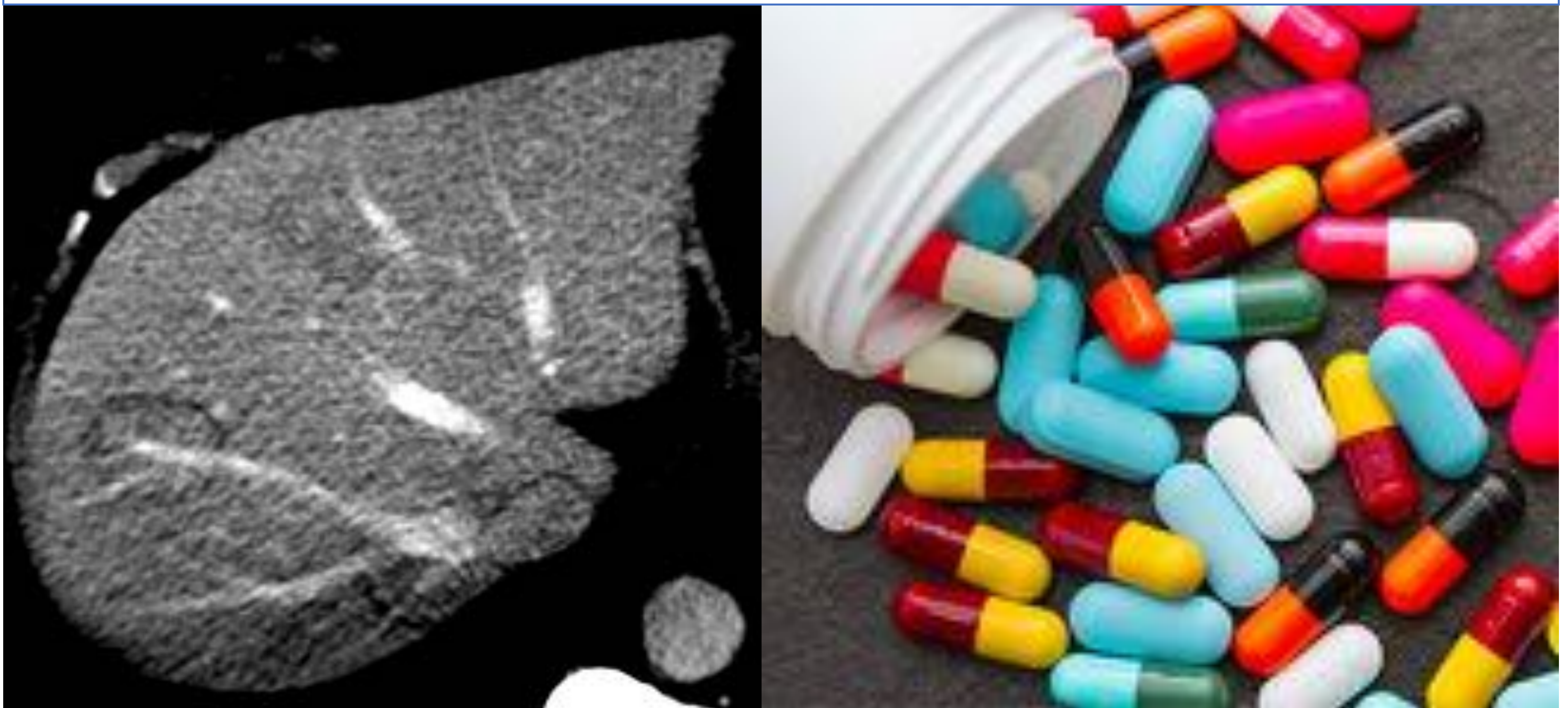


HEPATOTOXICIDAD QUIMIO - INDUCIDA - Hallazgos en imagen-



Maria Leturia Etxeberria, Javier Cuetos Fernández, Francisco José Barba Tamargo, María Gredilla Sáenz, Alberto Serdio Mier, Arantza Agote Jemein.

Hospital Universitario Donostia

OBJETIVO DOCENTE

- Conocer los agentes quimioterápicos más empleados, así como su mecanismo de acción y patrón de toxicidad.
- Revisar los hallazgos radiológicos del daño hepático quimio-inducido.
- Facilitar una guía de manejo de la hepatotoxicidad relacionada con la quimioterapia (QT).

REVISIÓN DEL TEMA

INTRODUCCIÓN

- Evolución de tratamientos oncológicos: actualmente basados en un enfoque multidisciplinar.
- Existe variedad de opciones terapéuticas
- Estos avances no están exentos de efectos secundarios:
 - ❖ Combinación de múltiples fármacos
 - ❖ Mayor duración de los tratamientos
 - ❖ Nuevos agentes con novedosos mecanismos de acción

Mejoría en la supervivencia global de pacientes oncológicos

Mayor incidencia de
HEPATOTOXICIDAD QUIMIO-INDUCIDA

Aunque esta revisión se centra en la toxicidad hepática de la QT, es importante conocer que los efectos secundarios pueden afectar a cualquier órgano y sistema.

REVISIÓN DEL TEMA

INTRODUCCIÓN

- Evolución de tratamientos oncológicos: actualmente basados en un enfoque multidisciplinar.
- Existe variedad de opciones terapéuticas
- Estos avances no están exentos de efectos secundarios:
 - ❖ Combinación de múltiples fármacos
 - ❖ Mayor duración de los tratamientos
 - ❖ Nuevos agentes con novedosos mecanismos de acción

Mejoría en la supervivencia global de pacientes oncológicos

Mayor incidencia de
HEPATOTOXICIDAD QUIMIO-INDUCIDA

Aunque esta revisión se centra en la toxicidad hepática de la QT, es importante conocer que los efectos secundarios pueden afectar a cualquier órgano y sistema.



El hígado constituye un órgano de gran interés en oncología:

- ❖ Asiento de lesiones tumorales tanto primarias como metastásicas
- ❖ Reducción de la reserva funcional hepática debido a tratamientos locorregionales (por ej. hepatectomías, ablaciones, etc)
- ❖ Vía de metabolismo de múltiples agentes terapéuticos

REVISIÓN DEL TEMA

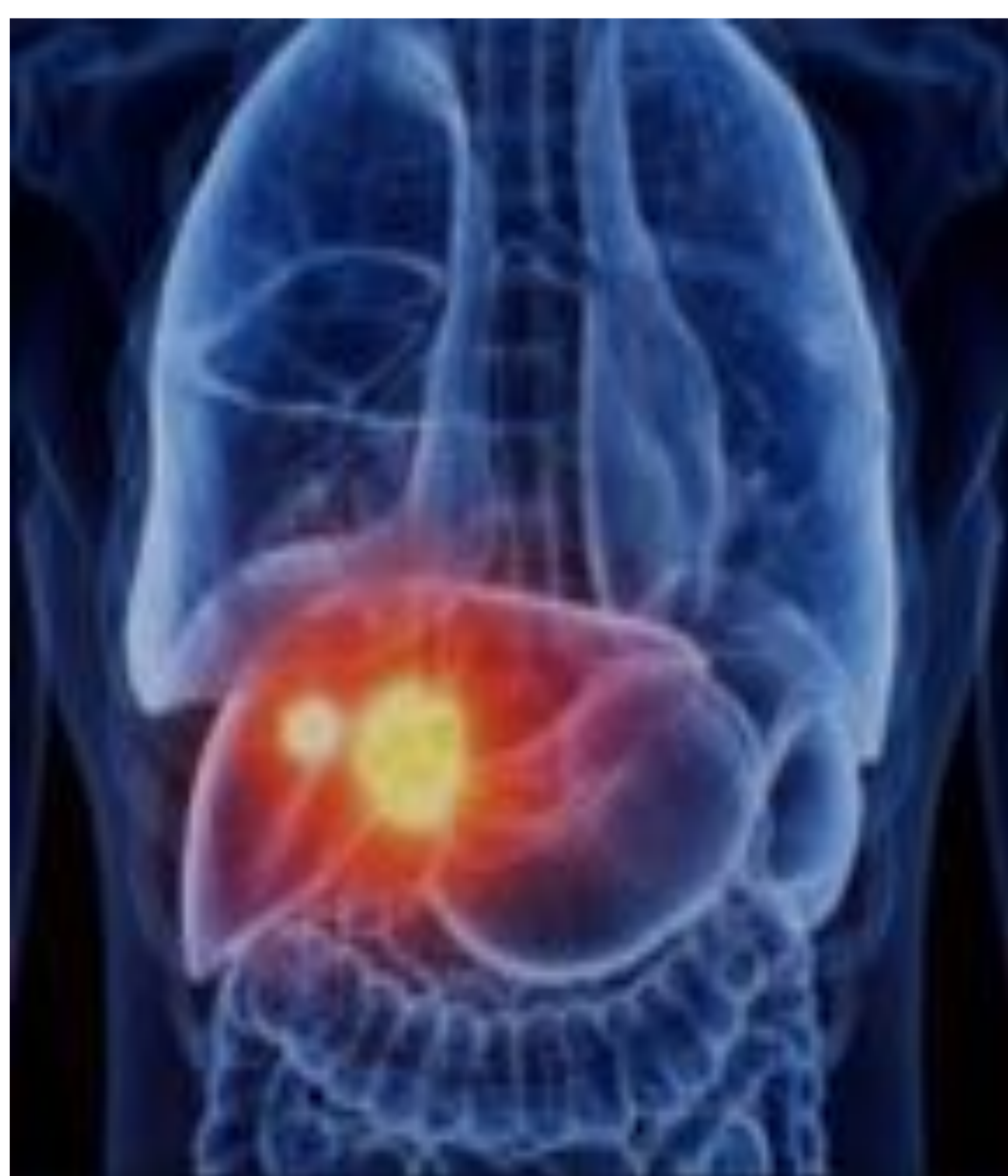
INTRODUCCIÓN

- Evolución de tratamientos oncológicos: actualmente basados en un enfoque multidisciplinar.
- Existe variedad de opciones terapéuticas
- Estos avances no están exentos de efectos secundarios:
 - ❖ Combinación de múltiples fármacos
 - ❖ Mayor duración de los tratamientos
 - ❖ Nuevos agentes con novedosos mecanismos de acción

Mejoría en la supervivencia global de pacientes oncológicos

Mayor incidencia de
HEPATOTOXICIDAD QUIMIO-INDUCIDA

Aunque esta revisión se centra en la toxicidad hepática de la QT, es importante conocer que los efectos secundarios pueden afectar a cualquier órgano y sistema.



El hígado constituye un órgano de gran interés en oncología:

- ❖ Asiento de lesiones tumorales tanto primarias como metastásicas
- ❖ Reducción de la reserva funcional hepática debido a tratamientos locorregionales (por ej. hepatectomías, ablaciones, etc)
- ❖ Vía de metabolismo de múltiples agentes terapéuticos

Es fundamental conocer las manifestaciones radiológicas de las entidades que conforman el daño hepático quimio-inducido, con el fin de:

- ❖ Obtener una detección precoz de la toxicidad
- ❖ Evitar su interpretación como progresión tumoral

REVISIÓN DEL TEMA

HEPATOTOXICIDAD QUIMIO-INDUCIDA

- Gracias a los avances en el conocimiento sobre la biología tumoral, el desarrollo de terapias moleculares en los últimos años ha supuesto una revolución en el tratamiento del cáncer.

REVISIÓN DEL TEMA

HEPATOTOXICIDAD QUIMIO-INDUCIDA

- Gracias a los avances en el conocimiento sobre la biología tumoral, el desarrollo de terapias moleculares en los últimos años ha supuesto una revolución en el tratamiento del cáncer.
 - ❖ Los agentes citotóxicos clásicos cumplen su función a través de la inhibición de la división celular, bloqueando distintas fases del ciclo celular, dificultando de esta forma la síntesis de ADN y/o ARN.

REVISIÓN DEL TEMA

HEPATOTOXICIDAD QUIMIO-INDUCIDA

- Gracias a los avances en el conocimiento sobre la biología tumoral, el desarrollo de terapias moleculares en los últimos años ha supuesto una revolución en el tratamiento del cáncer.
- ❖ Los agentes citotóxicos clásicos cumplen su función a través de la inhibición de la división celular, bloqueando distintas fases del ciclo celular, dificultando de esta forma la síntesis de ADN y/o ARN.

DERIVADOS DE LA EPIPODOFILOTOXINA:

- Etoposido, teniposido

ANTIBIÓTICOS ANTI-TUMORALES

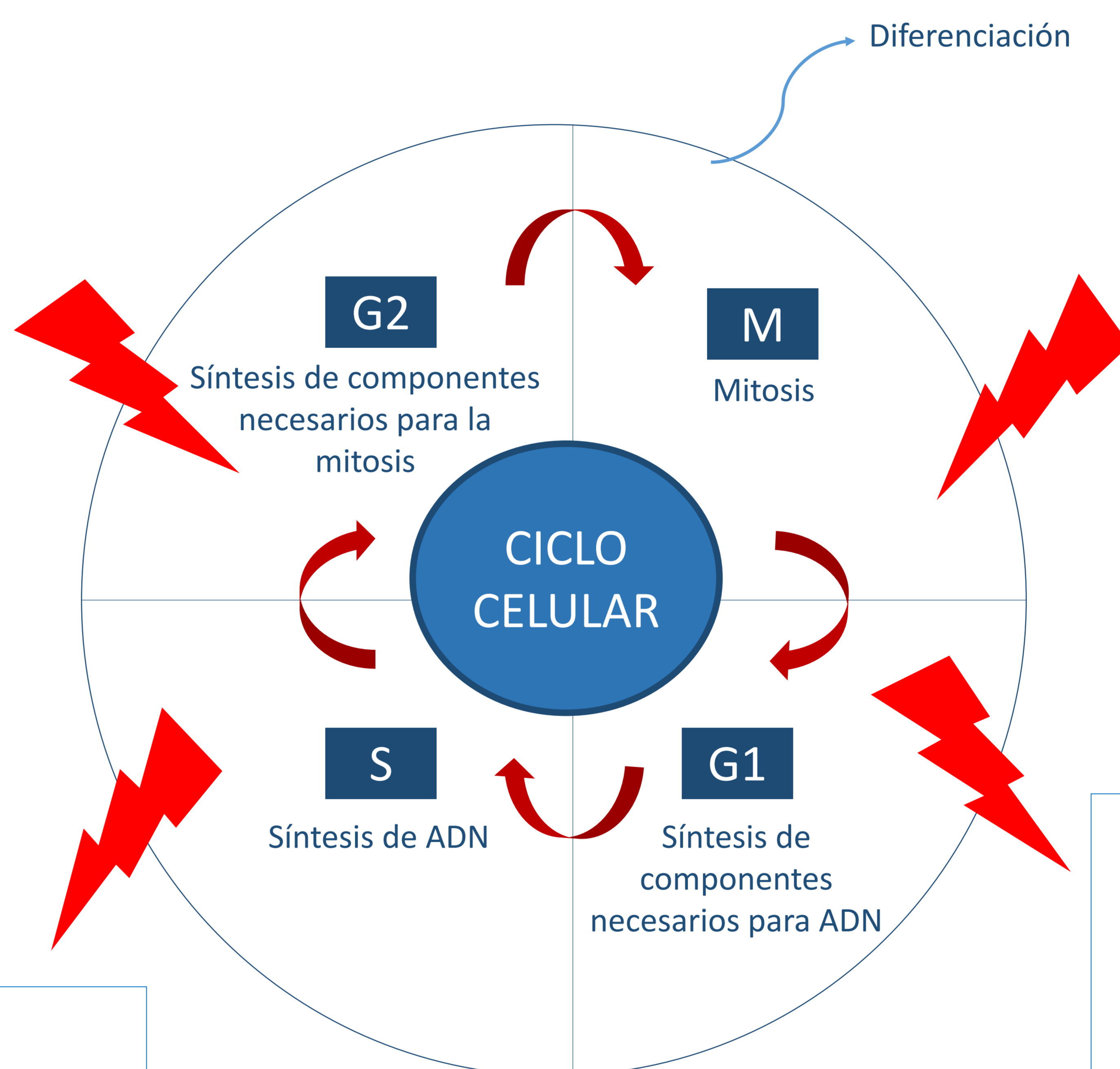
- Bleomicina, doxorubicina, adriamicina, mitomicina C

ANTIMETABOLITOS:

- Análogos de folato (metotrexate)
- Análogos de purina (6-mercaptopurina, citarabina)
- Análogos de pirimidina (gemcitabina, 5-fluoracilo, capecitabina)
- Hidroxiurea

INHIBIDORES DE LA TOPOISOMERASA:

- Topotecan, Irinotecan (FOLFIRI)



TAXANOS:

- Docetaxel, paclitaxel

ALCALOIDES DE LA VINCA:

- Vinblastina, vincristina

TERAPIA HORMONAL:

- Anti-estrógenos (tamoxifeno)
- Inhibidores de la aromatasa

ENZIMAS ANTINEOPLÁSICAS:

- Asparraginasa

ALQUILANTES: Agentes no específicos de fase del ciclo celular

- Platinos (cisplatino, carboplatino, oxaliplatino)
- Derivados de la mostaza nitrogenada (clorambucilo)
- Nitrosurea

REVISIÓN DEL TEMA

HEPATOTOXICIDAD QUIMIO-INDUCIDA

- Gracias a los avances en el conocimiento sobre la biología tumoral, el desarrollo de terapias moleculares en los últimos años ha supuesto una revolución en el tratamiento del cáncer.
 - ❖ Los agentes citotóxicos clásicos cumplen su función a través de la inhibición de la división celular, bloqueando distintas fases del ciclo celular, dificultando de esta forma la síntesis de ADN y/o ARN.
 - ❖ Los nuevos tratamientos biológicos se dirigen contra determinadas dianas moleculares, bloqueando vías de activación y señalización claves para la proliferación tumoral.

