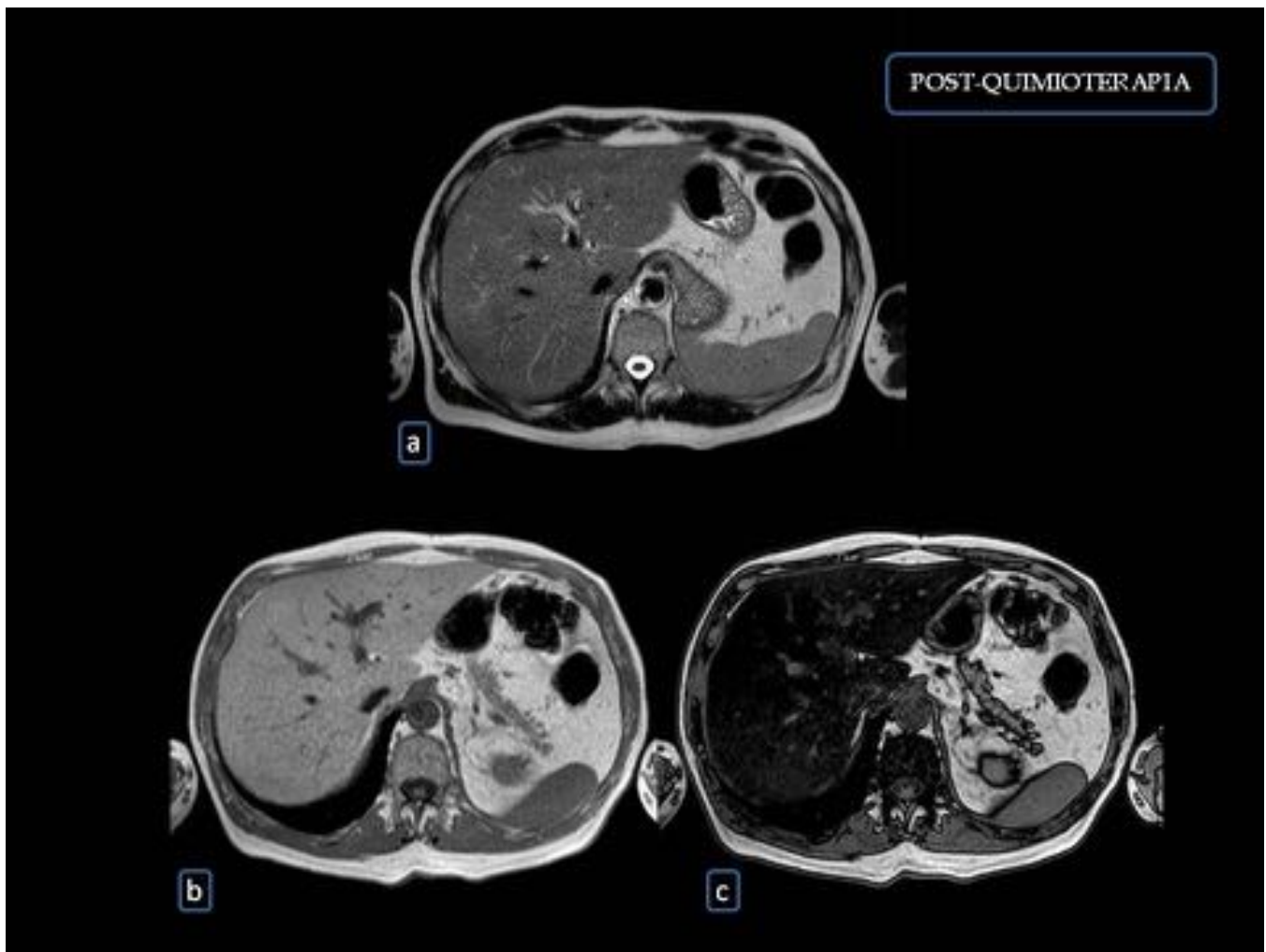


Fig. 5: FIGURA 4. SECUENCIAS AXIALES T2 (a), T1 EN FASE Y FUERA DE FASE (b y c) DONDE SE VISUALIZA UNA MARCADA CAIDA DE SEÑAL DIFUSA DEL PARENQUIMA HEPATICO CONFIRMANDOSE LA ESTEATOSIS HEPATICA DIFUSA EN PACIENTE CON TRATAMIENTO QUIMIOTERAPICO POR NEOPLASIA DE MAMA.

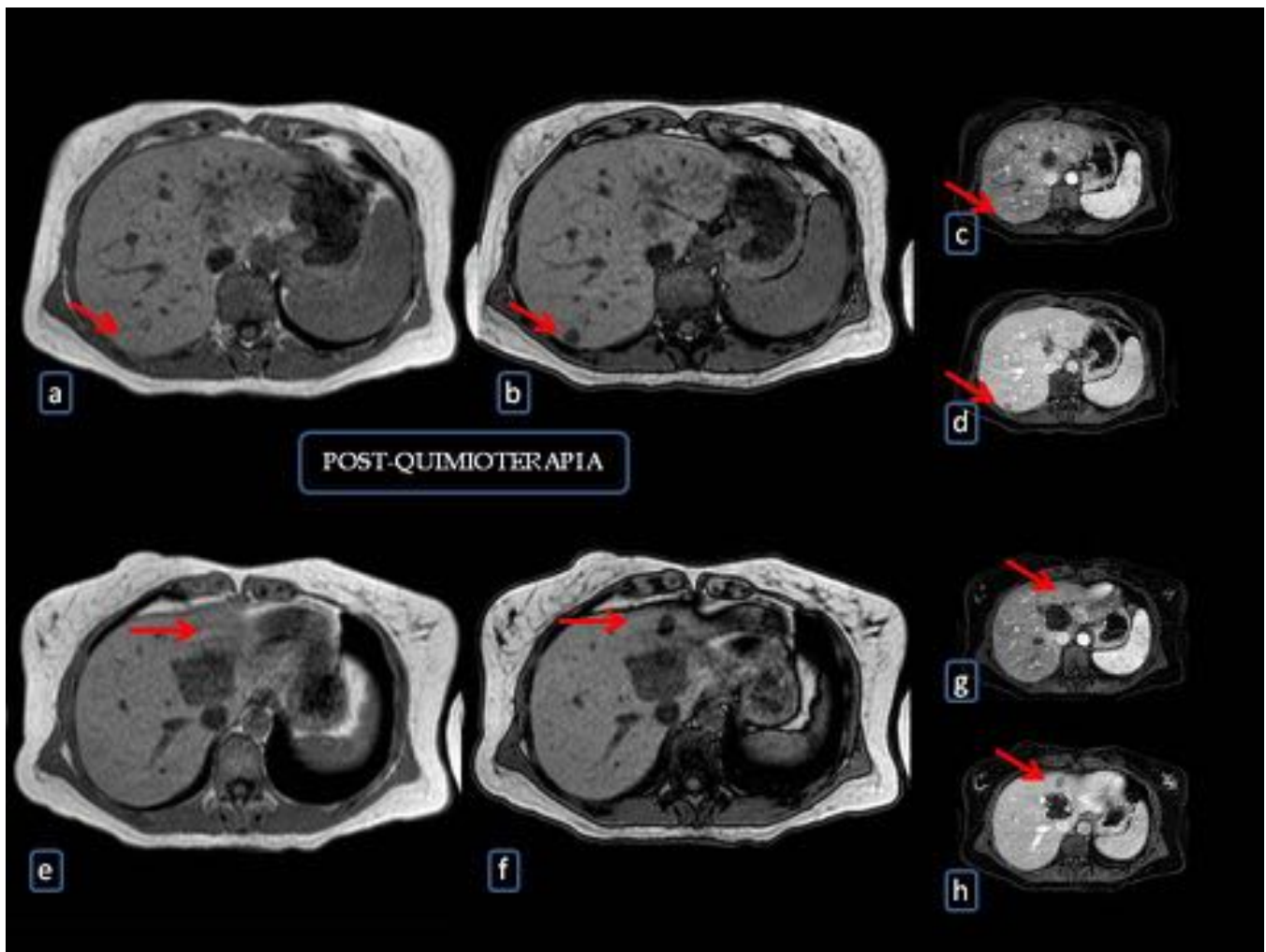


Fig. 6: FIGURA 5: (a, b, e y f) SECUENCIA AXIAL T1 EN FASE Y FUERA DE FASE DONDE SE EVIDENCIAN FOCOS NODULARES CON CAIDA DE SEÑAL EN T1 FUERA DE FASE. (c, d, g y h) SECUENCIA AXIAL T1 FAT-SAT TRAS GADOLINIO IV EN FASE ARTERIAL (c y g) Y FASE PORTAL(d y h) LAS LOES HEPATICAS MUESTRAN ESTRUCTURAS VASCULARES A SU TRAVES EN FASE ARTERIAL PERMANECIENDO HIPOINTENSAS RESPECTO AL PARENQUIMA EN FASE PORTAL. HALLAZGOS SUGESTIVOS DE ESTEATOSIS NODULAR MULTIFOCAL.