TERAPIA MOLECULAR

Fármacos dirigidos a bloquear vías de activación y señalización claves para el desarrollo tumoral, bloqueando de esta forma la transcripción genética, crecimiento y proliferación celular y la angiogénesis.

- Anti-VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular): Bevacizumab
- Anti-Receptor-VEGF (VEGFR): Sunitinib, Sorafenib, Axitinib, Pazopanib
- Anti-Receptor del factor de crecimiento epitelial (EGFR): Cetuximab, Panitumumab, Erlotinib, Genitinib
- Vía RAS-BRAF-MEK-ERK: anti-BRAF (Vemurafenib, Dabrafenib), anti-MEK (Trametinib)
- Anti-mTOR: Everolimus, Temsirolimus

REVISIÓN DEL TEMA

HEPATOTOXICIDAD QUIMIO-INDUCIDA

- Gracias a los avances en el conocimiento sobre la biología tumoral, el desarrollo de terapias moleculares en los últimos años ha supuesto una revolución en el tratamiento del cáncer.
 - ❖ Los agentes citotóxicos clásicos cumplen su función a través de la inhibición de la división celular, bloqueando distintas fases del ciclo celular, dificultando de esta forma la síntesis de ADN y/o ARN.
 - ❖ Los nuevos tratamientos biológicos se dirigen contra determinadas dianas moleculares, bloqueando vías de activación y señalización claves para la proliferación tumoral.

TERAPIA MOLECULAR

Fármacos dirigidos a bloquear vías de activación y señalización claves para el desarrollo tumoral, bloqueando de esta forma la transcripción genética, crecimiento y proliferación celular y la angiogénesis.

- Anti-VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular): Bevacizumab
- Anti-Receptor-VEGF (VEGFR): Sunitinib, Sorafenib, Axitinib, Pazopanib
- Anti-Receptor del factor de crecimiento epitelial (EGFR): Cetuximab, Panitumumab, Erlotinib, Genitinib
- Vía RAS-BRAF-MEK-ERK: anti-BRAF (Vemurafenib, Dabrafenib), anti-MEK (Trametinib)
- Anti-mTOR: Everolimus, Temsirolimus

- ❖ Además, en los últimos años también se ha desarrollado la inmunoterapia, que consiste en reforzar el sistema inmunológico del huésped para potenciar la respuesta inmune anti-tumoral específica.

INMUNOTERAPIA

Basada en anticuerpos preformados dirigidos a dianas moleculares de los linfocitos T, con el fin de lograr su estimulación y activación para frenar el desarrollo tumoral.

- Anti-CTLA4 (proteína citotóxica 4 asociada a linfocitos T): Ipilimumab
- Anti-PD1 (proteína 1 de muerte celular programada): Nivolumab, Pembrolizumab y Cemiplimab
- Anti-PDL1 (ligando de la PD1): Atezolizumab, Durvalumab y Avelumab

REVISIÓN DEL TEMA

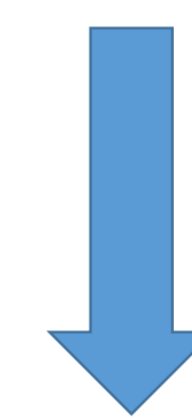
HEPATOTOXICIDAD QUIMIO-INDUCIDA

En la actualidad:

- ❖ Variedad de agentes citotóxicos empleados
- ❖ Distinto mecanismo de acción



El daño hepático quimio-inducido da lugar a un amplio espectro de manifestaciones clínicas, patológicas y radiológicas.



La mayoría de los casos son idiosincráticos, siendo la presentación clínica muy inconstante:

- ❖ Asintomáticos (detección del daño hepático por alteraciones analíticas y/o radiológicas).
- ❖ Sintomáticos: severidad variable (posible evolución a cirrosis hepática e incluso fallo hepático fulminante).

REVISIÓN DEL TEMA

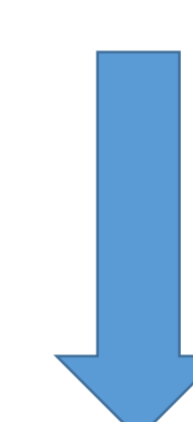
HEPATOTOXICIDAD QUIMIO-INDUCIDA

En la actualidad:

- ❖ Variedad de agentes citotóxicos empleados
- ❖ Distinto mecanismo de acción

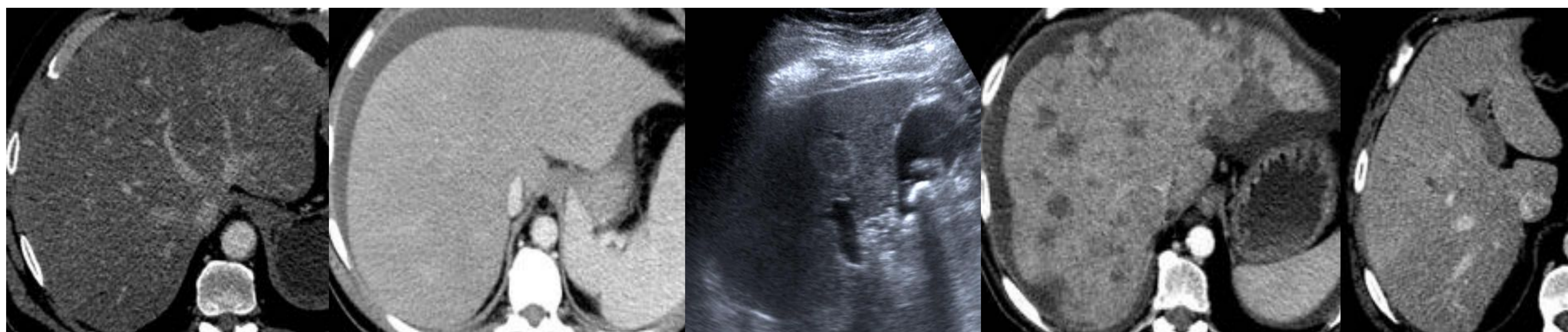


El daño hepático quimio-inducido da lugar a un amplio espectro de manifestaciones clínicas, patológicas y radiológicas.



Por tanto, la hepatotoxicidad asociada a quimioterapia es muy variable. Las principales entidades englobadas dentro de la misma incluyen:

- 1) ESTEATOSIS / ESTEATOHEPATITIS
- 2) SÍNDROME DE OBSTRUCCIÓN SINUSOIDAL (SOS)
- 3) HIPERPLASIA NODULAR REGENERATIVA (HNR)
- 4) PSEUDOCIRROSIS HEPÁTICA
- 5) TROMBOSIS PORTAL



Hígado graso

SOS

HNR

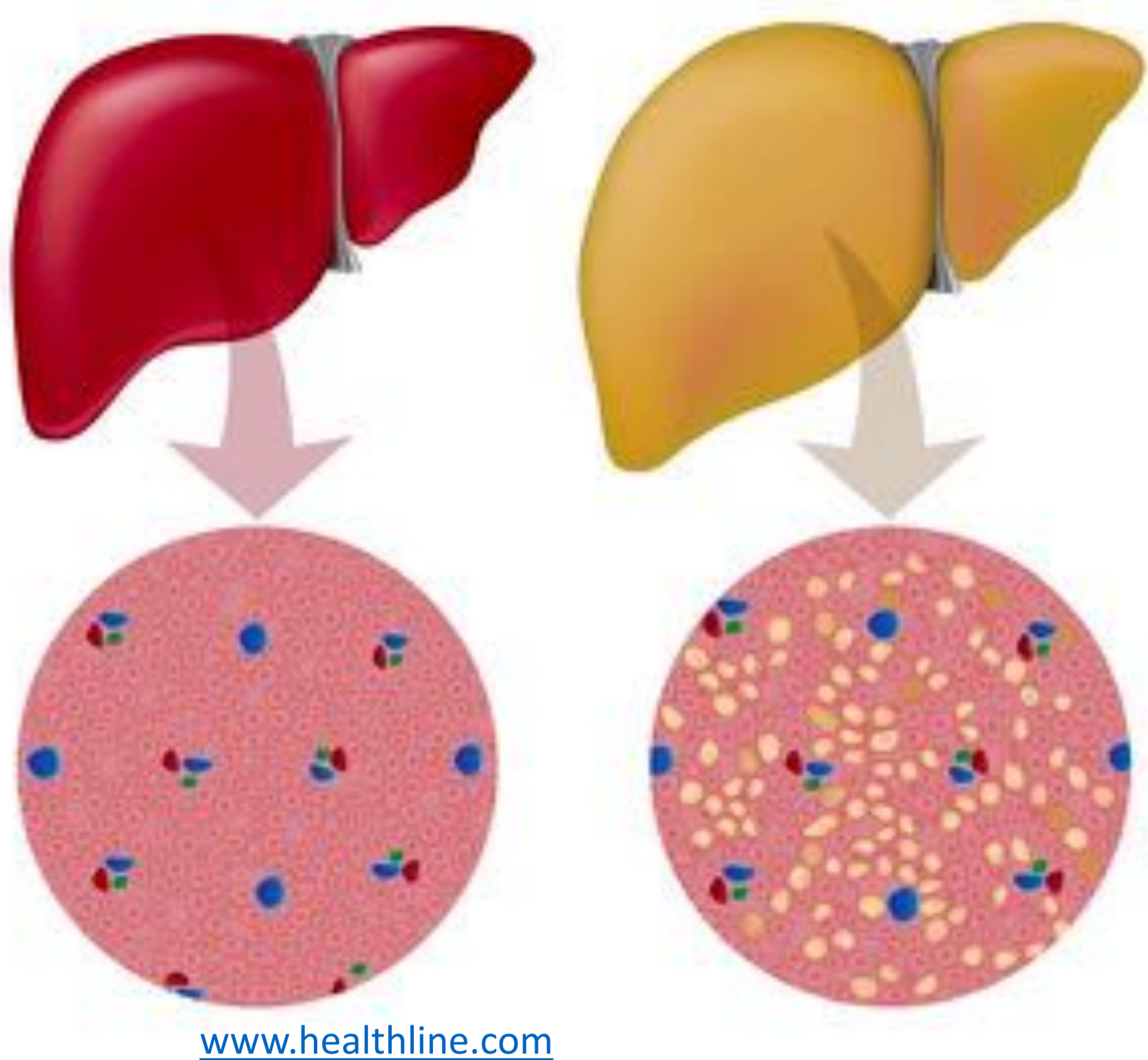
Pseudocirrosis

Trombosis portal

REVISIÓN DEL TEMA

ESTEATOSIS - ESTEATOHEPATITIS

- Frecuente: afecta al 47% y 28% de los pacientes, respectivamente.
- También conocido como **«CASH»** por sus siglas en inglés («*Chemotherapy-associated steatosis / steatohepatitis*»).
- Habitualmente asociado a **Irinotecán + FOLFIRI** (tratamiento estándar del **carcinoma colorrectal metastásico**, CCR).



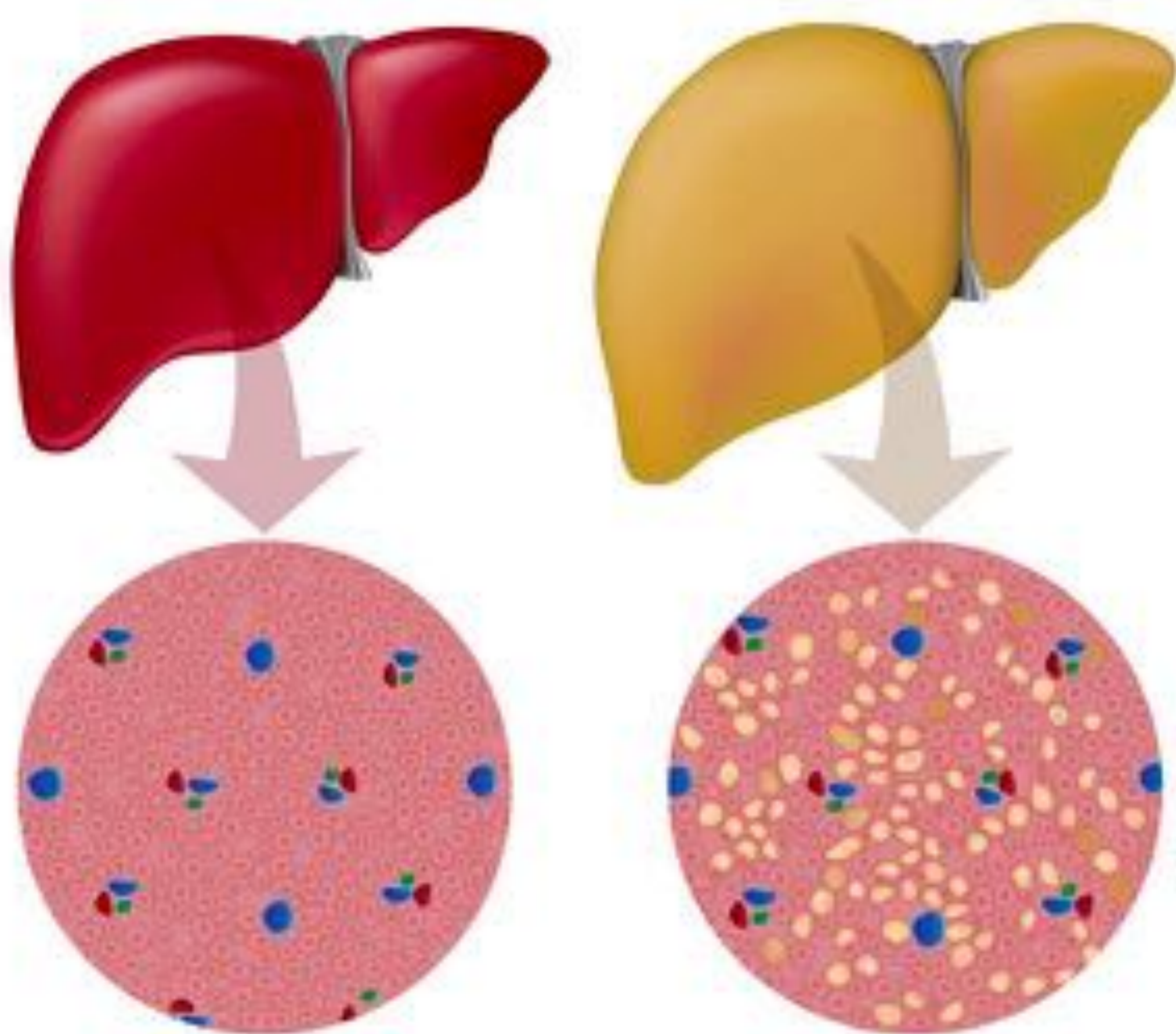
www.healthline.com

La infiltración grasa del parénquima hepático es el resultado del estrés oxidativo causado por la QT. En formas severas, la degeneración hepatocitaria debida a la infiltración grasa (esteatosis) puede progresar a inflamación (esteatohepatitis), pudiendo en ocasiones evolucionar a cirrosis.

REVISIÓN DEL TEMA

ESTEATOSIS - ESTEATOHEPATITIS

- Frecuente: afecta al 47% y 28% de los pacientes, respectivamente.
- También conocido como **«CASH»** por sus siglas en inglés («*Chemotherapy-associated steatosis / steatohepatitis*»).
- Habitualmente asociado a **Irinotecán + FOLFIRI** (tratamiento estándar del **carcinoma colorrectal metastásico**, CCR).



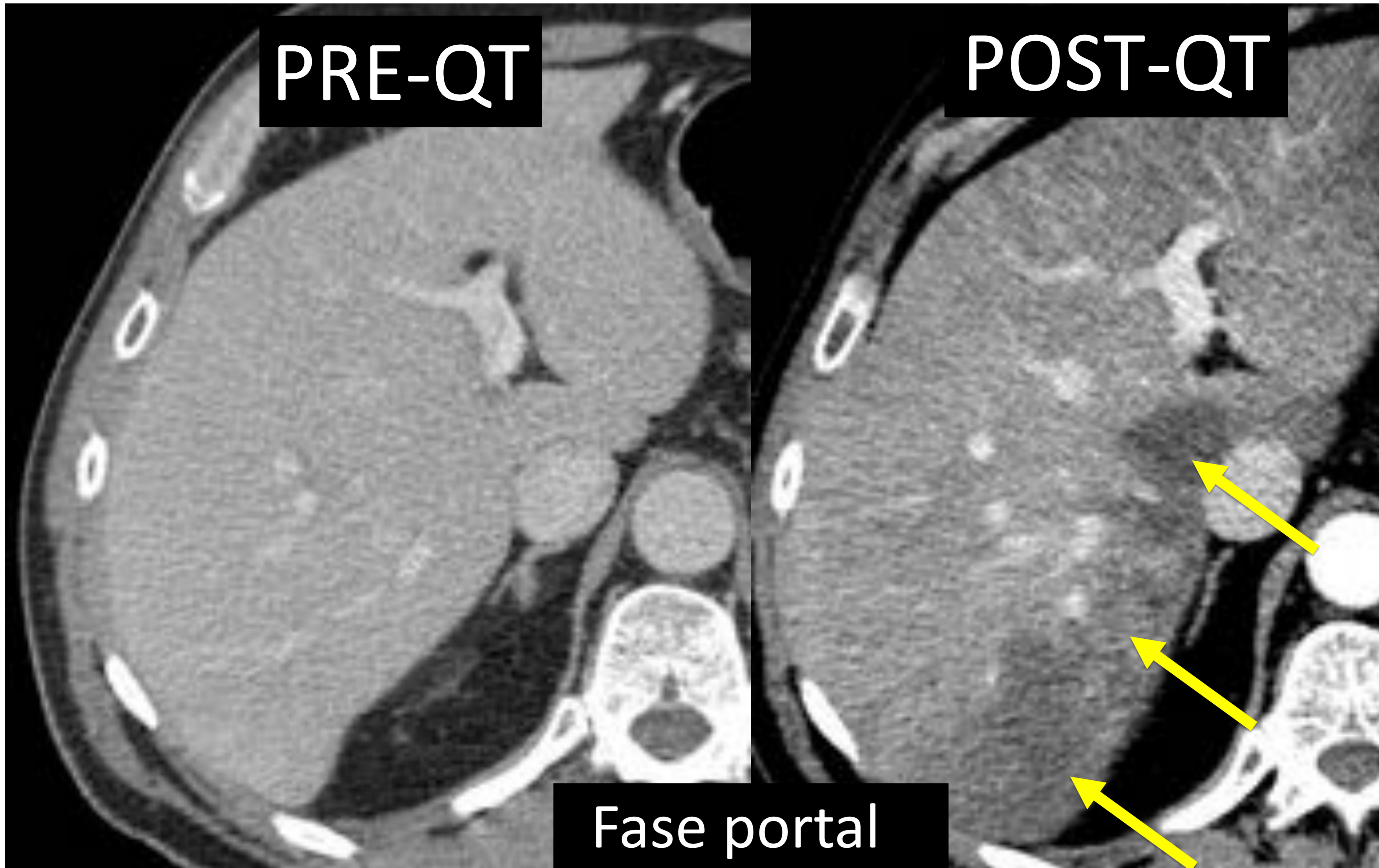
www.healthline.com

La infiltración grasa del parénquima hepático es el resultado del estrés oxidativo causado por la QT. En formas severas, la degeneración hepatocitaria debida a la infiltración grasa (esteatosis) puede progresar a inflamación (esteatohepatitis), pudiendo en ocasiones evolucionar a cirrosis.

Por tanto, de cara a evitar esta toxicidad, es importante detectar la presencia de esteatosis tanto en el estudio basal como en los estudios de control. Además, diferentes estudios han demostrado que los pacientes con esteatosis hepática sometidos a metastasectomías presentan alteración de la función hepática, lo que aumenta el riesgo de complicaciones postquirúrgicas, especialmente en aquellos pacientes que han recibido tratamiento neoadyuvante.

La CASH puede ser difusa o focal. Las localizaciones más frecuentes de depósito de grasa son el parénquima adyacente al ligamento falciforme y a la fosa vesicular y la región perihiliar. Si ocurre en localizaciones atípicas, puede ser difícil diferenciarlo de metástasis. En estos casos, la RM resulta esencial (la esteatosis focal presenta caída de señal en secuencias T1-fuera de fase debido a la grasa microscópica).

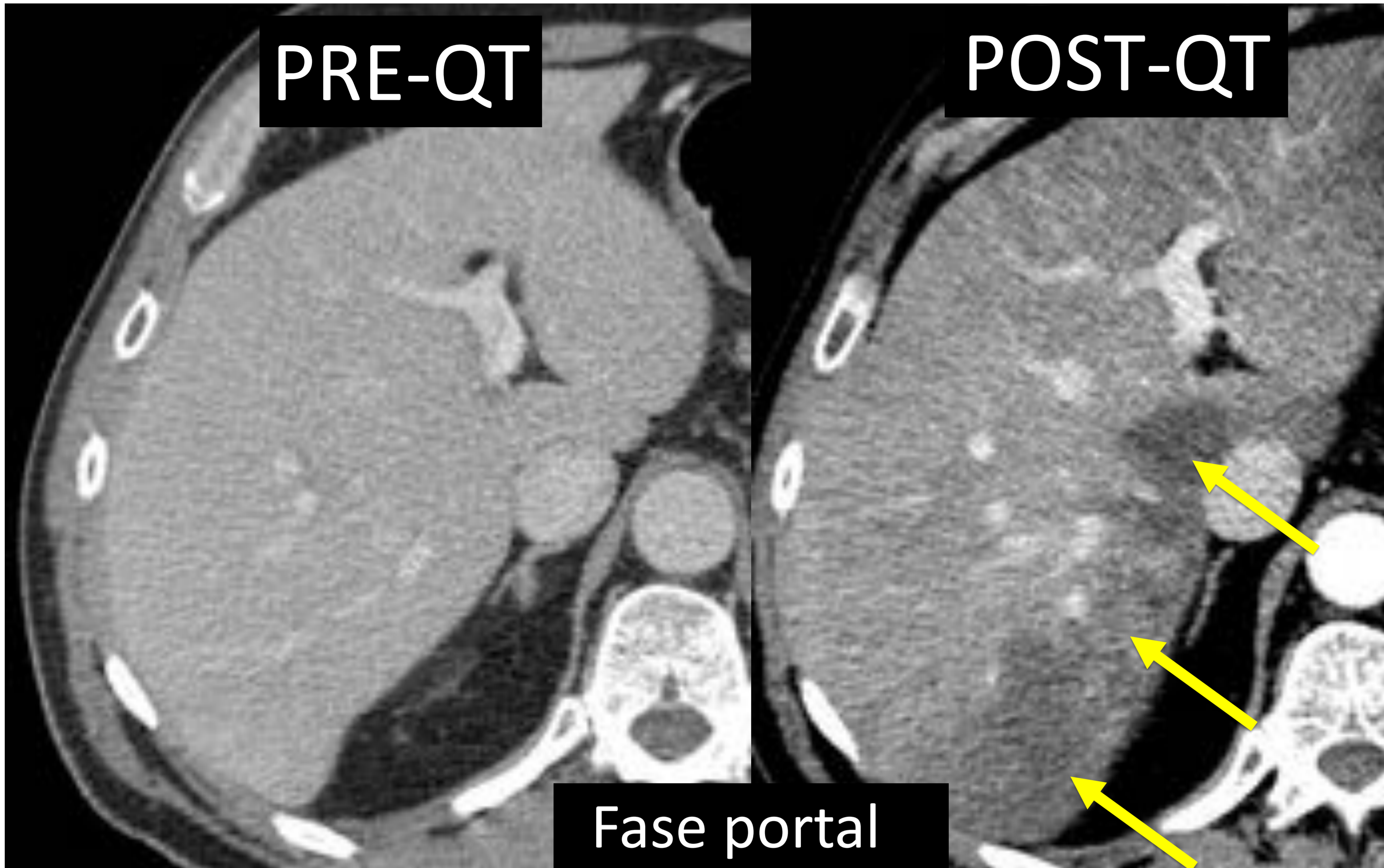
REVISIÓN DEL TEMA



Varón de 56 años afecto de una neoplasia cecal, bajo tratamiento QT con Folfox.

¿Esteatosis
VS. MTS?

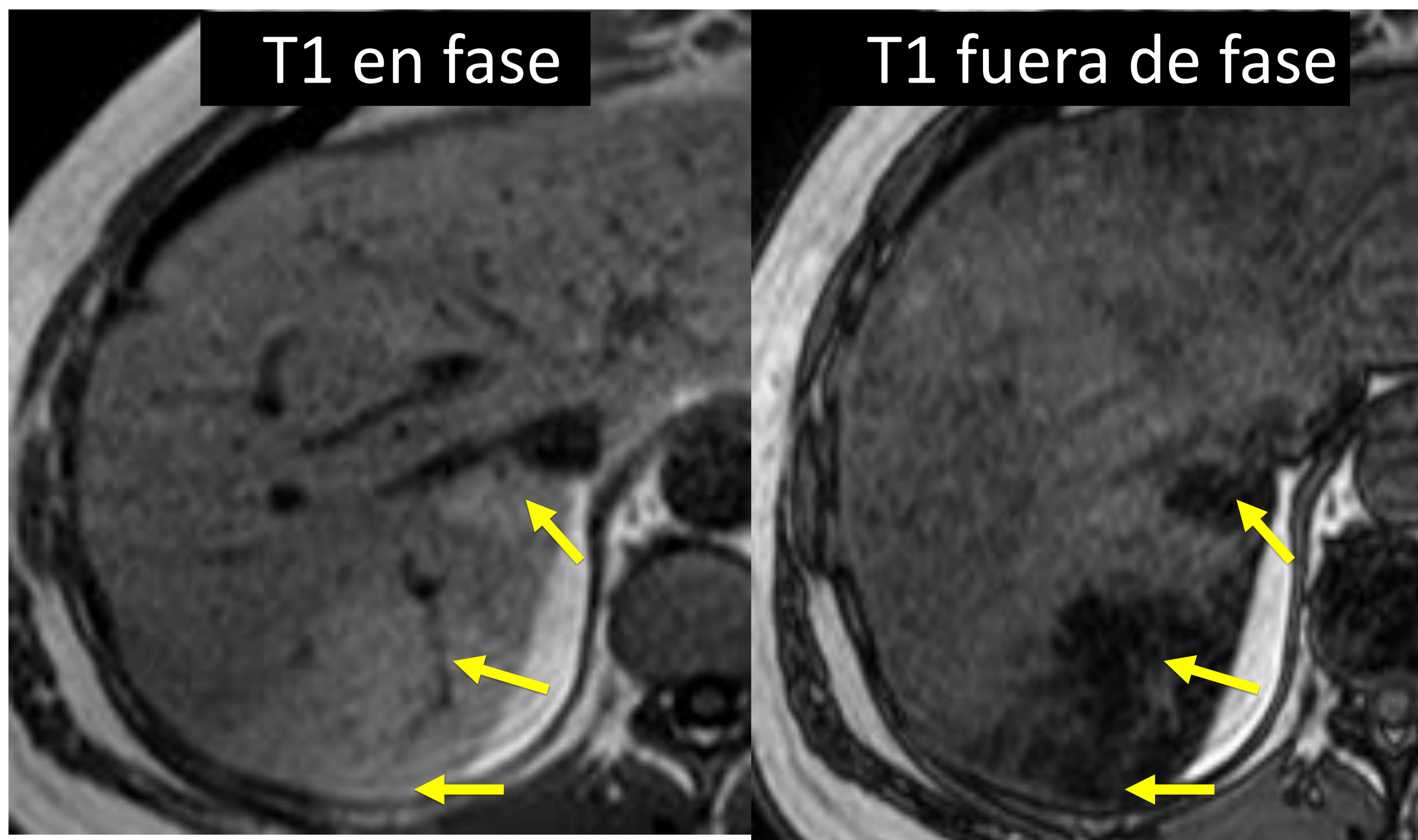
REVISIÓN DEL TEMA



Varón de 56 años afecto de una neoplasia cecal, bajo tratamiento QT con Folfox.

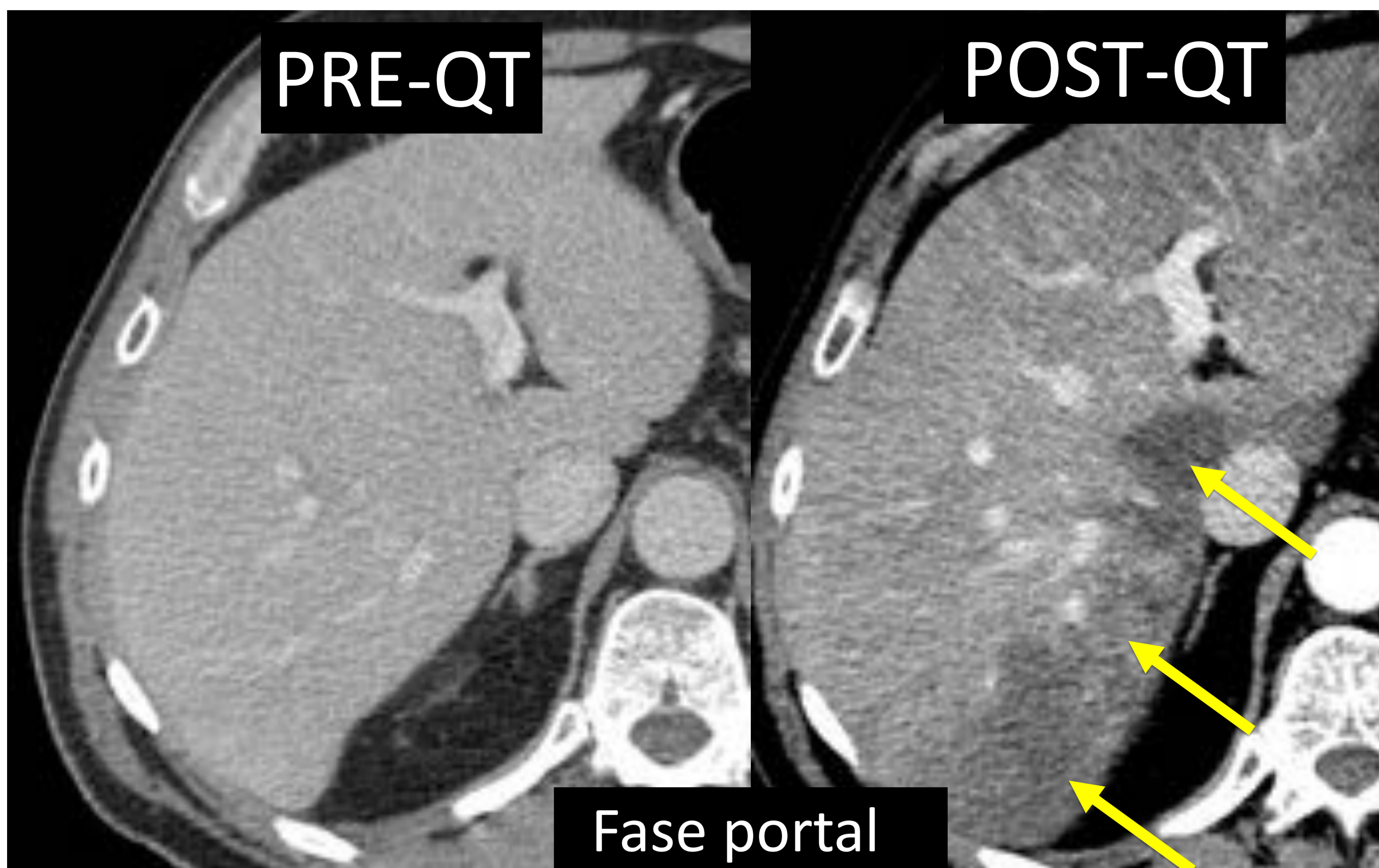
¿Esteatosis VS. MTS?

Se realizó RM para caracterizar mejor el área hipodensa de nueva aparición en el LHD (si bien puede sugerir área de esteatosis focal, debido a su localización atípica es conveniente confirmar los hallazgos al estar en un contexto oncológico).



El área hipodensa de bordes mal delimitados detectado en TC corresponde a una lesión hiperintensa en T1-en-fase con caída de señal en T1-fuera-de-fase, por lo que se confirma que se trata de un depósito focal de grasa.