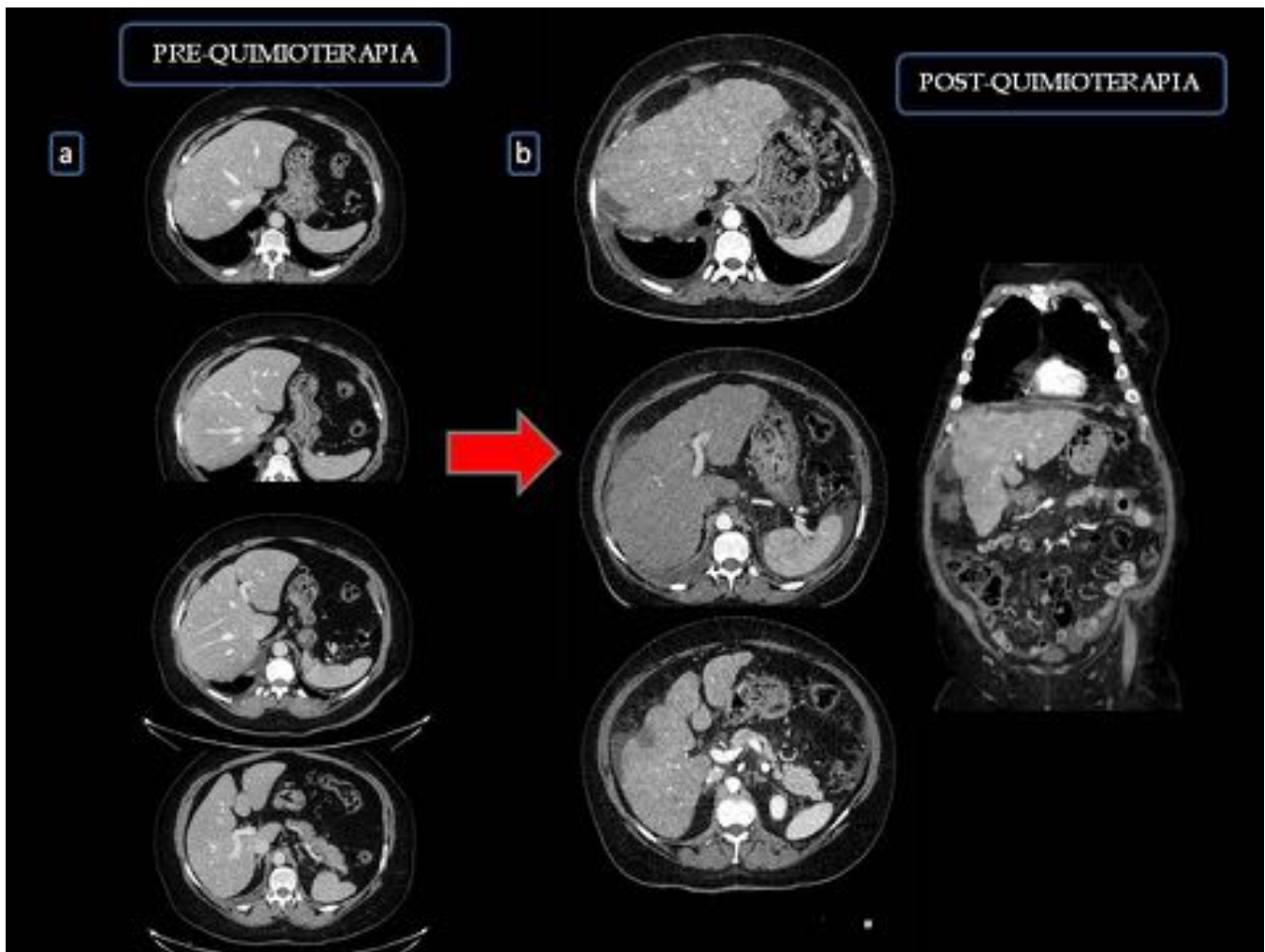


Fig. 7: FIGURA 6. (a) CORTES AXIALES DE CT ABDOMINAL CON PARENQUIMA HEPATICO DE MORFOLOGIA NORMAL.(b) CORTES AXIALES Y CORONALES DE CT ABDOMINAL TRAS QUIMIOTERAPIA CON HIGADO DE CONTORNOS LOBULADOS CON HIPERTROFIA DEL LHI Y CAUDADO Y ATROFIA DEL LHD CON LIQUIDO LIBRE INTRAPERITONEAL. HALLAZGOS SUGESTIVOS DE PSEUDOCIRROSIS HEPATICA