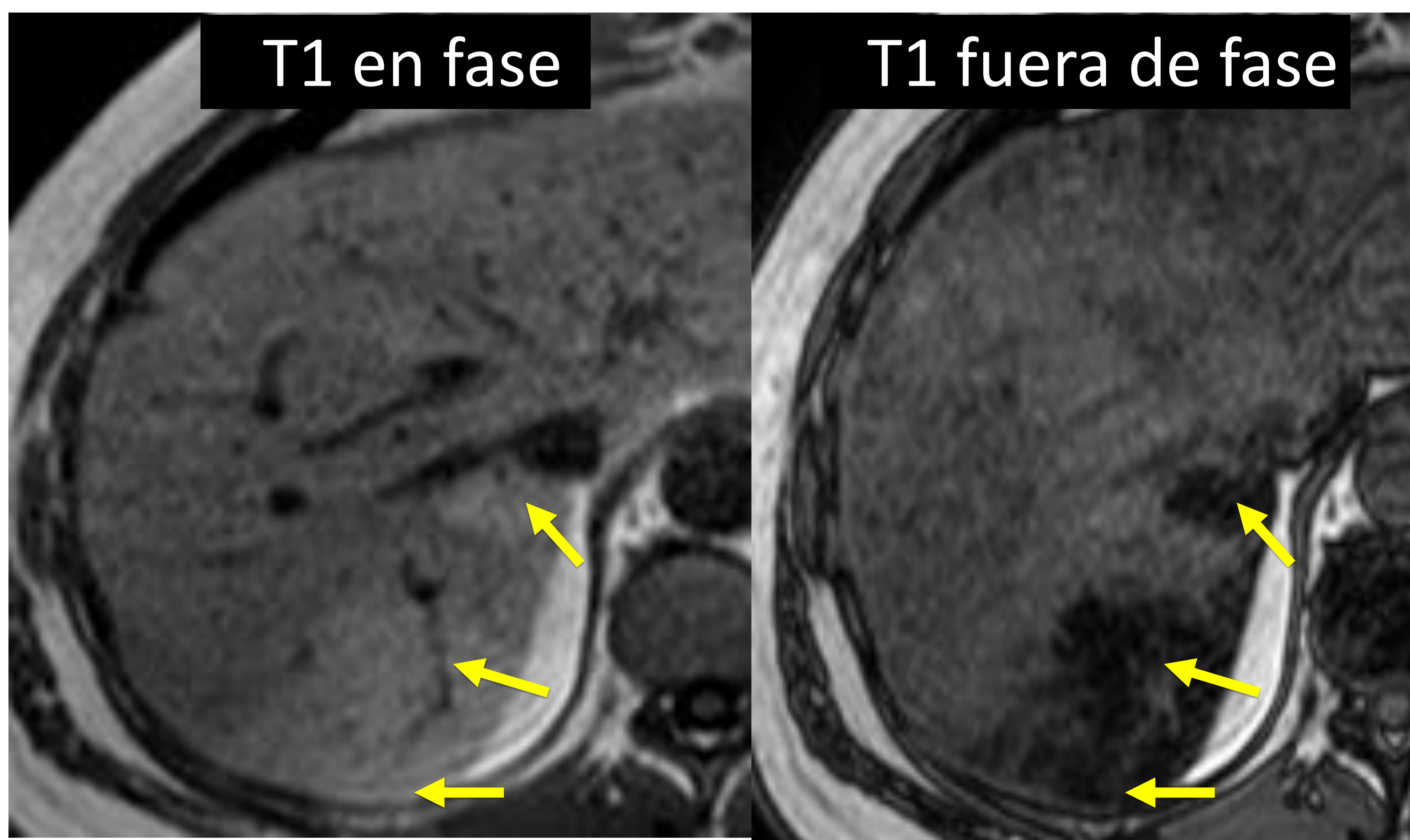
REVISIÓN DEL TEMA



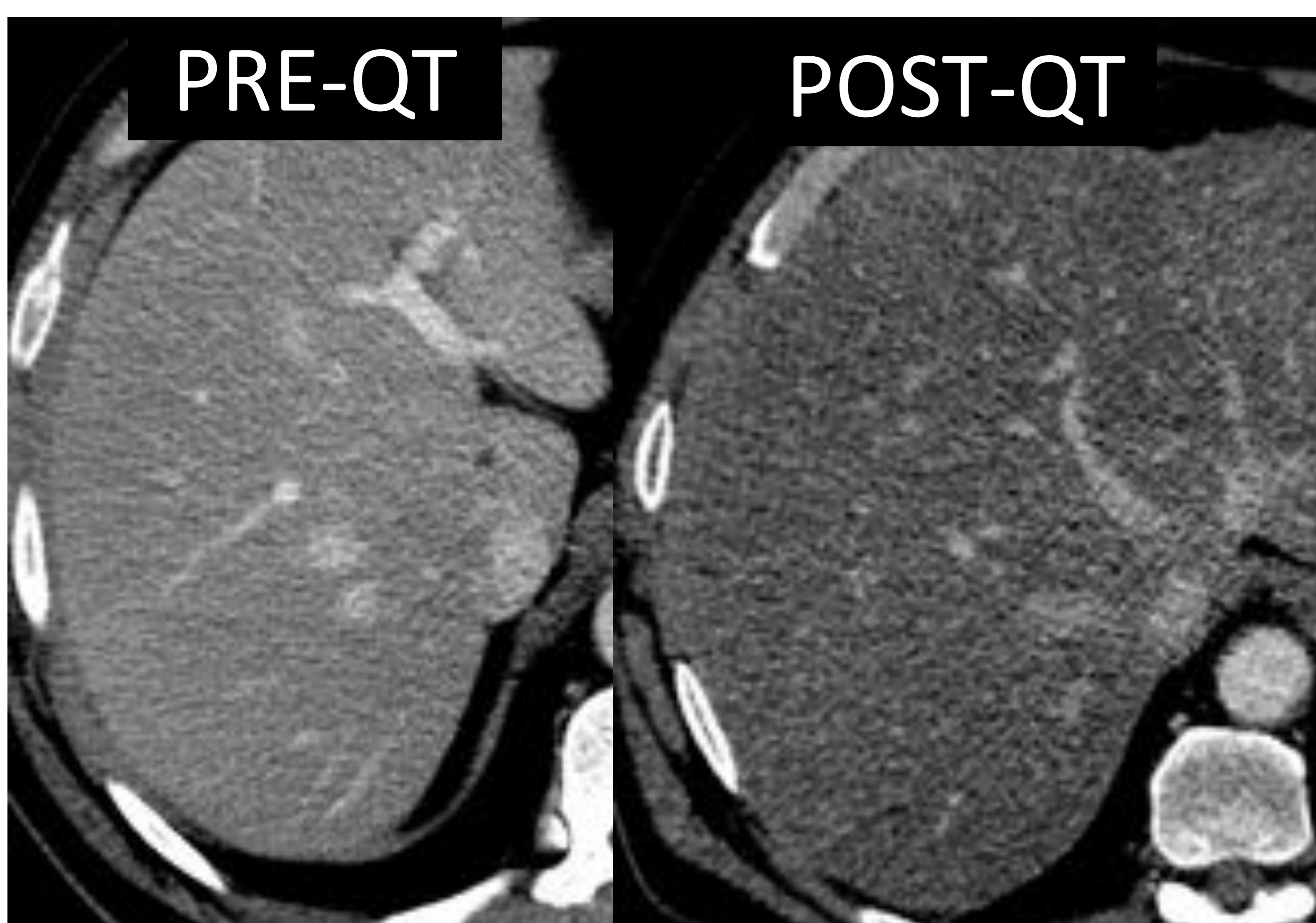
Varón de 56 años afecto de una neoplasia cecal, bajo tratamiento QT con Folfox.

¿Esteatosis
VS. MTS?

Se realizó RM para caracterizar mejor el área hipodensa de nueva aparición en el LHD (si bien puede sugerir área de esteatosis focal, debido a su localización atípica es conveniente confirmar los hallazgos al estar en un contexto oncológico).



El área hipodensa de bordes mal delimitados detectado en TC corresponde a una lesión hiperintesa en T1-en-fase con caída de señal en T1-fuera-de-fase, por lo que se confirma que se trata de un depósito focal de grasa.



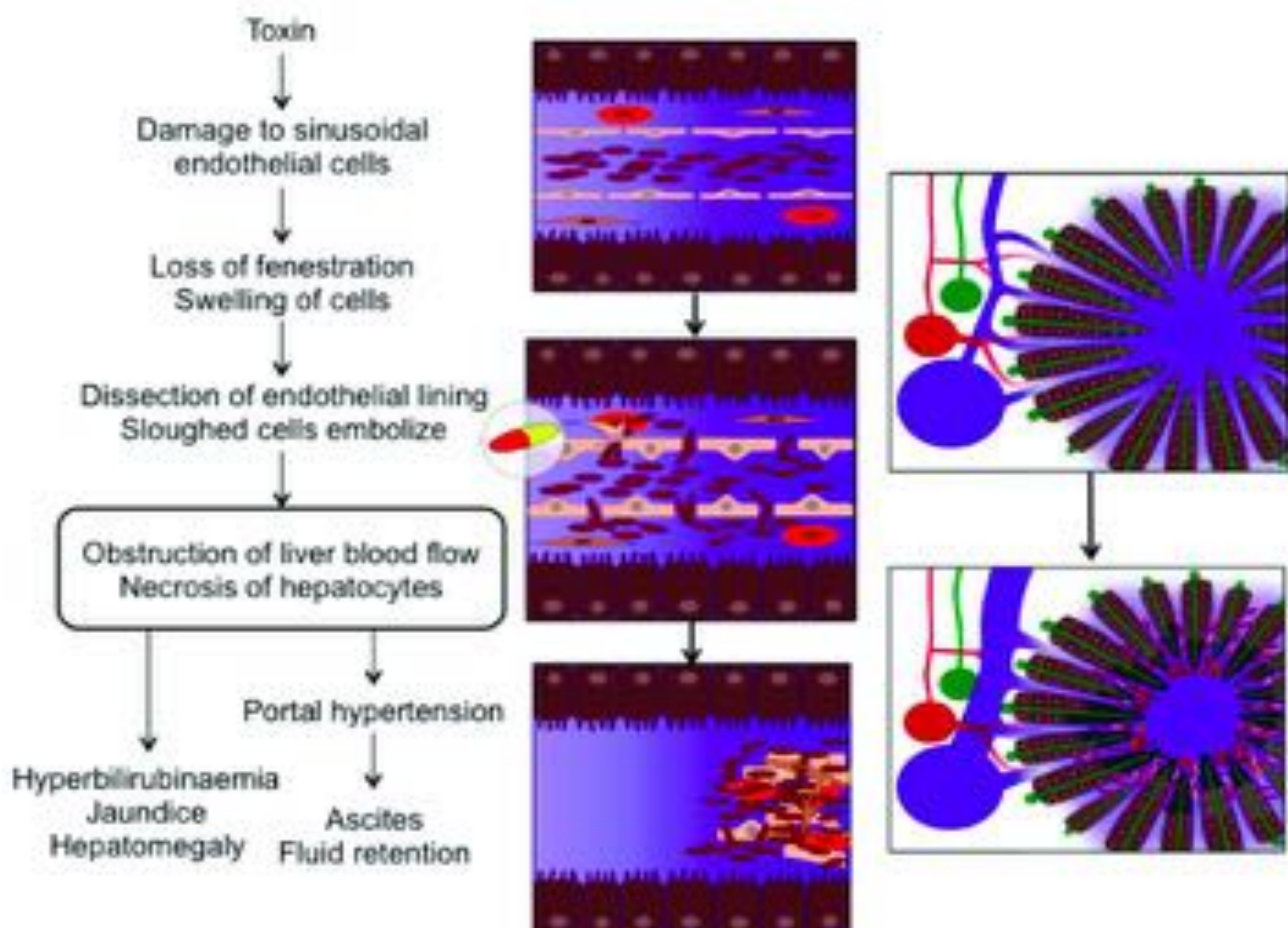
Varón de 48 años afecto de un carcinoma colorrectal, bajo tratamiento QT con Folfox, Folfiri y Cetuximab.

TC en fase portal mostrando un descenso difuso de los valores de atenuación del parénquima hepático, no presente en estudio basal, compatible con esteatosis difusa probablemente relacionada con la QT.

REVISIÓN DEL TEMA

SD. DE OBSTRUCCIÓN SINUSOIDAL (SOS)

- Complicación seria, potencialmente letal, causada por lesión endotelial del sinusoides hepático, lo que provoca fibrosis microvascular, obstruyendo la vascularización hepática con la consecuente dilatación y congestión sinusoidal, produciendo finalmente una disrupción hepatocitaria que resulta en necrosis.
- Antes conocida como enfermedad veno-oclusiva.



Toksvang LN, Schmidt MS, Arup S, Larsen RH, Frandsen TL, Schmiegelow K, et al. (2019) Hepatotoxicity during 6-thioguanine treatment in inflammatory bowel disease and childhood acute lymphoblastic leukaemia: A systematic review. PLoS ONE 14(5): e0212157.

REVISIÓN DEL TEMA

SD. DE OBSTRUCCIÓN SINUSOIDAL (SOS)

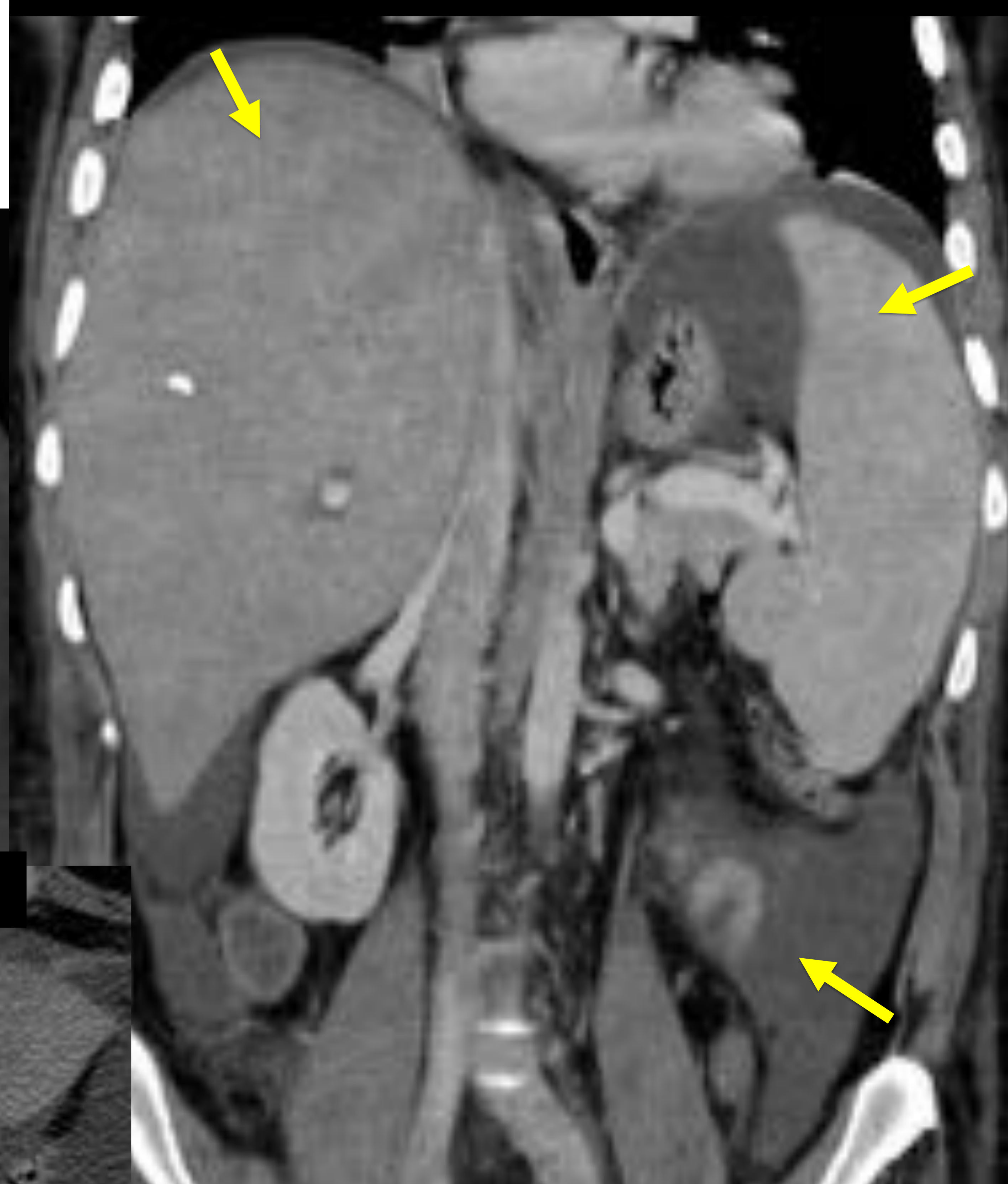
- Complicación seria, potencialmente letal, causada por lesión endotelial del sinusoides hepático, lo que provoca fibrosis microvascular, obstruyendo la vascularización hepática con la consecuente dilatación y congestión sinusoidal, produciendo finalmente una disrupción hepatocitaria que resulta en necrosis.
- Antes conocida como enfermedad veno-oclusiva.
- Se asocia fundamentalmente al Oxaliplatino (también con 5-FU, dacarbacina, ciclofosfamida / CFM y vincristina), tratamiento habitual de:
 - Trasplante de médula ósea (hasta el 10-60% de los pacientes lo presentan). Muchas veces indistinguible de la enfermedad injerto-contra-huésped (EICH).
 - Carcinoma colorrectal metastásico (hasta el 54%).
- La presentación clínica resulta de la congestión hepática:
 - Hepatoesplenomegalia con trombopenia secundaria
 - Ictericia
 - Dolor abdominal
 - Aumento de peso por ascitis progresiva
 - Finalmente fallo hepático

REVISIÓN DEL TEMA

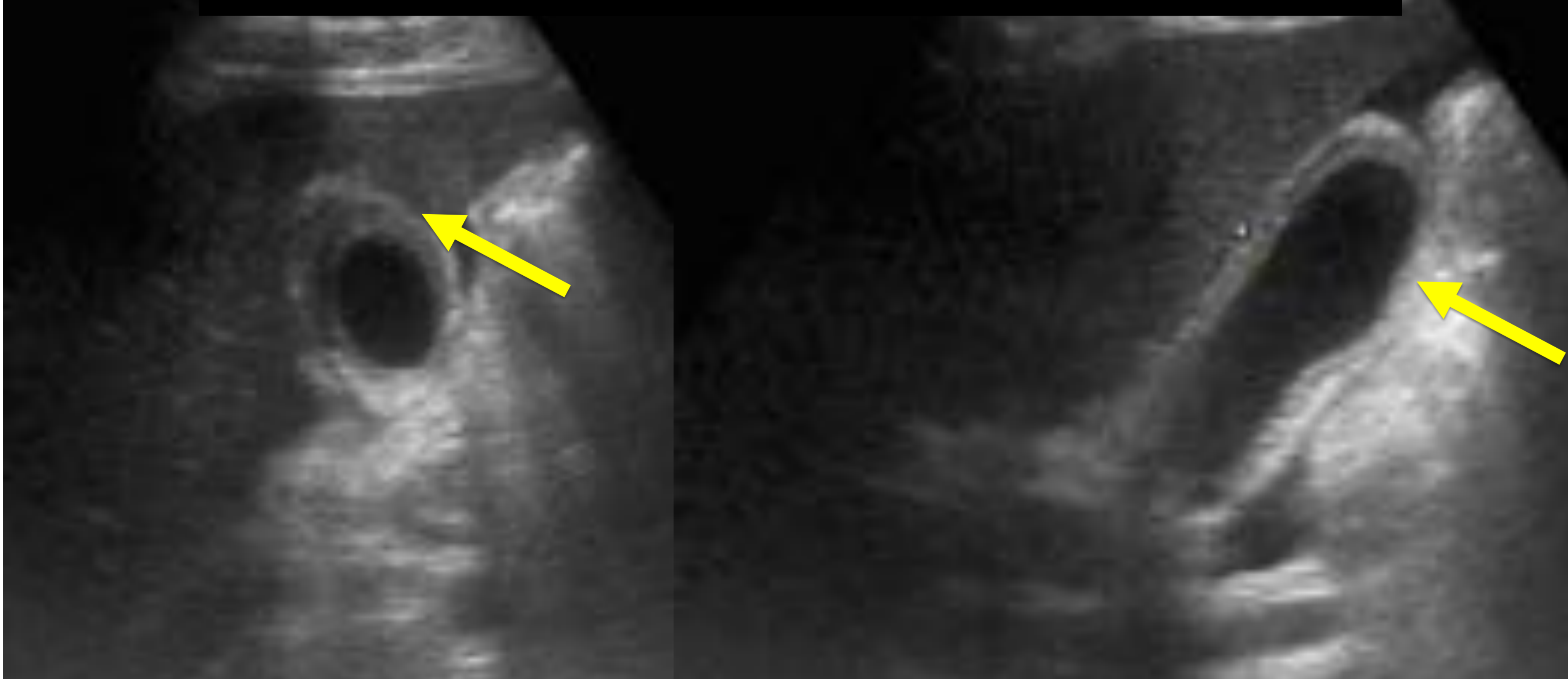
SD. DE OBSTRUCCIÓN SINUSOIDAL (SOS)

- Complicación seria, **potencialmente letal**, causada por lesión endotelial del sinusoides hepático, lo que provoca fibrosis microvascular, obstruyendo la vascularización hepática con la consecuente dilatación y congestión sinusoidal, produciendo finalmente una disrupción hepatocitaria que resulta en necrosis.
- Antes conocida como **enfermedad veno-oclusiva**.
- Se asocia fundamentalmente al **Oxaliplatino** (también con 5-FU, dacarbacina, ciclofosfamida / CFM y vincristina), tratamiento habitual de:
 - **Trasplante de médula ósea** (hasta el 10-60% de los pacientes lo presentan). Muchas veces indistinguible de la enfermedad injerto-contra-huésped (EICH).
 - Carcinoma colorrectal metastásico (hasta el 54%).
- La presentación clínica resulta de la congestión hepática:
 - Hepatoesplenomegalia con trombopenia secundaria
 - Ictericia
 - Dolor abdominal
 - Aumento de peso por ascitis progresiva
 - Finalmente fallo hepático

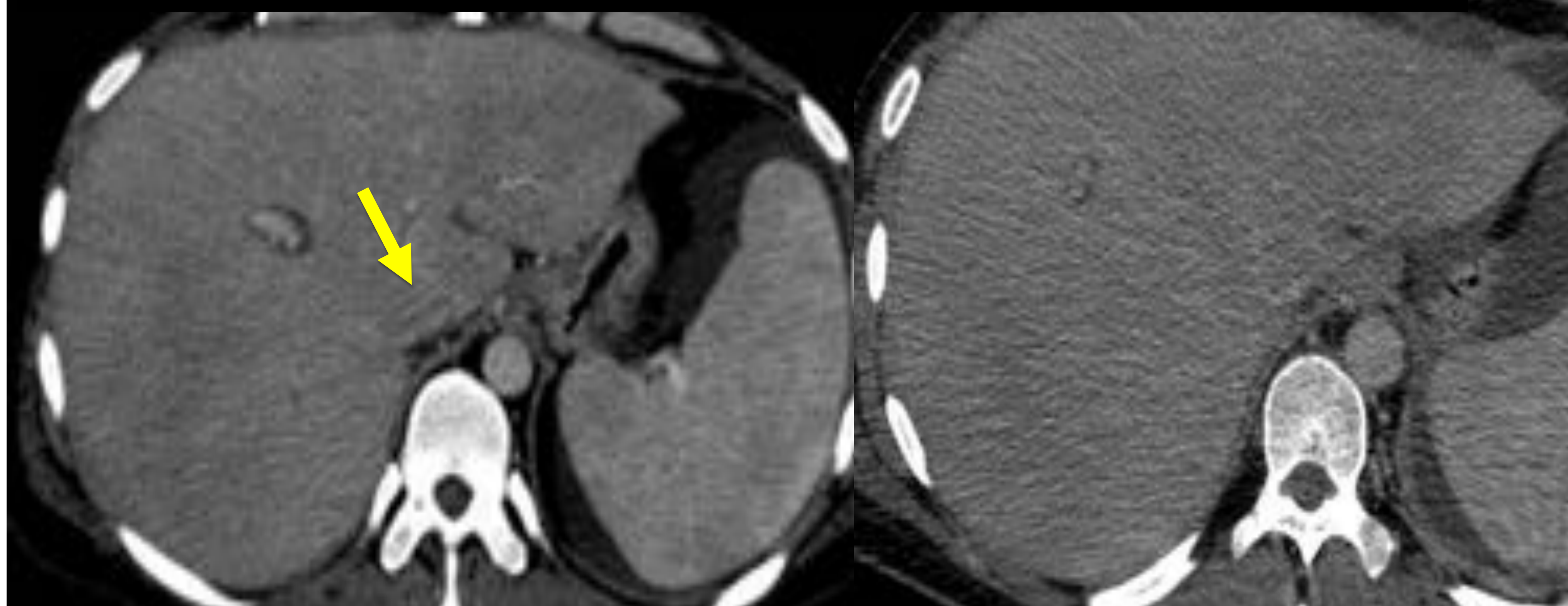
HEPATOESPLENOMEGALIA Y ASCITIS DE NUEVA APARICIÓN



ENGROSAMIENTO DE LA PARED VESICULAR

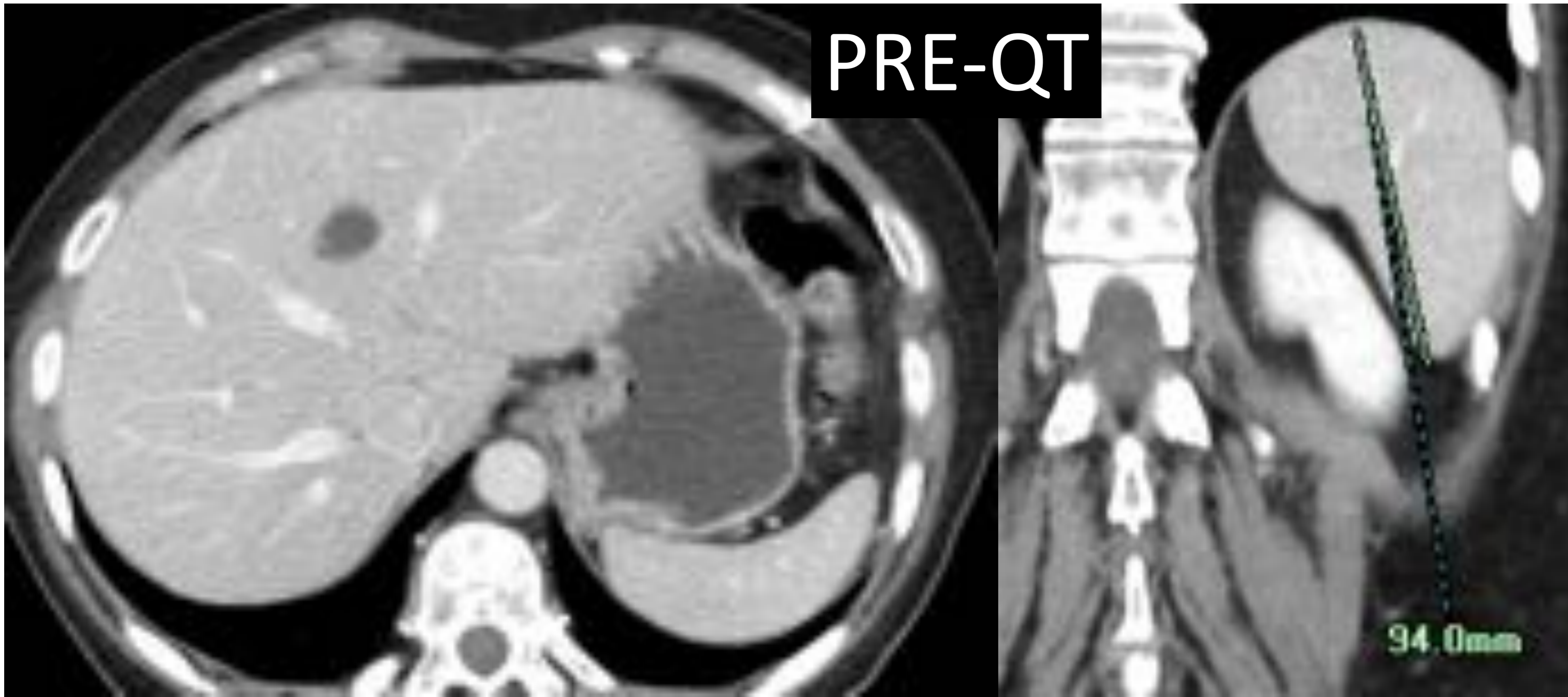


VCI Y V. SUPRAHEPÁTICAS DE CALIBRE FILIFORME



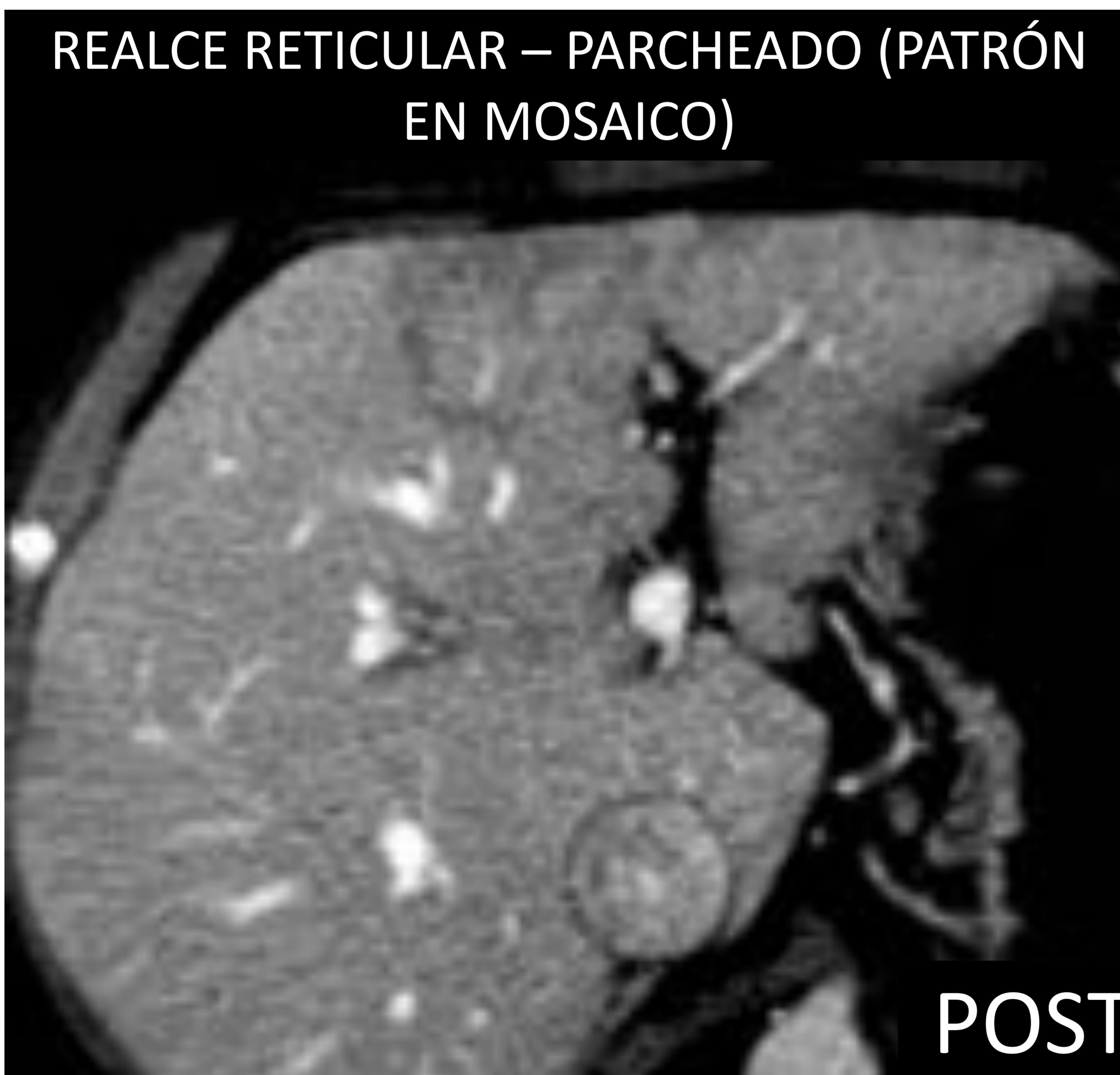
Varón de 35 años. Trasplantado de médula ósea (TMO) con mal estado general. Hallazgos radiológicos del SOS.

REVISIÓN DEL TEMA



PRE-QT

Mujer de 65 años con carcinoma colorrectal bajo tratamiento con Oxaliplatino. TC pre- y post-tratamiento mostrando hallazgos frecuentes del SOS.

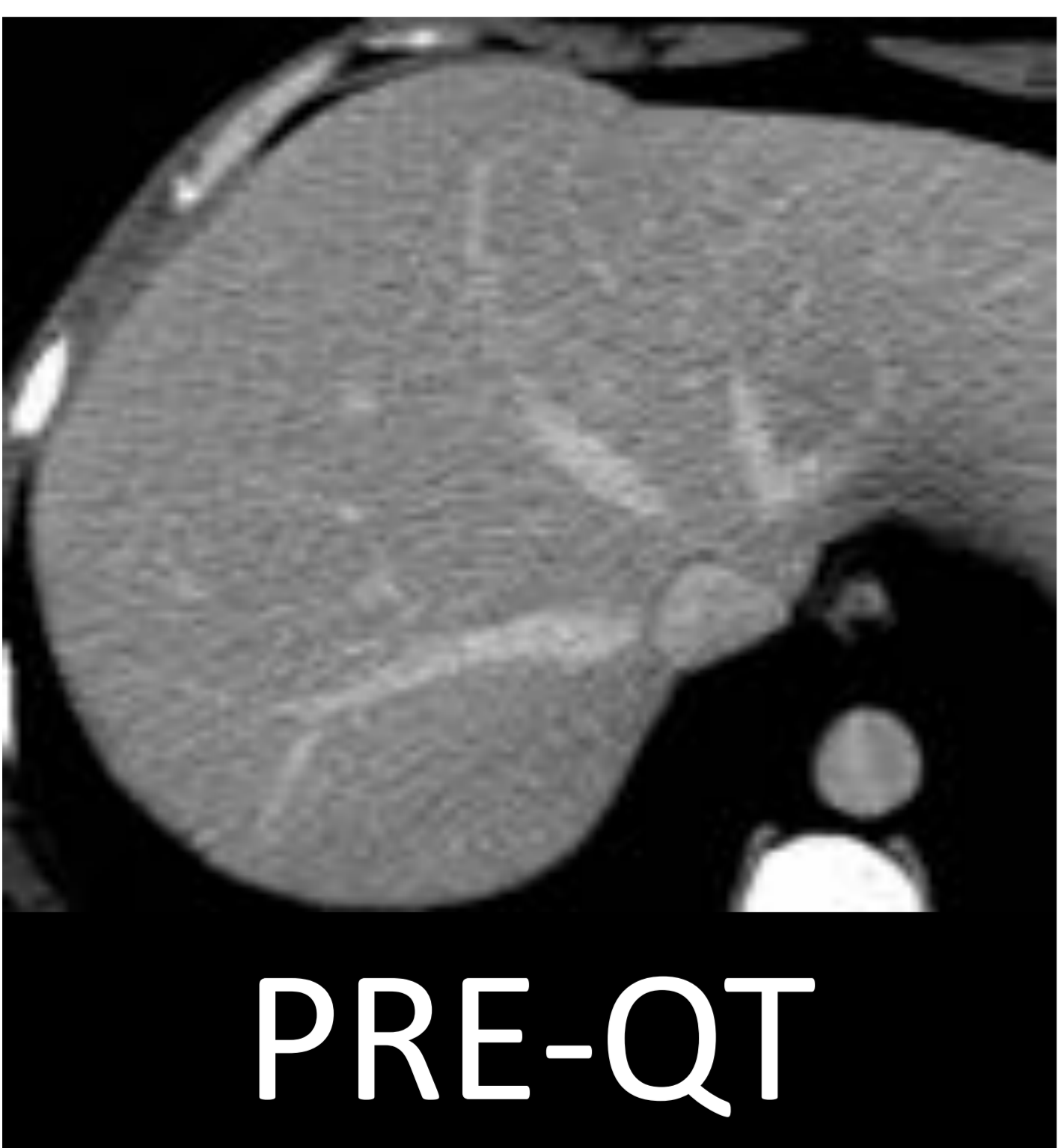


REALCE RETICULAR – PARCHEADO (PATRÓN EN MOSAICO)



ESPLENOMEGALIA DE NUEVA APARICIÓN

POST-QT



PRE-QT



VCI Y V. SUPRAHEPÁTICAS DE CALIBRE FILIFORME

POST-QT

ESPLENOMEGALIA y ASCITIS



FLUJO HEPATÓFUGO EN VENA PORTA

Varón de 43 años con Mieloma Múltiple. TC pre-TMO mostrando el calibre normal de la VCI y suprahepáticas. TC y ecografía post-TMO, estando el paciente con malestar general, dolor abdominal y elevación de enzimas hepáticas, que muestran hallazgos sugestivos de SOS.