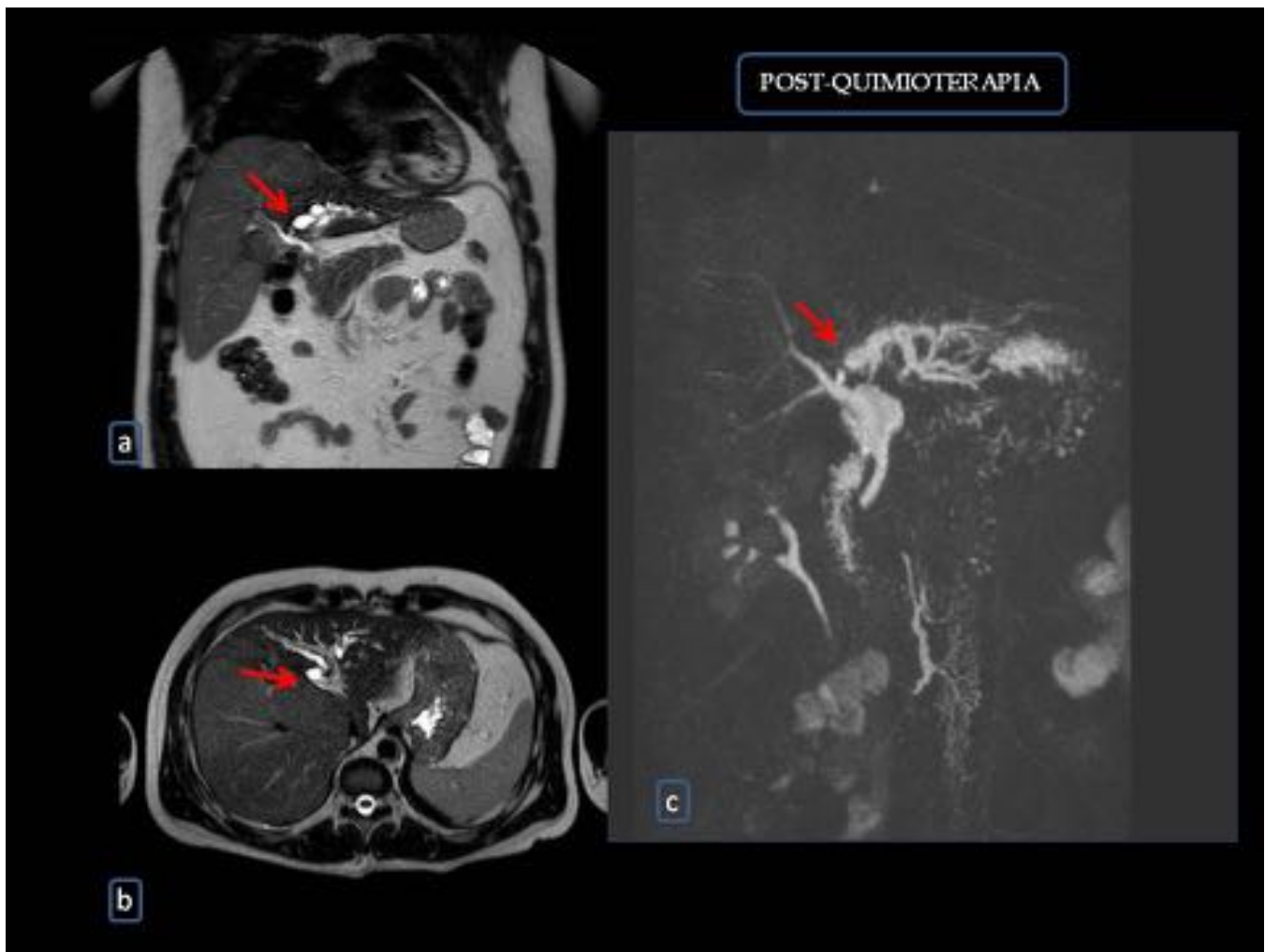


Fig. 8: FIGURA 7. (a y b). SECUENCIA CORONAL Y AXIAL T2 DONDE SE EVIDENCIA DILATACION ARROSARIADA DE VIA BILIAR INTRAHEPATICA IZQUIERDA EN PACIENTE CON TRATAMIENTO IV CON FLOXURIDINA. (c) SECUENCIA COLANGIOGRAFICA SINGLE-SHOT CONFIRMA LA DILATACION ARROSARIADA DE LA VIA BILIAR INTRAHEPATICA IZQUIERDA (FLECHA ROJA). HALLAZGOS SUGESTIVOS DE COLANGITIS ESCLEROSANTE

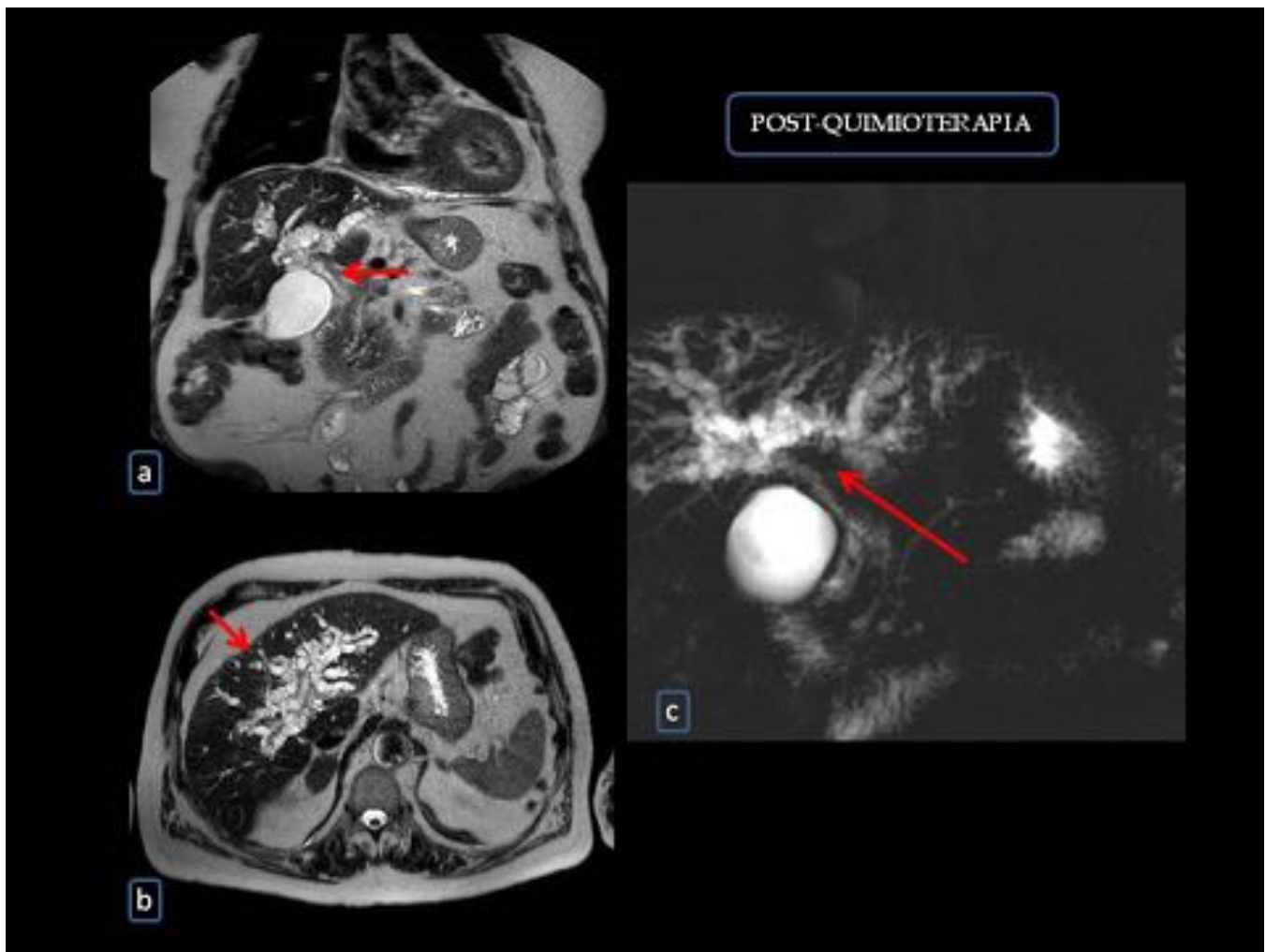


Fig. 9: FIGURA 8: (a y b). SECUENCIA CORONAL Y AXIAL T2 DONDE SE EVIDENCIA MARCADA DILATACION ARROSARIADA DE VIA BILIAR INTRAHEPATICA EN PACIENTE CON TRATAMIENTO IV CON FLOXURIDINA. (c) SECUENCIA COLANGIOGRAFICA SINGLE-SHOT CONFIRMA LA DILATACION ARROSARIADA DE LA VIA BILIAR INTRAHEPATICA (FLECHA ROJA) HALLAZGOS SUGESTIVOS DE COLANGITIS ESCLEROSANTE.