REVISIÓN DEL TEMA

HIPERPLASIA NODULAR REGENERATIVA (HNR)



Reshamwala PA, Kleiner DE, Heller T. Nodular Regenerative Hyperplasia: Not all Nodules Are Created Equal. Hepatology 2006; 44(1): 7-14.

Transformación micronodular del parénquima hepático debido a alteraciones en el flujo sanguíneo (algunos autores lo consideran como estadio final del SOS).

Los nódulos de regeneración comprimen el parénquima hepático adyacente, atrofiándolo y condicionando Hipertensión Portal (HTP) no-cirrótica → ascitis, esplenomegalia y varices que resultan en aumento de la morbimortalidad postquirúrgica.

REVISIÓN DEL TEMA

HIPERPLASIA NODULAR REGENERATIVA (HNR)



Reshamwala PA, Kleiner DE, Heller T. Nodular Regenerative Hyperplasia: Not all Nodules Are Created Equal. Hepatology 2006; 44(1): 7-14.

Transformación micronodular del parénquima hepático debido a alteraciones en el flujo sanguíneo (algunos autores lo consideran como estadio final del SOS).

Los nódulos de regeneración comprimen el parénquima hepático adyacente, atrofiándolo y condicionando Hipertensión Portal (HTP) no-cirrótica → ascitis, esplenomegalia y varices que resultan en aumento de la morbimortalidad postquirúrgica.

- La HNR puede producirse también en otros escenarios clínicos, además de como toxicidad por QT:
 - Sd. Budd-Chiari
 - Trombosis portal crónica
 - Anomalías congénitas de la vena porta (por ej. Malformación de Abernethy)
 - TMO y trasplante de órganos sólidos
 - Enf. Autoinmunes
 - Enf. Cardiológicas (insuficiencia cardíaca, pericarditis constrictiva, etc.).
- La HNR post-QT engloba:
 - Nódulos de regeneración monoacinares: no detectables en pruebas de imagen debido a su pequeño tamaño (<5mm).
 - Nódulos de regeneración multiacinares:

REVISIÓN DEL TEMA

HIPERPLASIA NODULAR REGENERATIVA (HNR)



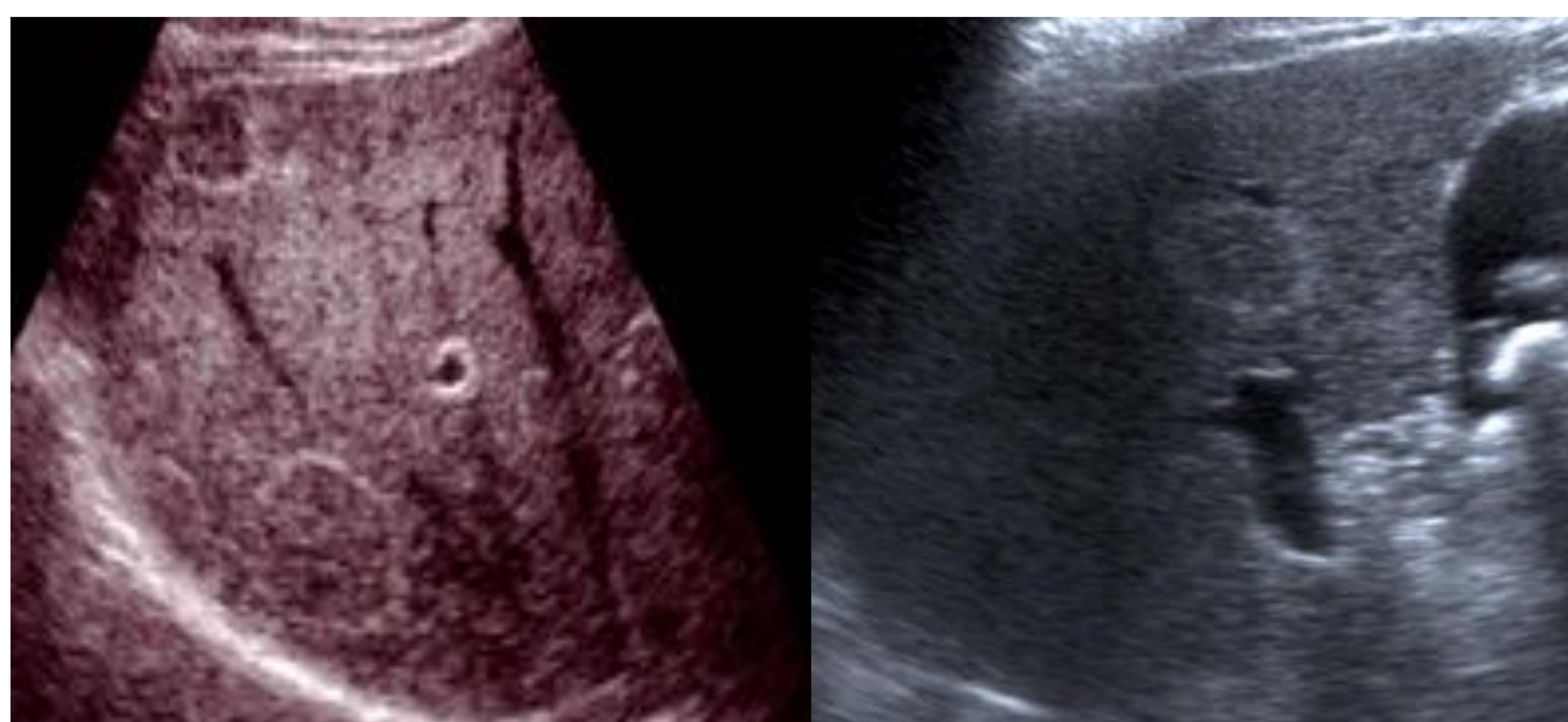
Reshamwala PA, Kleiner DE, Heller T. Nodular Regenerative Hyperplasia: Not all Nodules Are Created Equal. Hepatology 2006; 44(1): 7-14.

Transformación micronodular del parénquima hepático debido a alteraciones en el flujo sanguíneo (algunos autores lo consideran como estadio final del SOS).

Los nódulos de regeneración comprimen el parénquima hepático adyacente, atrofiándolo y condicionando Hipertensión Portal (HTP) no-cirrótica → ascitis, esplenomegalia y varices que resultan en aumento de la morbimortalidad postquirúrgica.

- La HNR puede producirse también en otros escenarios clínicos, además de como toxicidad por QT:
 - Sd. Budd-Chiari
 - Trombosis portal crónica
 - Anomalías congénitas de la vena porta (por ej. Malformación de Abernethy)
 - TMO y trasplante de órganos sólidos
 - Enf. Autoinmunes
 - Enf. Cardiológicas (insuficiencia cardíaca, pericarditis constrictiva, etc.).
- La HNR post-QT engloba:
 - Nódulos de regeneración monoacinares: no detectables en pruebas de imagen debido a su pequeño tamaño (<5mm).
 - Nódulos de regeneración multiacinares:

GRANDES NÓDULOS DE REGENERACIÓN



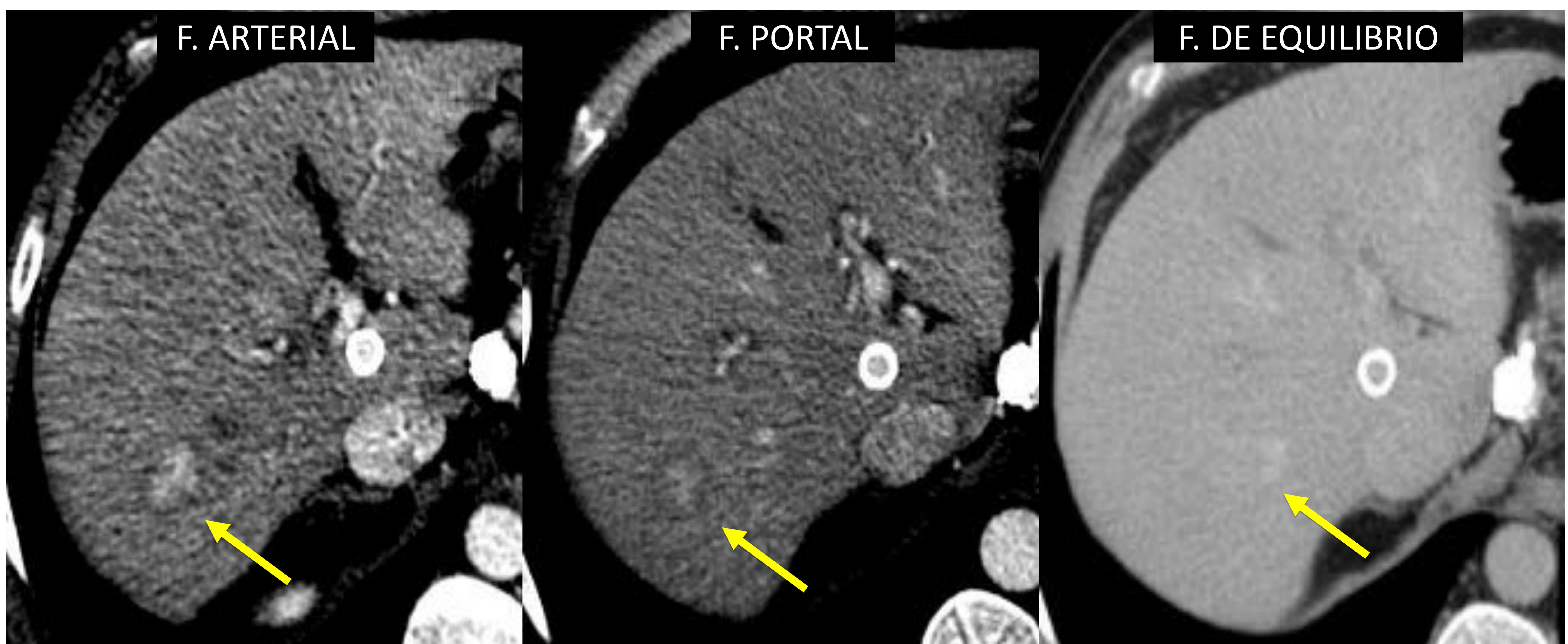
Ecografía: lesiones isoecoicas de tamaño variable con halo periférico hiperecoico (“signo del atolón”).



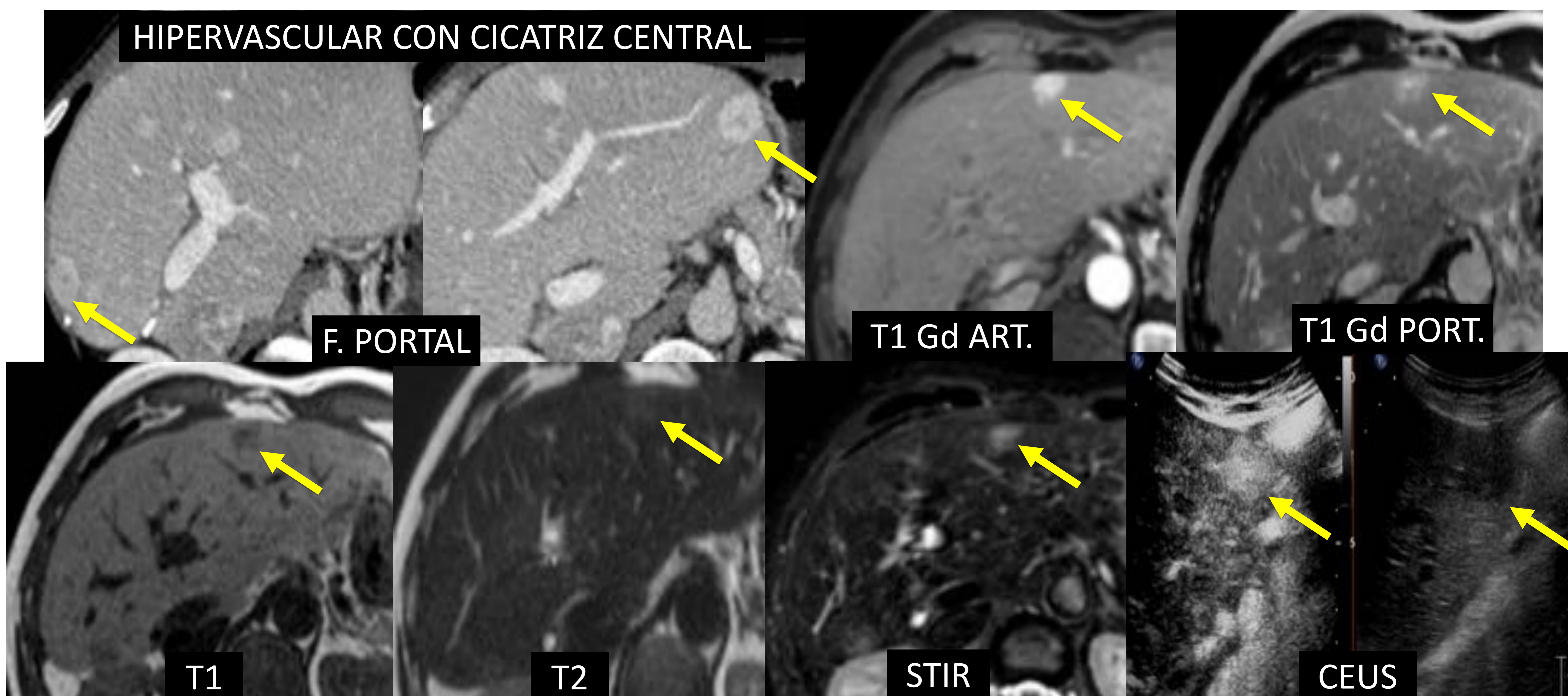
REVISIÓN DEL TEMA

HIPERPLASIA NODULAR REGENERATIVA (HNR)

- El patrón de realce puede variar en función del grado de compresión de los hepatocitos que conforman la HNR. El patrón clásico consiste en hiperatenuación en fase arterial con hiper/iso-atenuación en fases portal y tardía, aunque puede variar presentándose como lesiones isocaptantes. La HNR no suele presentar lavado en el patrón dinámico.



- Ciertas similitudes con la Hipernplasia Nodular Focal (HNF-like): cicatriz central (<50%) y similar patrón de realce.

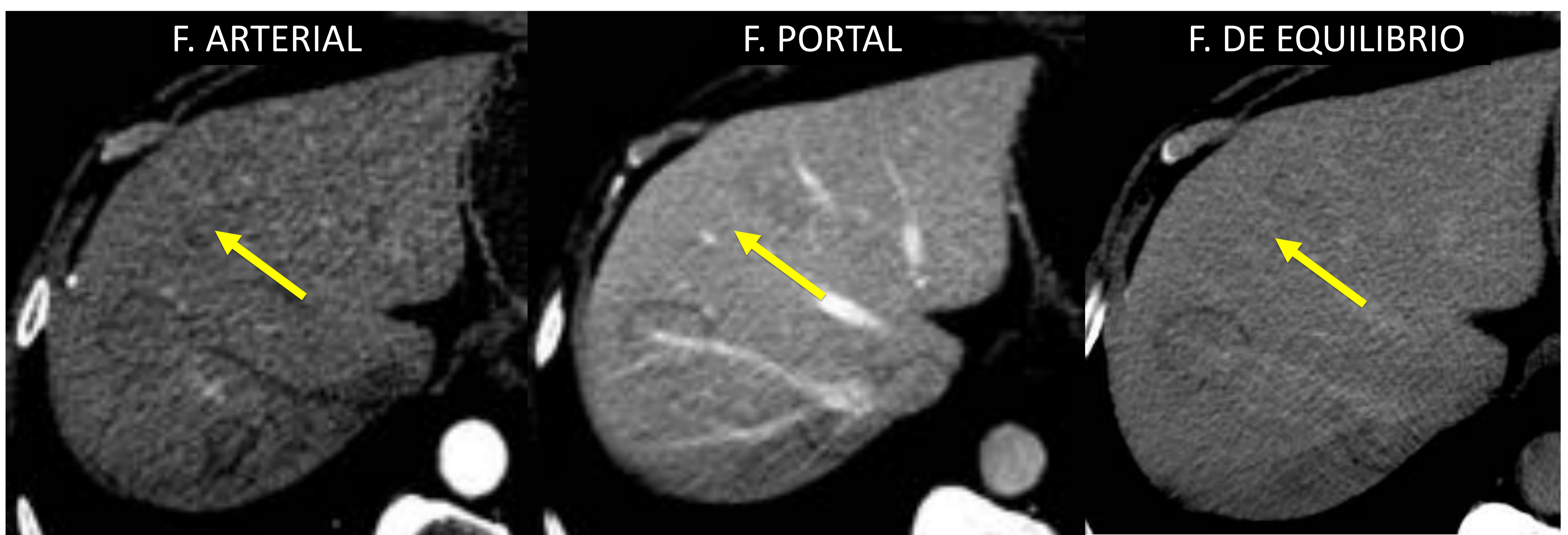


Varón de 45 años con carcinoma colorrectal. TC, RM y ecografía con contraste post-tratamiento. Lesiones hipervasculares y sin lavado en ambos lóbulos hepáticos, con cicatriz central hipocaptante, compatibles con HNR.

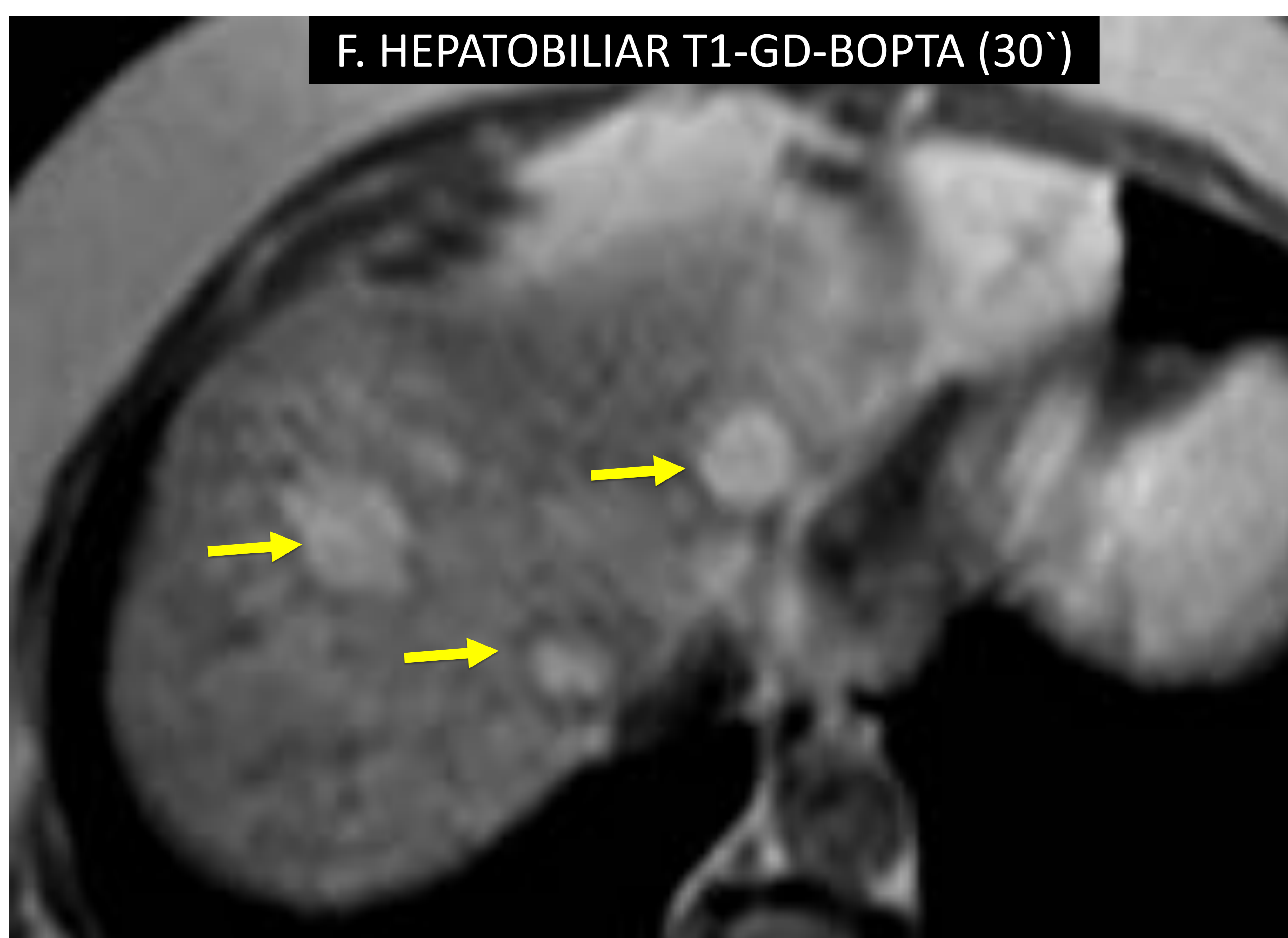
REVISIÓN DEL TEMA

HIPERPLASIA NODULAR REGENERATIVA (HNR)

- No efecto de masa ni infiltración significativa de estructuras vasculares adyacentes, al tratarse de nódulos compuestos por hepatocitos sanos pero comprimidos.



- En RM con contrastes órgano-específicos, presentan una captación similar o incluso mayor que el parénquima hepático circundante (la HNR conserva el receptor OATP1B3 en cantidades iguales o mayores que los hepatocitos sanos).



REVISIÓN DEL TEMA

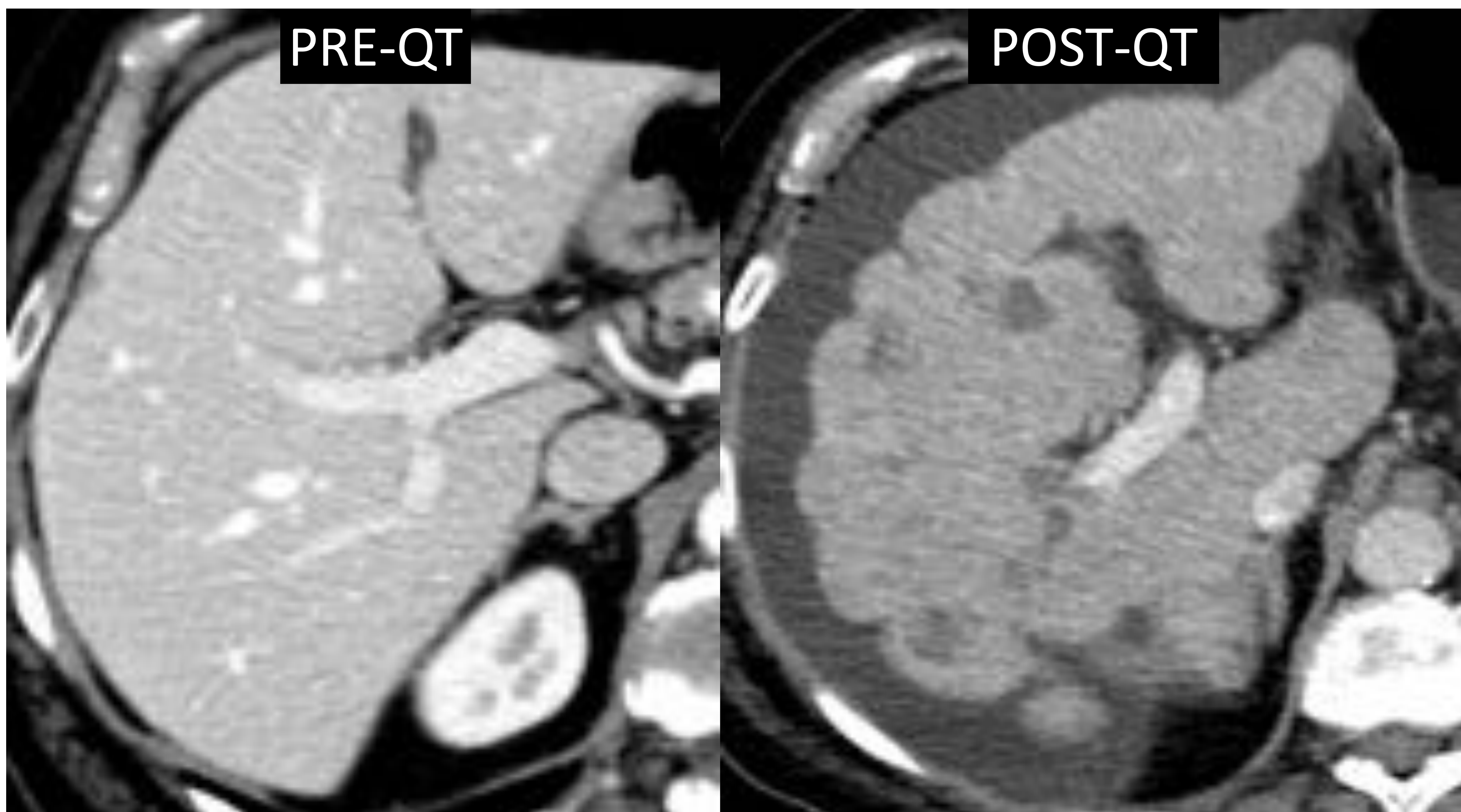
PSEUDOCIRROSIS HEPÁTICA

- Desarrollo de nodularidad hepática difusa como resultado de la administración de QT en pacientes con hígados metastásicos.
- Se asocia fundamentalmente a análogos de la pirimidina (Gemcitabina, Capecitabina), agentes usados en el tratamiento de neoplasias de mama con diseminación hepática (hasta el 75% de las pacientes lo desarrollan), y, en menor medida, de neoplasias pancreáticas.
- Puede simular una cirrosis hepática, al presentar retracción capsular y pérdida de volumen parenquimatoso. Aunque estos pacientes pueden desarrollar signos de HTP e incluso fallo hepático, los signos clínicos de la cirrosis suelen estar ausentes.

REVISIÓN DEL TEMA

PSEUDOCIRROSIS HEPÁTICA

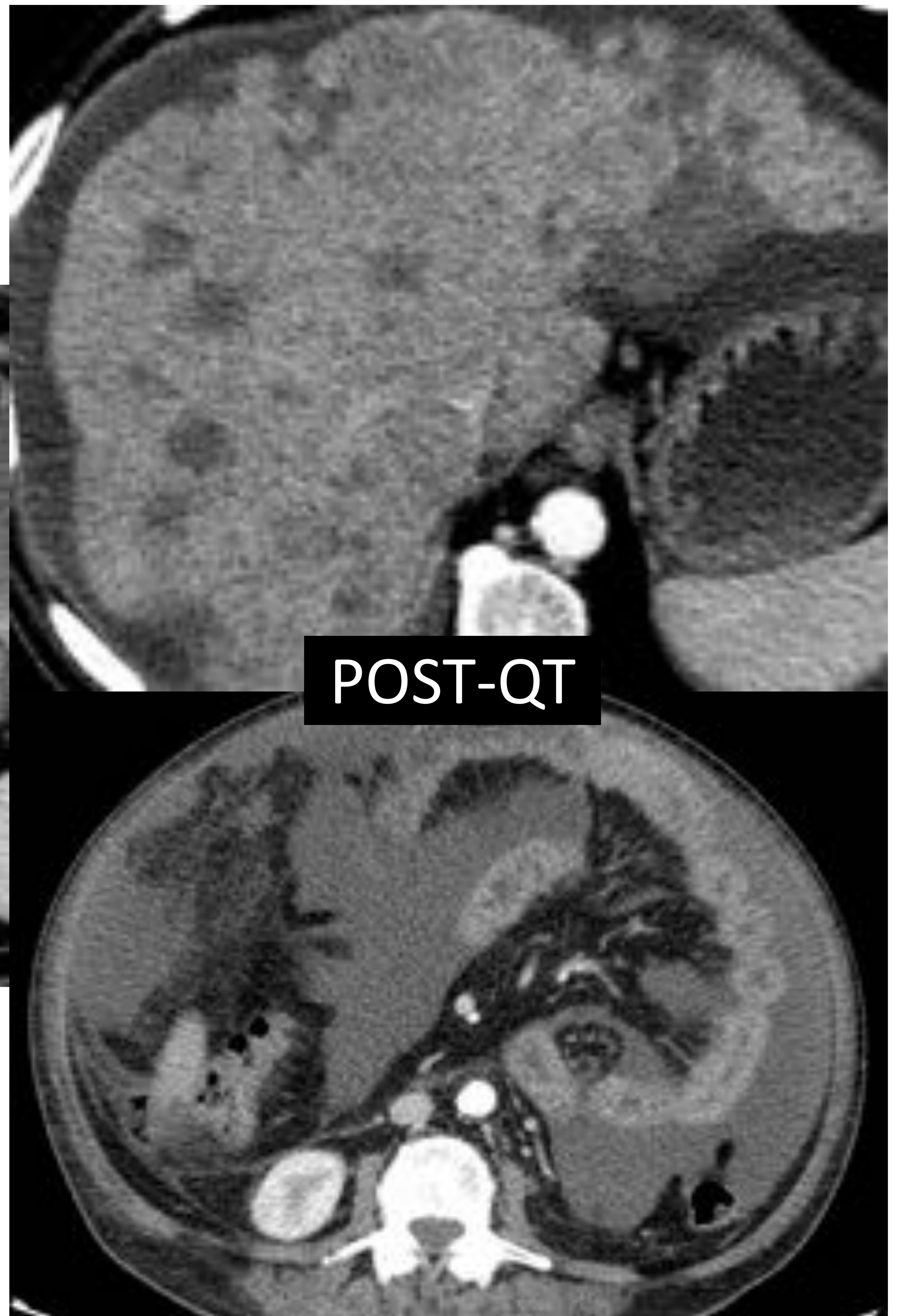
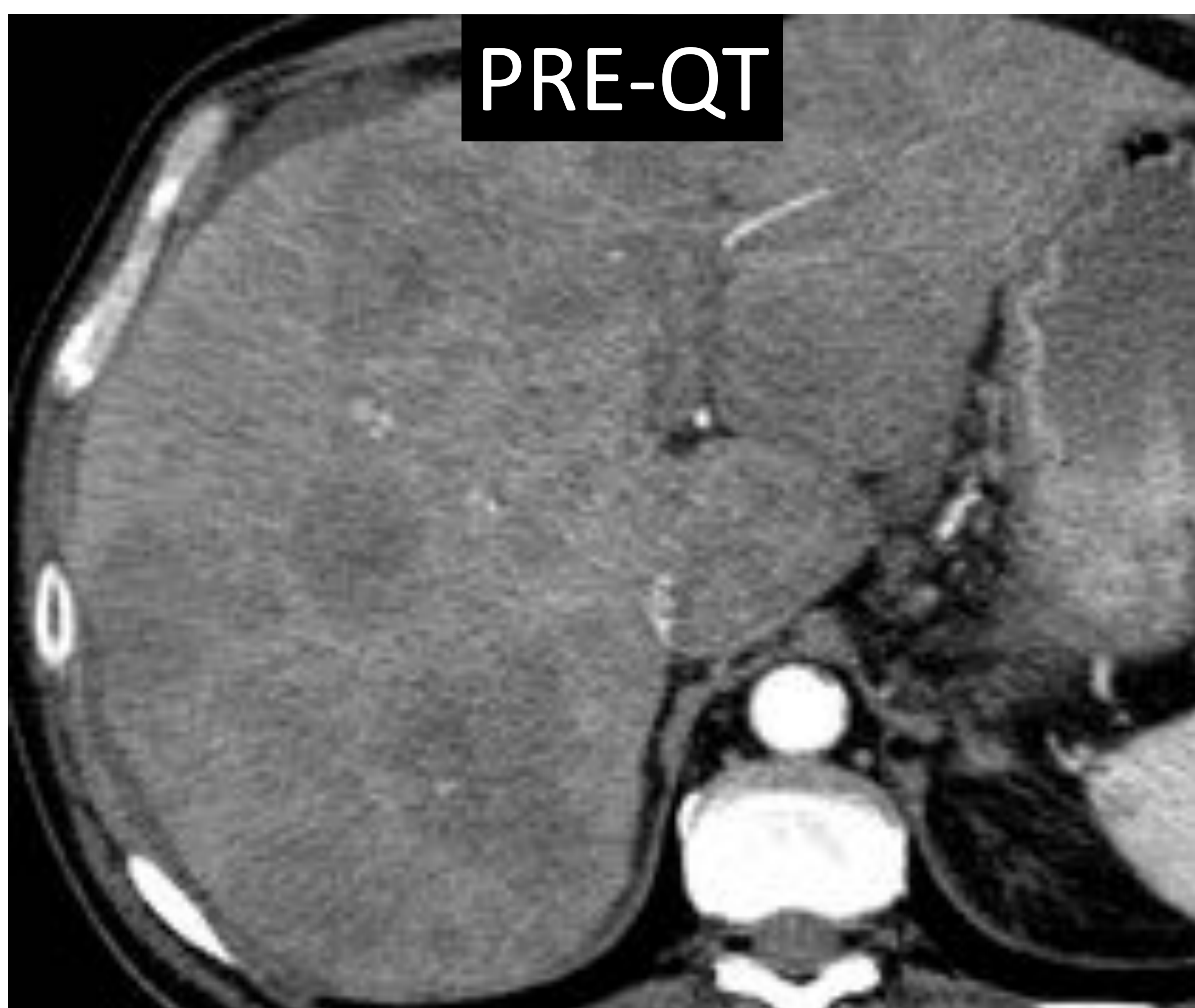
- Desarrollo de nodularidad hepática difusa como resultado de la administración de QT en pacientes con hígados metastásicos.
- Se asocia fundamentalmente a análogos de la pirimidina (Gemcitabina, Capecitabina), agentes usados en el tratamiento de neoplasias de mama con diseminación hepática (hasta el 75% de las pacientes lo desarrollan), y, en menor medida, de neoplasias pancreáticas.
- Puede simular una cirrosis hepática, al presentar retracción capsular y pérdida de volumen parenquimatoso. Aunque estos pacientes pueden desarrollar signos de HTP e incluso fallo hepático, los signos clínicos de la cirrosis suelen estar ausentes.