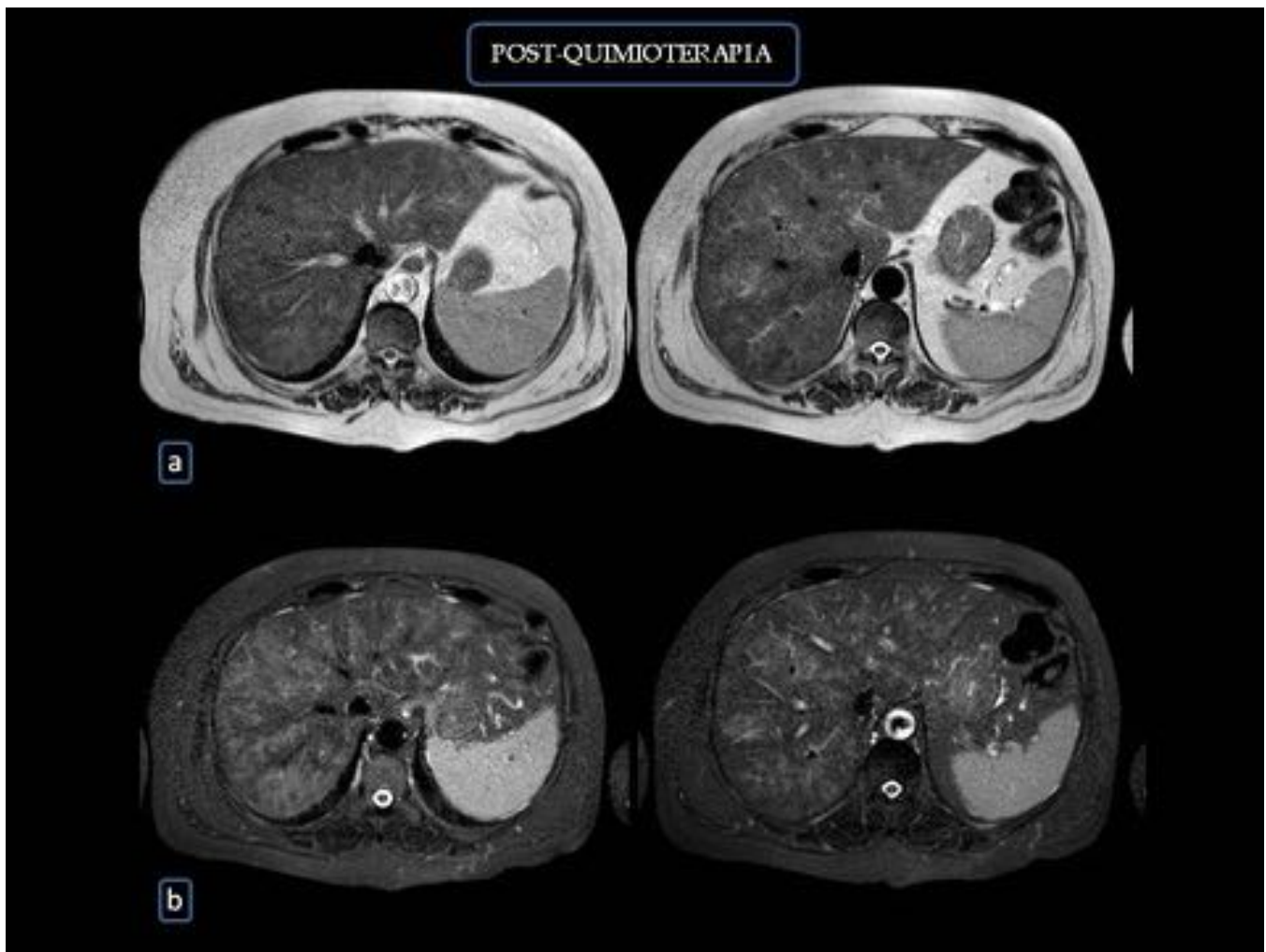


Fig. 10: FIGURA 9. SECUENCIA AXIAL T2 (a) Y STIR (b) DONDE SE EVIDENCIA ALTERACION DE SEÑAL DIFUSA DEL PARENQUIMA HEPATICO CON AREAS DE HIPERSEÑAL DE PREDOMINIO CENTRAL EN PACIENTE CON TRATAMIENTO QUIMIOTERAPICO POR NEOPLASIA DE COLON. HALLAZGOS EN RELACION CON SINDROME SINUSOIDAL OBSTRUCTIVO.

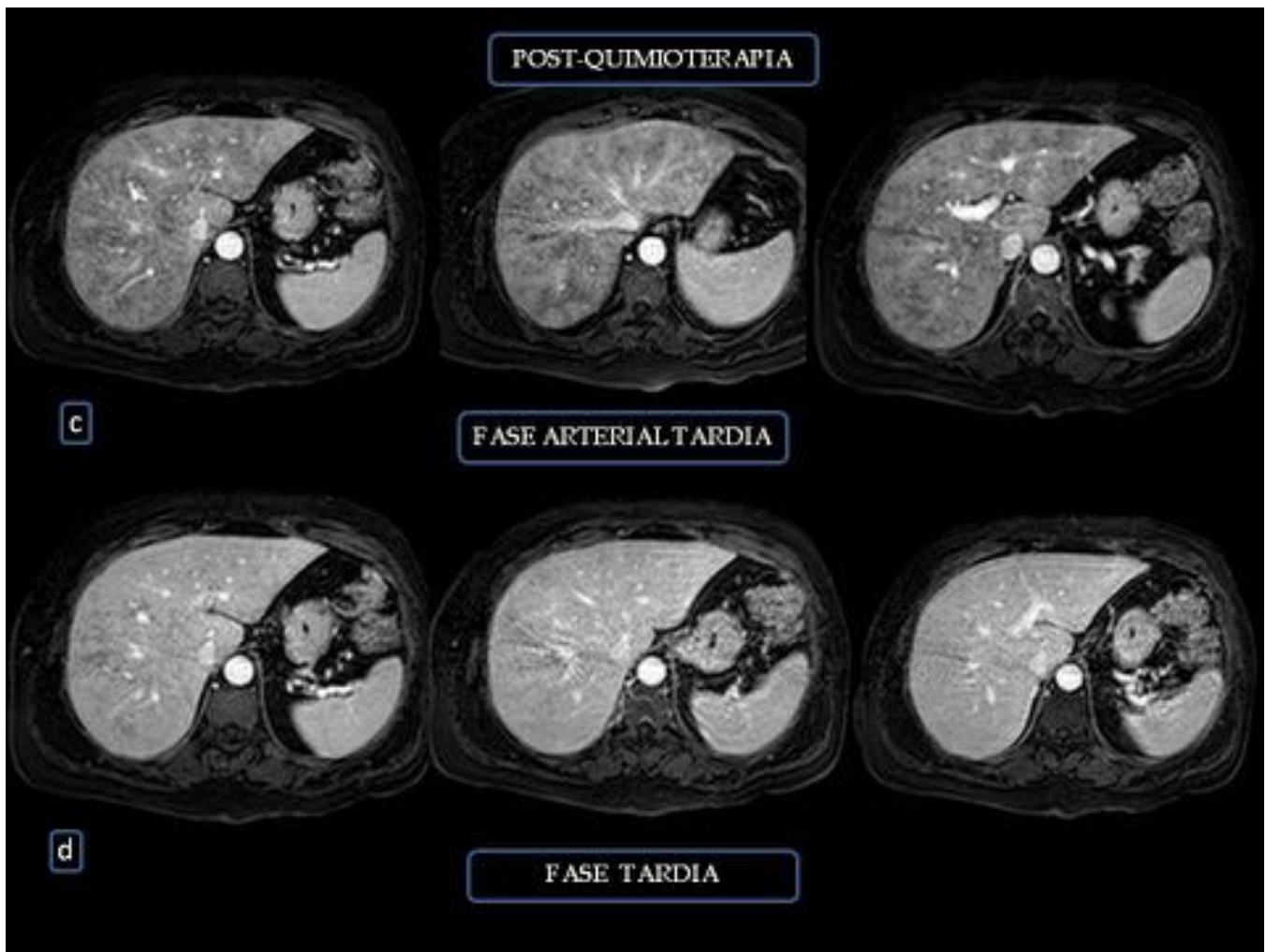


Fig. 11: FIGURA 10. SECUENCIA AXIAL T1 FAT-SAT CON GADOLINIO IV EN FASE ARTERIAL TARDIA (c) Y PORTAL (d) DONDE SE EVIDENCIA ALTERACION DEL REALCE DEL PARENQUIMA HEPATICO CON AREAS DE HIPERCAPTACION DE PREDOMINIO CENTRAL EN PACIENTE CON TRATAMIENTO QUIMIOTERAPICO POR NEOPLASIA DE COLON. HALLAZGOS EN RELACION CON SINDROME SINUSOIDAL OBSTRUCTIVO.