Mujer de 73 años con cáncer de mama metastásico. Hallazgos en TC pre- y post-QT (Capecitabina y Docetaxel), que ponen de manifiesto el desarrollo de nodularidad en los bordes del parénquima hepático con áreas de retracción capsular y pérdida de volumen del LHI, con hipertrofia compensadora del caudado, así como presencia de ascitis. En el contexto clínico adecuado, estos hallazgos son sugestivos de pseudocirrosis hepática.

REVISIÓN DEL TEMA

PSEUDOCIRROSIS HEPÁTICA



Varón de 56 años con adenocarcinoma pancreático con metástasis hepáticas múltiples en TC basal. El estudio post-QT con Oxaliplatino y Gemcitabina muestra alteración morfológica hepática compatible con pseudocirrosis, ascitis y signos de toxicidad intestinal con engrosamiento de aspecto edematoso de las asas yeyunales.

REVISIÓN DEL TEMA

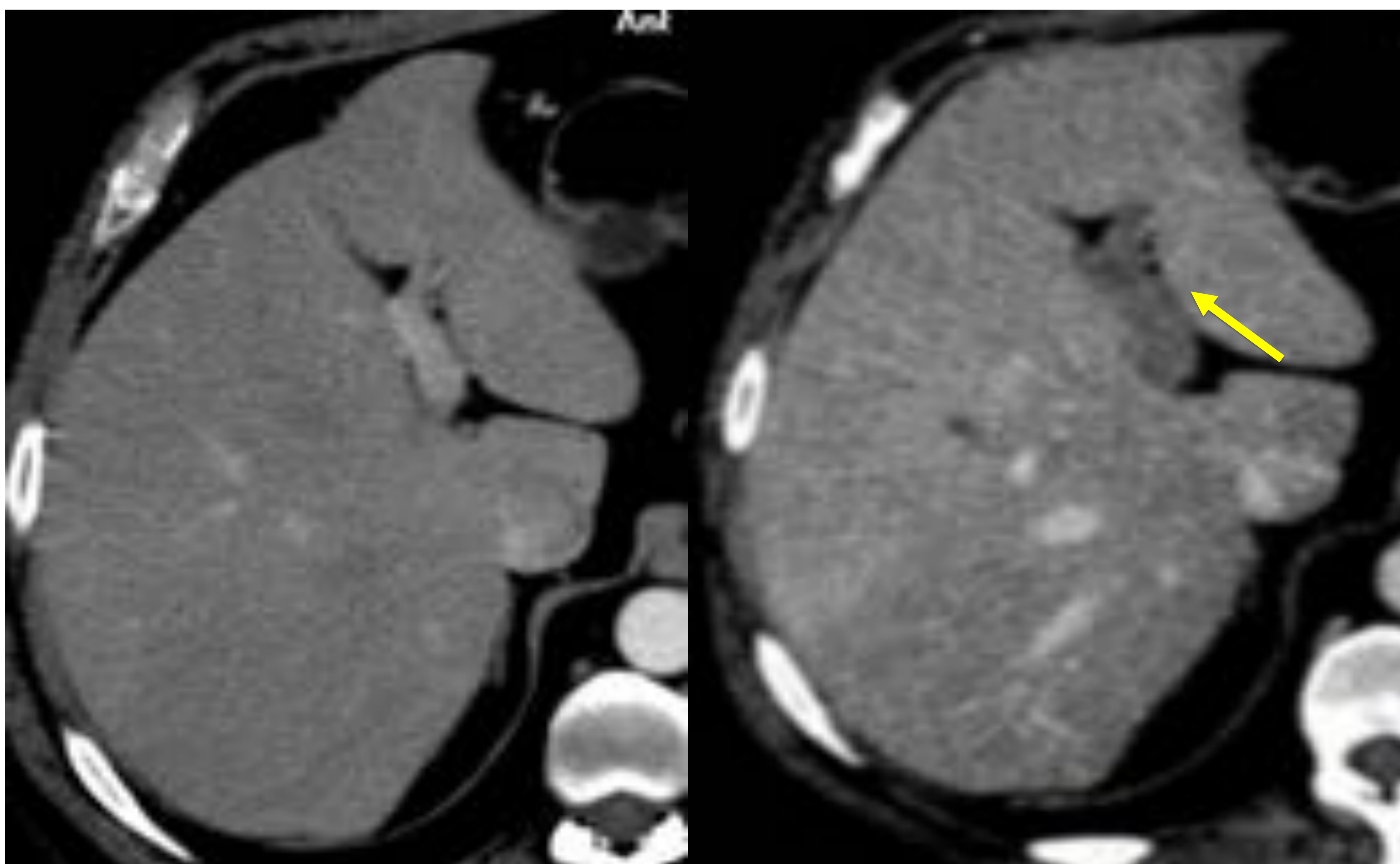
TROMBOSIS PORTAL

- La trombosis portal asociada a terapia oncológica se ha descrito con Irinotecán (esquema FOLFIRI) y Bevacizumab, sobre todo en pacientes con carcinoma colorrectal con metástasis hepáticas.
- El Bevacizumab produce una disregulación en la función de las células endoteliales, lo que aumenta el riesgo de hemorragias y trombosis.
- Habitualmente, se trata de hallazgos incidentales estando el paciente asintomático. Se suele detectar en forma de defectos de repleción de contraste en la vena porta o sus ramas, asociando áreas parenquimatosas de trastornos de flujo.

REVISIÓN DEL TEMA

TROMBOSIS PORTAL

- La trombosis portal asociada a terapia oncológica se ha descrito con Irinotecán (esquema FOLFIRI) y Bevacizumab, sobre todo en pacientes con carcinoma colorrectal con metástasis hepáticas.
- El Bevacizumab produce una disregulación en la función de las células endoteliales, lo que aumenta el riesgo de hemorragias y trombosis.
- Habitualmente, se trata de hallazgos incidentales estando el paciente asintomático. Se suele detectar en forma de defectos de repleción de contraste en la vena porta o sus ramas, asociando áreas parenquimatosas de trastornos de flujo.



Varón de 47 años con carcinoma colorrectal, tratado con Folfiri y Bevacizumab. Hallazgo incidental de trombosis portal en estudio de control, estando el paciente asintomático.

REVISIÓN DEL TEMA: tabla resumen

Toxicidad	Agente	Mecanismo	Características clínicas y analíticas	Hallazgos en imagen	Desarrollo
HÍGADO GRASO	<ul style="list-style-type: none"> • Irinotecan / FOLFIRI (Mx de CCR) • Gemcitabina • Oxaliplatino • Taxanos • Cetuximab • Tamoxifeno • Metotrexate 	<ul style="list-style-type: none"> • Infiltración grasa por estrés oxidativo (esteatosis) • En ocasiones, la degeneración hepatocitaria provoca inflamación (esteatohepatitis) • Posible evolución a cirrosis hepática en algunos casos 	<ul style="list-style-type: none"> • A menudo clínicamente silente • Elevación leve de transaminasas • Riesgo aumentado de complicaciones postquirúrgicas 	<ul style="list-style-type: none"> • Difuso / focal • US: hiperecoico • TC: disminución en la atenuación • RM: caída de señal en T1-fuera-de-fase con respecto a T1-en-fase (grasa microscópica) 	2 semanas – 2 meses tras tratamiento
SOS	<ul style="list-style-type: none"> • QT en altas dosis (TMO) • Oxaliplatino (MX hepáticas de CCR) • 6-MP • 5-FU • Vincristina • Dacarbacina • CFM (ciclofosfamida) 	<p>Lesión microvascular → fibrosis → obstrucción del sinusoides hepático</p> <p>Finalmente provoca lesión hepatocitaria</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Potencialmente mortal • Hepato-esplenomegalia • Ascitis, aumento de peso • Dolor abdominal • Ictericia 	<ul style="list-style-type: none"> • Ascitis • Engrosamiento de pared vesicular • Hepato-esplenomegalia • Flujo portal disminuido o invertido • Realce hepático en mosaico (parcheado o reticular) 	Precoz (1-3 semanas tras inicio del tratamiento)
HNR	Generalmente asociado a la QT (no específico de ningún agente en concreto), aunque puede verse en otros escenarios clínicos	Trasformación micronodular del hígado en respuesta a isquemia crónica	<ul style="list-style-type: none"> • Compresión y atrofia del parénquima circundante: HTP • Riesgo aumentado de morbilidad postquirúrgica 	<ul style="list-style-type: none"> • Signos de HTP • US: lesiones isoecoicas con halo hiperecoico (“signo del atolón”) • Patrón dinámico: hiperatenuación en fase arterial con hiper/iso-atenuación en fases portal y tardía (variable), sin lavado. • Hiperintensio en fase hepatobiliar en RM con contraste órgano-específico 	Incluso años después del tratamiento
PSEUDO-CIRROSIS HEPÁTICA	<ul style="list-style-type: none"> • Gemcitabina (tratamiento de Mx hepáticas de cáncer de mama y páncreas). • Oxaliplatino (Folfox) (tratamiento de Mx hepáticas de CCR) 	Nodularidad hepática difusa simulando cirrosis	HTP (sin rasgos clínicos de cirrosis)	<ul style="list-style-type: none"> • Contorno hepático nodular • Pérdida de volumen segmentario con hipertrofia compensadora del lóbulo caudado • Retracción capsular 	4-8 meses tras tratamiento
TROMBOSIS PORTAL	<ul style="list-style-type: none"> • Irinotecan / Folfiri • Bevacizumab <p>(Mx hepáticas del CCR)</p>	Disminución de la capacidad de cicatrización de células endoteliales: hemorragia y trombosis	Habitualmente asintomático	<ul style="list-style-type: none"> • Defecto de repleción en vena porta o sus ramas • Área de trastorno de la perfusión de morfología en cuña 	Durante el tratamiento

REVISIÓN DEL TEMA

MANEJO DE LA TOXICIDAD HEPÁTICA POR QT

ESCENARIO CLÍNICO

Hallazgo incidental en estudio de control (asintomático)

Hallazgo incidental en perfil hepático en análisis de control (asintomático)

Síntomas y signos clínicos y analíticos de fallo hepático

Paciente con TMO con hallazgos clínicos y analíticos de SOS

MANEJO

REVISAR HISTORIA CLÍNICA: AVERIGUAR EL TRATAMIENTO ONCOLÓGICO ADMINISTRADO EN CADA CASO

- Valorar posible toxicidad hepática: hígado graso, SOS, HNR, pseudocirrosis, trombosis portal
- Valorar simuladores de toxicidad hepática: ascitis, carcinomatosis peritoneal, insuficiencia cardíaca, etc.
- Descartar malignidad

Elevación de transaminasas

Elevación < 3x

Elevación 3 – 5 x

Elevación > 3 – 5 x

Seguimiento

Realizar prueba de imagen para valorar toxicidad hepática por QT y descartar malignidad

Stop QT

Ecografía

Confirmar diagnóstico de SOS y excluir simuladores (EICH)

CONCLUSIONES

- Los avances en el tratamiento del cáncer han conseguido mejorar la supervivencia global de los pacientes oncológico. No obstante, estas mejoras no están exentas de efectos secundarios que debemos conocer.
- La toxicidad hepática de la quimioterapia es amplia y se engloba en cinco principales entidades: la esteatosis/esteatohepatitis, el síndrome de obstrucción sinusoidal, la hiperplasia nodular regenerativa, la pseudocirrosis hepática y la trombosis portal.
- Familiarizarse con el espectro de complicaciones hepatotóxicas del tratamiento quimioterápico, así como con sus hallazgos en imagen, resulta esencial para conseguir un manejo óptimo de los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Vernuccio F, Dioguardi Burgio M, Barbiera F, Cusma S, Badalamenti G, Midiri M, et al. CT an MR imaging of chemotherapy-induced hepatopathy. *Abdominal Radiology* 2019; 44:3312-3324.
2. Ngo D, Jia JB, Green CS, Gulati AT, Lall C. Cancer therapy related complications in the liver, pancreas, and biliary system: an imaging perspective. *Insights Imaging* 2015; 6:665-677.
3. Robinson PJA. The effects of cancer chemotherapy on liver imaging. *Eur Radiol* 2009; 19:1752-1762.
4. Alessandrino F, Tirumani SH, Krajewski KM, Shinagare AB, Jagannathan JP, Ramaiya NH, et al. Imaging of hepatic toxicity of systemic therapy in a tertiary cancer centre: chemotherapy, haematopoietic stem cell transportation, molecular targeted therapies, and immune checkpoint inhibitors. *Clinical Radiology* 2017; 72:521-533.
5. Viswanathan C, Truong MT, Sagebiel TL, Bronstein Y, Vikram R, Patnana M, et al. Abdominal and Pelvic Complications of Nonoperative Oncologic Therapy. *RadioGraphics* 2014; 34:941-961.
6. 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 Radiological Manifestations of Chemotherapy Toxicity. *Radiology* 2011; 256(1):41-56.
7. Maor Y, Malnick S. Liver Injury Induced by Anticancer Chemotherapy and Radiation Therapy. *International Journal of Hepatology* 2013; 815105.
8. Thatishetty AV, Agresti N, O'Brien CB. Chemotherapy-Induced Hepatotoxicity. *Clin Liver Dis* 2013; 17:671-686.
9. Han NY, Park BJ, Sung DJ, et al. Chemotherapy-induced Focal Hepatopathy in Patients with Gastrointestinal Malignancy: Gadoteric Acid-enhanced and Diffusion-weighted MR Imaging with Clinical-Pathologic Correlation. *Radiology* 2014; 271(2):416-425.
10. Sharma A, Houshyar R, Bhosale P, Choi JI, Gulati R, Lall C. Chemotherapy induced liver abnormalities: an imaging perspective. *Clinical and Molecular Hepatology* 2014; 20:317-326.
11. Granata V, Fusco R, Setola SV, et al. Liver radiologic findings of chemotherapy-induced toxicity in liver colorectal metastases patients. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 2019;23:9697-9706.
12. McWhirter D, Kitteringham N, Jones RP, Malik H, Park K, Palmer D. Chemotherapy induced hepatotoxicity in metastatic colorectal cancer: A review of mechanisms and outcomes. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2013; 88:404-415.
13. Meunier L, Larrey D. Chemotherapy-associated steatohepatitis. *Annals of Hepatology* 2020; 19:597-601.
14. López Sala P, Alberdi Aldasoro N, Unzué García Falces G. Efectos adversos de las terapias dirigidas contra el cáncer: lo que el radiólogo debe saber. *Radiología* 2020; 62(3):229-242.
15. Toksvang LN, Schmidt MS, Arup S, Larsen RH, Frandsen TL, Schmiegelow K, et al. (2019) Hepatotoxicity during 6-thioguanine treatment in inflammatory bowel disease and childhood acute lymphoblastic leukaemia: A systematic review. *PLoS ONE* 14(5): e0212157.
16. Reshamwala PA, Kleiner DE, Heller T. Nodular Regenerative Hyperplasia: Not all Nodules Are Created Equal. *Hepatology* 2006; 44(1): 7-14.

Gracias por vuestra atención

maria.leturia@gmail.com