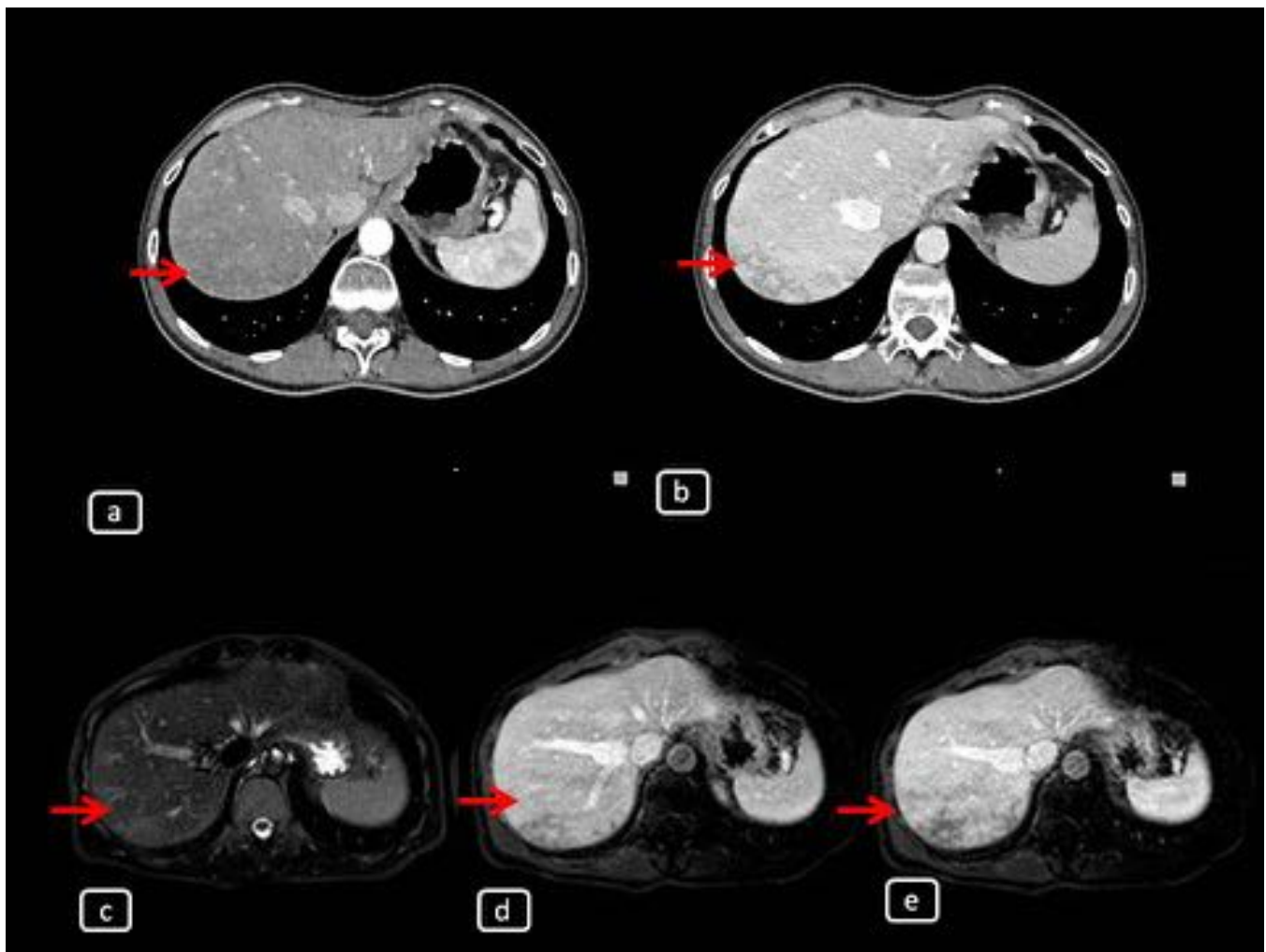


Fig. 12: FIGURA 11. (a y b): CORTES AXIALES DE CT ABDOMINAL DONDE SE EVIDENCIAN AREAS DE ALTERACION DEL REALCE DEL PARENQUIMA (FLECHA ROJA) CON FOCOS DE HIPOCAPTACION SUBCAPSULAR EN SEGMENTOS VII Y VIII. (c); SECUENCIA AXIAL STIR CON AREAS DE HIPERSEÑAL SUBCAPSULARES EN SEGMENTOS VII Y VIII. (d y e); SECUENCIA AXIAL T1 FAT-SAT POSTGADOLINIO CON FOCOS DE HIPOCAPTACION SUBCAPSULARES EN SEGMENTOS VII Y VIII EN PACIENTE CON TRATAMIENTO QUIMIOTERAPICO SUGESTIVO DE SINDROME SINUSOIDAL OBSTRUCTIVO.

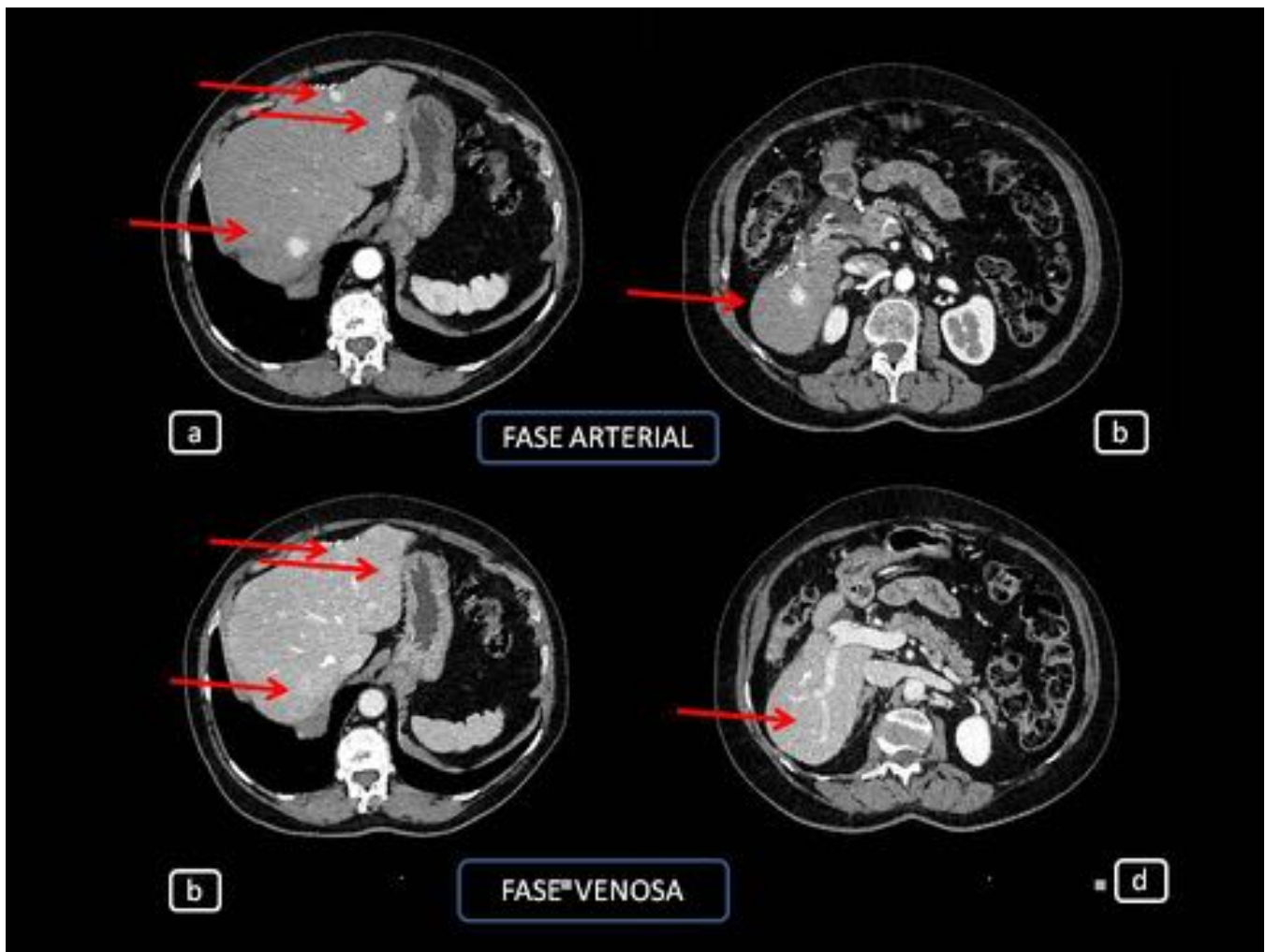


Fig. 13: FIGURA 12. CORTES AXIALES DE CT ABDOMINAL EN FASE ARTERIAL (a) Y PORTAL(b) DONDE SE VISUALIZAN VARIAS LESIONES SOLIDAS (FLECHAS ROJAS) TANTO EN LHI COMO EN LHD HIPERDENSAS EN FASE ARTERIAL E ISODENSAS EN FASE PORTAL DE NUEVA APARICION EN PACIENTE CON TRATAMIENTO QUIMIOTERAPICO CON 5-FLUORACILO.

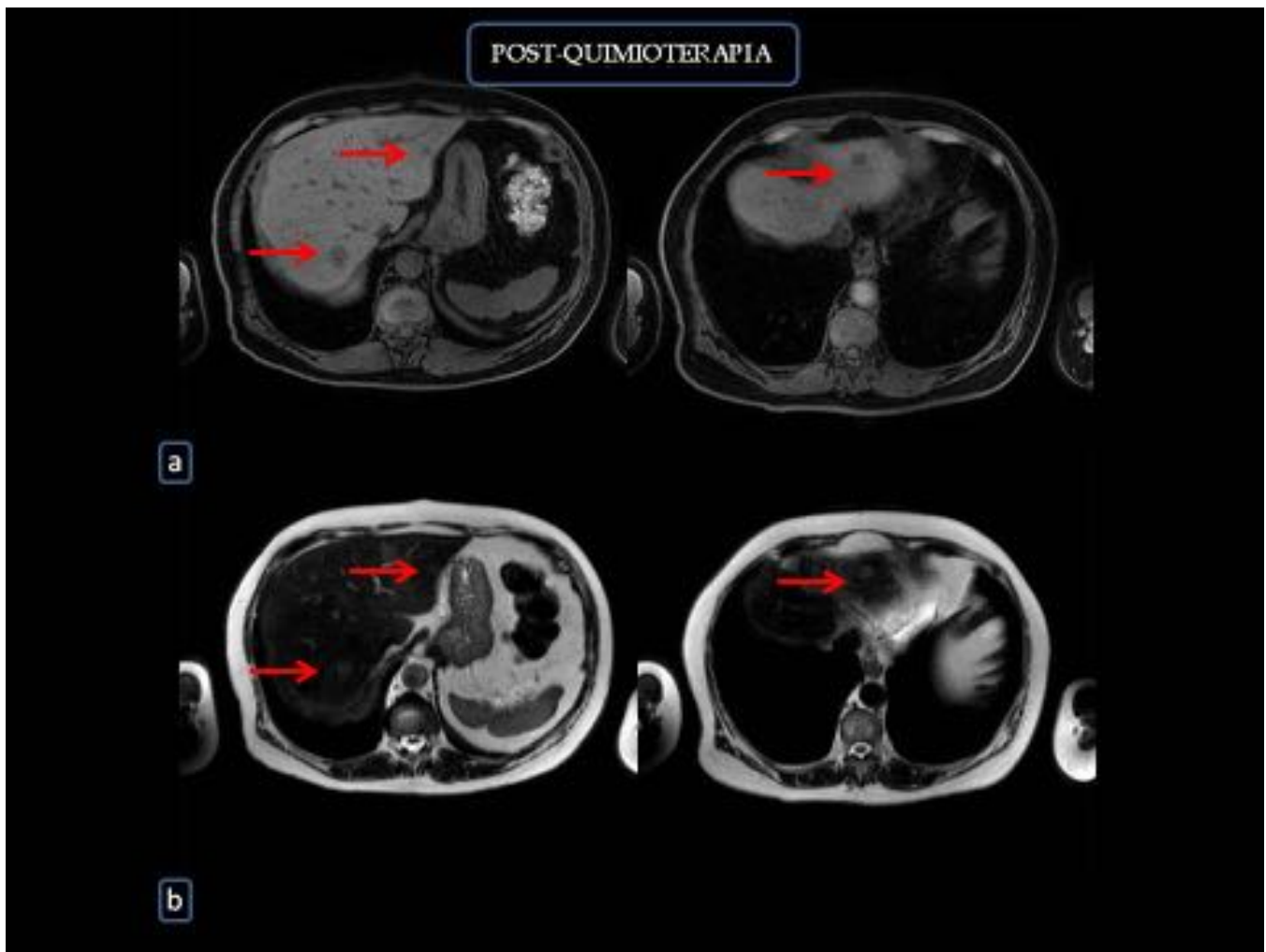


Fig. 14: FIGURA 13. (a) SECUENCIA AXIAL T1 FAT-SAT Y (b) AXIAL T2 DONDE SE VISUALIZAN VARIAS LOES HEAPTICAS HIPOINTENSAS EN T1 E HIPERINTENSAS EN T2 (NO SEÑAL LIQUIDO) DE NUEVA APARECIIN EN PACIENTE EN TRATAMIENTO CON 5-FLUORACILO

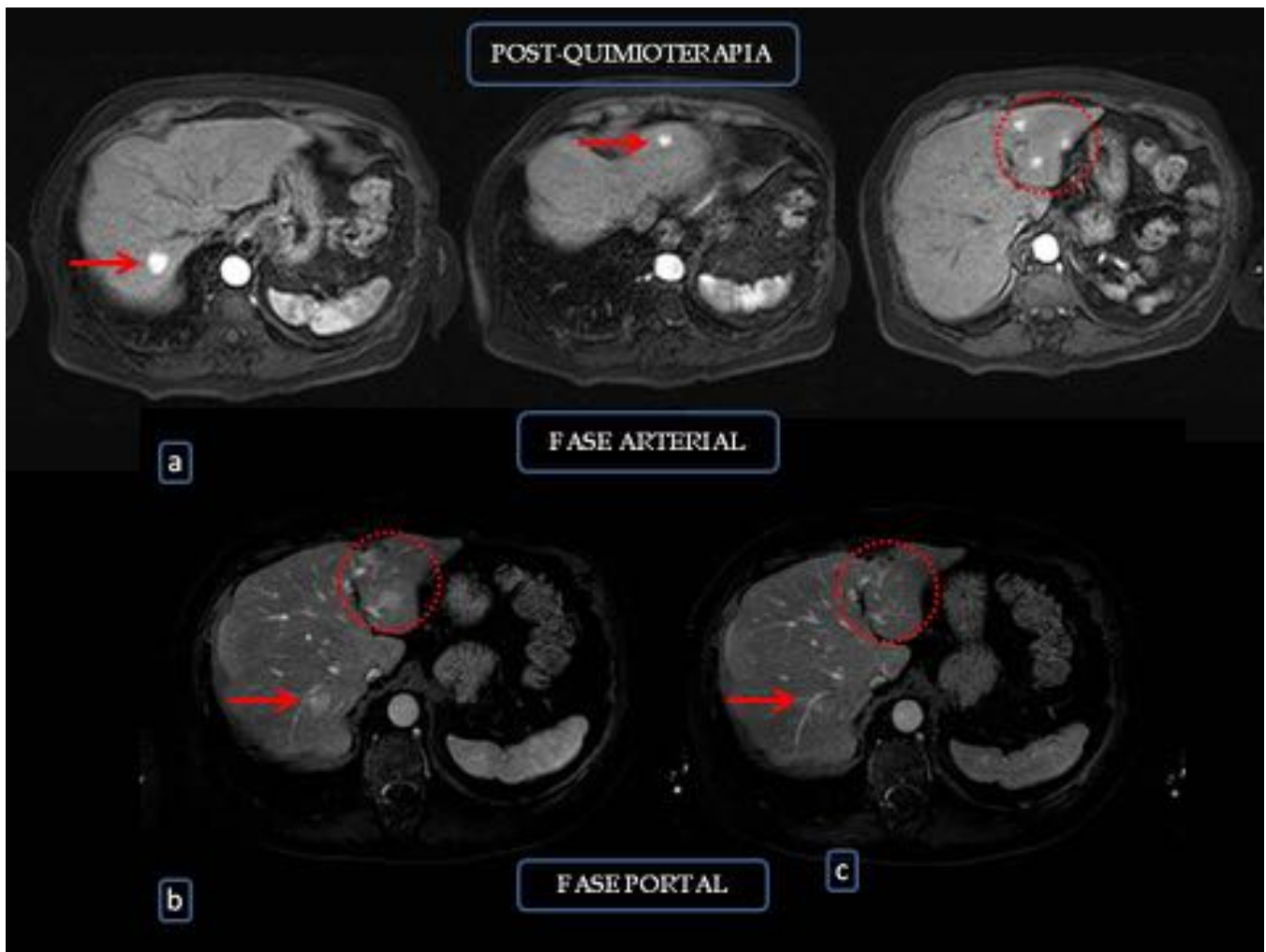


Fig. 15: FIGURA 14. ESTUDIO DINAMICO CON SECUENCIAS AXIAL T1 FAT-SAT EN FASE ARTERIAL (a), PORTAL (b) Y TARDIA(c) VISUALIZANDOSE LESIONES HIPERINTENSAS EN FASE ARTERIAL QUE SE HOMOGENIZAN CON PARENQUIMA HEPATICO EN FASE TARDIA QUE SUGERIAN LESION HIPERVASCULAR BENIGNA PLANTEANDO DIAGNOSTICO ENTRE HIPERPLASIA NODULAR FOCAL E HIPERPLASIA NODULAR REGENERATIVA, CONFIRMANDOSE ESTA ULTIMA EN AP

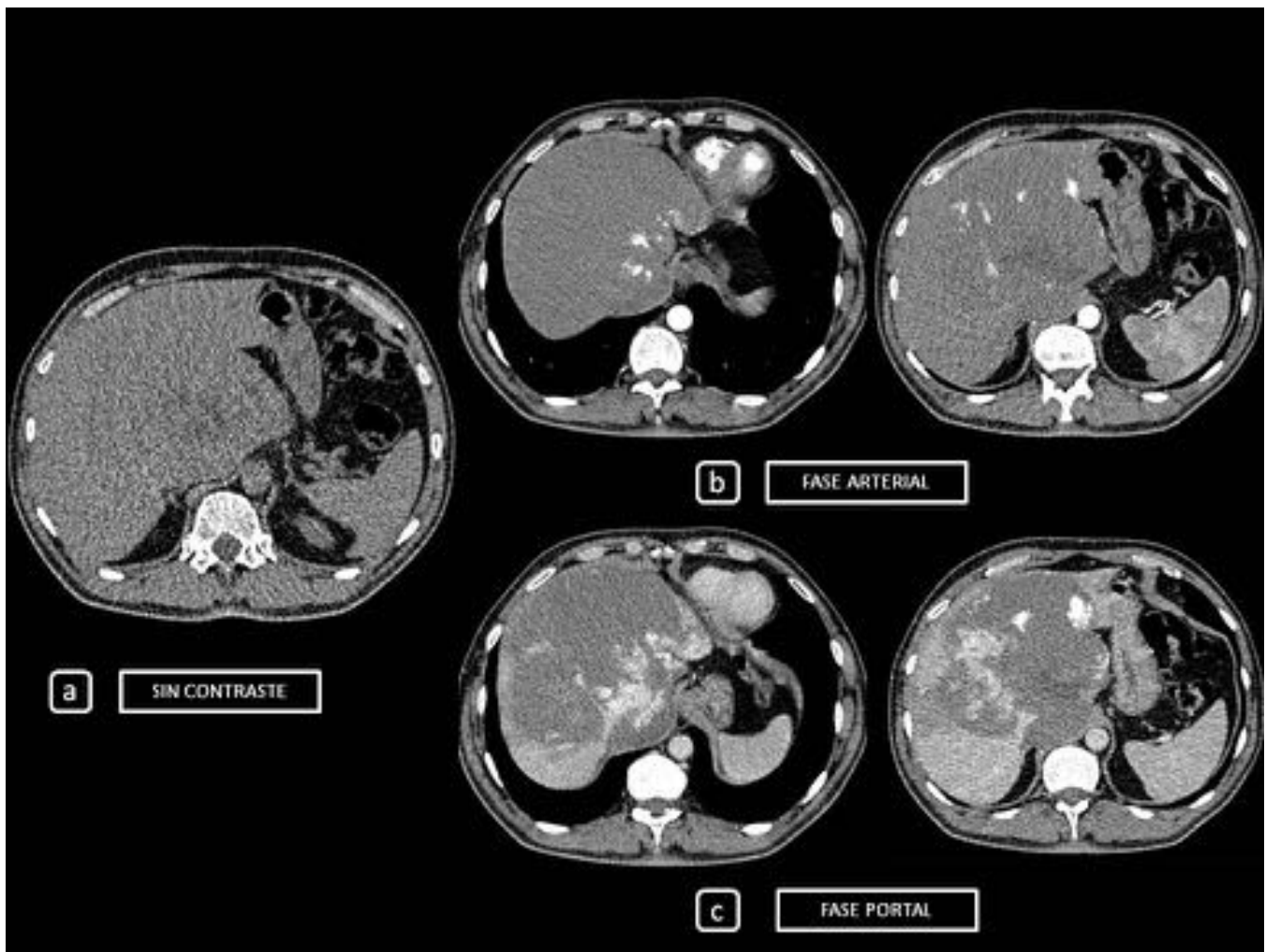


Fig. 16: FIGURA 15. (a). CORTES AXIAL DE CT ABDOMINAL SIN CONTRASTE DONDE SE INTUYE GRAN MASA HEPATICA AFECTANDO PRINCIPALMENTE A LHI SIN CALCIFICACIONES. (b y c). CORTES AXIALES CON CONTRASTE IV EN FASE ARTERIAL Y PORTAL EN EL QUE SE VISUALIZA UN REALCE PROGRESIVO CENTRIFUGO DE LA LESION LOCALIZADA EN LHI

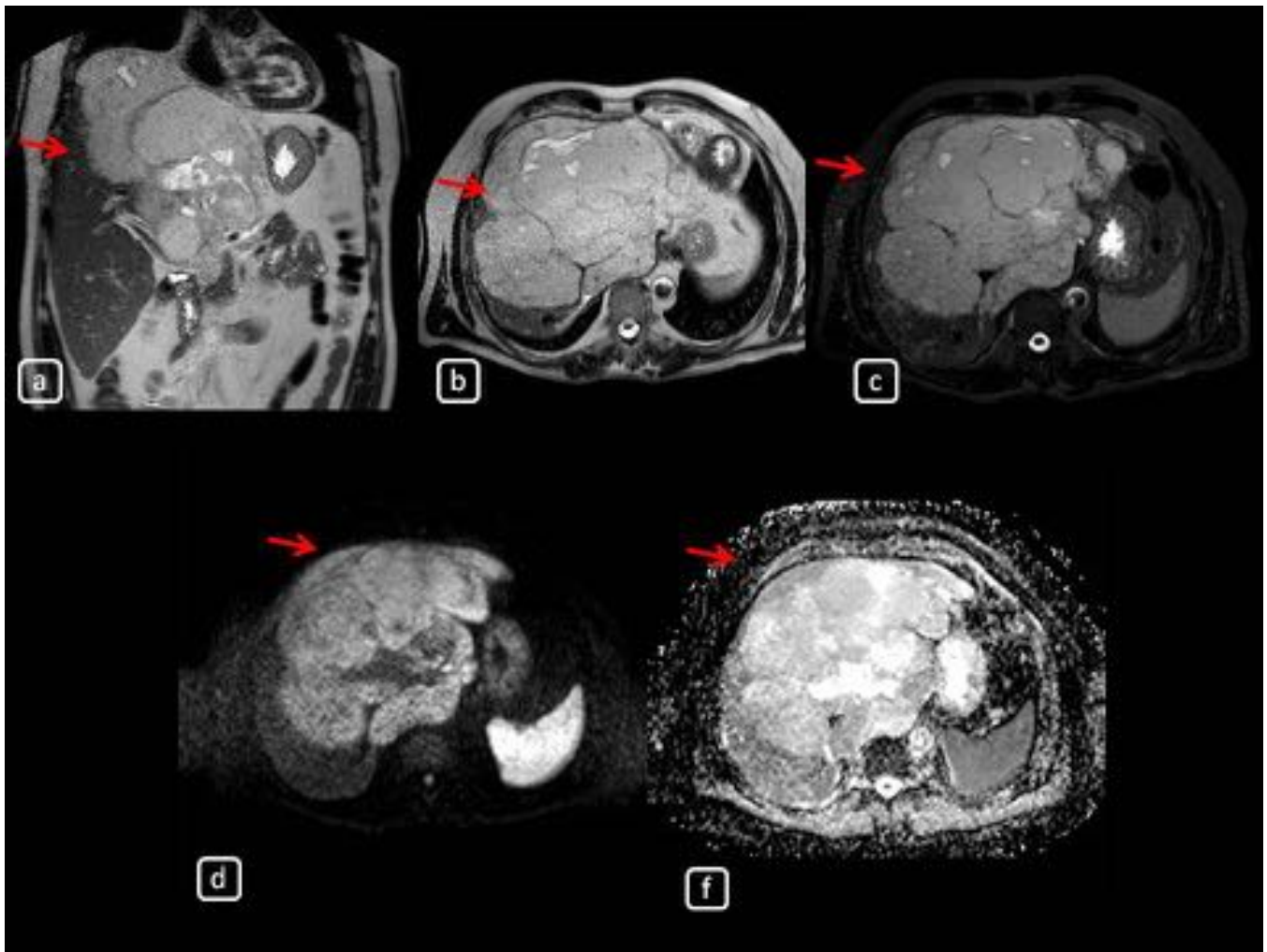


Fig. 17: FIGURA 16. (a, b y c). SECUENCIA CORONAL Y AXIAL T2 Y STIR; LOE HEPATICA HIPERINTENSA QUE OCUPA LA PRACTICA TOTALIDAD DEL LHI Y SEGMENTOS VII Y V DEL LHD CON FOCOS DE NECROSIS INTRALESIONAL. (d y e); SECUENCIA AXIAL DWI Y MAPA ADC EN LA CUAL LA LOE HEPATICA MUESTRA RESTRICCION CON UN VALOR EN MAPA ADC EN TORNO A $1,3 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$.

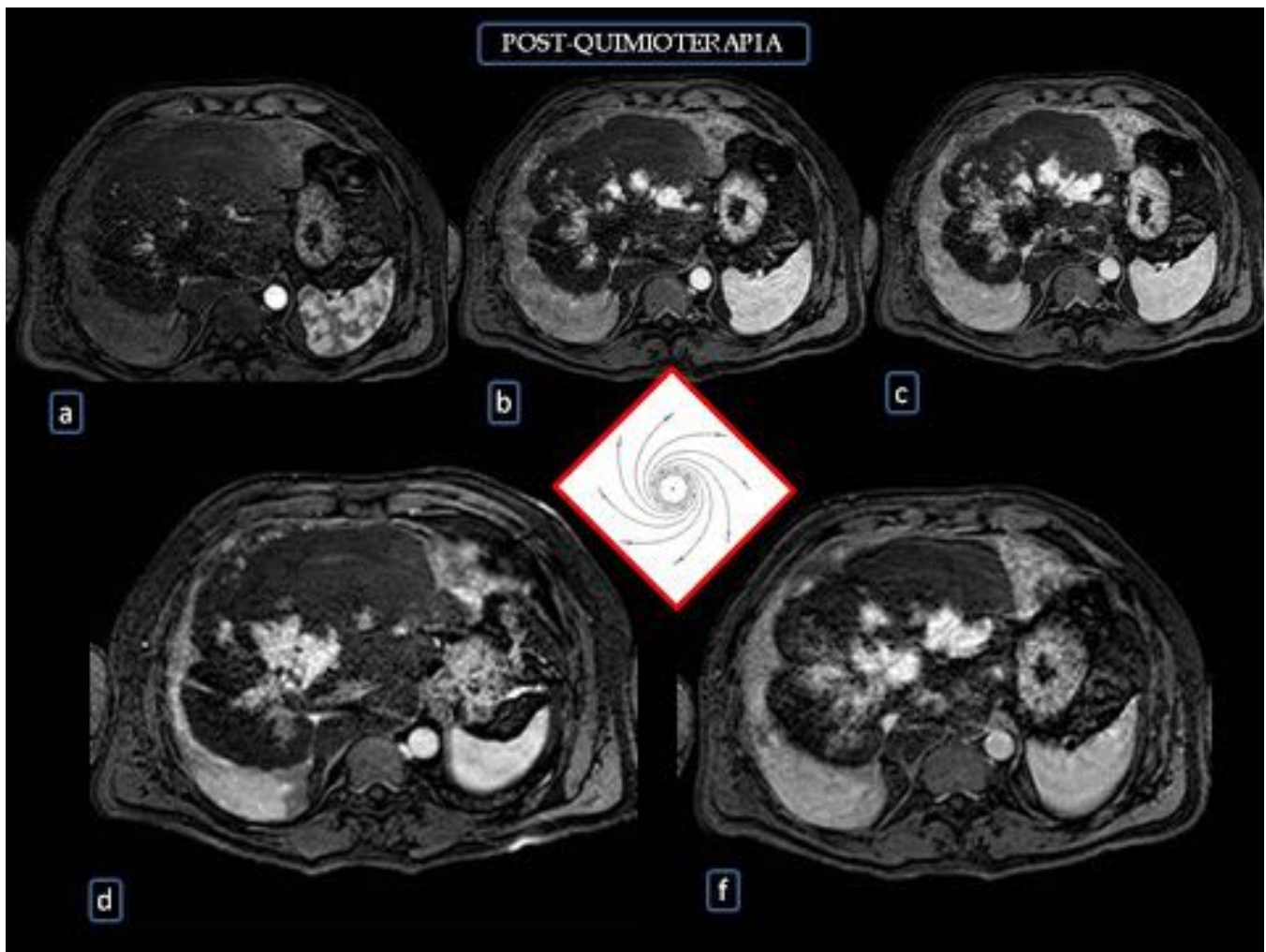


Fig. 18: FIGURA 17. SECUENCIA AXIAL T1 FAT-SAT TRAS INTRODUCCION DE GADOLINIO EN FASE ARTERIAL PRECOZ(a), ARTERIAL TARDIA (b); PORTAL (c y d) Y TARDIA (f) EN LAS QUE SE EVIDENCIA UN REALCE CENTRIFUGO DE LA LOE HEPATICA SUGESTIVA DE PELIOSIS HEPATICA QUE SE CONFIRMO EN AP.

COMPLICACIONES TRAS QUIMIOTERAPIA	ANTINEOPLASICO
Esteatosis hepática	Tamoxifeno, 5-fluorouracilo, Irinotecan, oxaliplatino, cisplatino y corticosteroides.
Pseudo-cirrosis	Gemcitabina y oxaliplatino para tratamiento de la neoplasia de páncreas.
Cirrosis	Metotrexate y clorambucilo.
Colangitis esclerosante	5-fluorodeoxyuridina.
Enfermedad veno-oclusiva	Ciclofosfamida; oxaliplatino; busulfan; 6-tioguanina; adriamicina (doxorubicina), y bleomicina.
Hiperplasia nodular regenerativa	5-fluorouracilo, oxaliplatino, citosina arabinosida, daunorubicina, busulfan, y azatioprina.
Peliosis	Azatioprina, 6-tioguanina, 6-mercaptopurina, metotrexate, thiorabast, androgenos y anticonceptivos.

Fig. 19: TABLA 1. FARMACOS ANTINEOPLASICOS Y SUS EFECTOS SECUNDARIOS

Conclusiones

.La quimioterapia puede ser hepatotóxica, condicionando la aparición de entidades tales como SOS (síndrome sinusoidal obstructivo), esteatosis, pseudocirrosis e incluso colangitis esclerosante que aumentan la comorbi-mortalidad de los pacientes oncológicos. Por lo tanto el reconocimiento de los patrones de la lesión hepática inducida por los fármacos antineoplásicos es crucial para el radiólogo, permitiendo así un diagnóstico precoz de estas complicaciones.

Bibliografía / Referencias

1. Ankush Sharma, Roozbeh Housyar, Priya Bhosale, Joon-II Choi, Rajesh Gulati and Chandana Lall. Chemotherapy induced liver abnormalities: an imaging perspective. Clin Mol Hepatol. 2014 Sep; 20(3):

317–326.

2. Torrisi JM, Schwartz LH, Gollub MJ, Ginsberg MS, Bosl GJ, Hricak H. CT findings of chemotherapy-induced toxicity: what radiologists need to know about the clinical and radiologic manifestations of chemotherapy toxicity. *Radiology* 2011 Jan;258(1):41-56.

3. Richard G. Abramson, Vandana G. Abramson, Emily Chan, Leora Horn, Vicki L. Keedy, William Pac and Jeffrey A. Sosman. Complications of Targeted Drug Therapies for Solid Malignancies: Manifestations and Mechanisms. *American Journal of Roentgenology*. 2013;200: 475-483.

4. Alampady Krishna Prasad Shanbhogue, Vivek Virmani, Raghu Vikram, Srinivasa R Prasad, Divya K. P Shanbhogue, Arpit Nagar and Najla Fasih. Spectrum of Medication-Induced Complications in the Abdomen Role of Cross-Sectional Imaging. *American Journal of Roentgenology*. 2011;197: W286-W294.