

TOXICIDAD ABDOMINAL INDUCIDA POR QUIMIOTERÁPICOS CLÁSICOS Y TERAPIAS DIRIGIDAS

Complicaciones que el radiólogo debe conocer



Ana Ezponda Casajús, Ignacio González de la Huebra,
Pablo Bartolomé Leal, Ignacio González Crespo,
Isabel Vivas Pérez, María Arraiza Sarasa

aezponda@unav.es

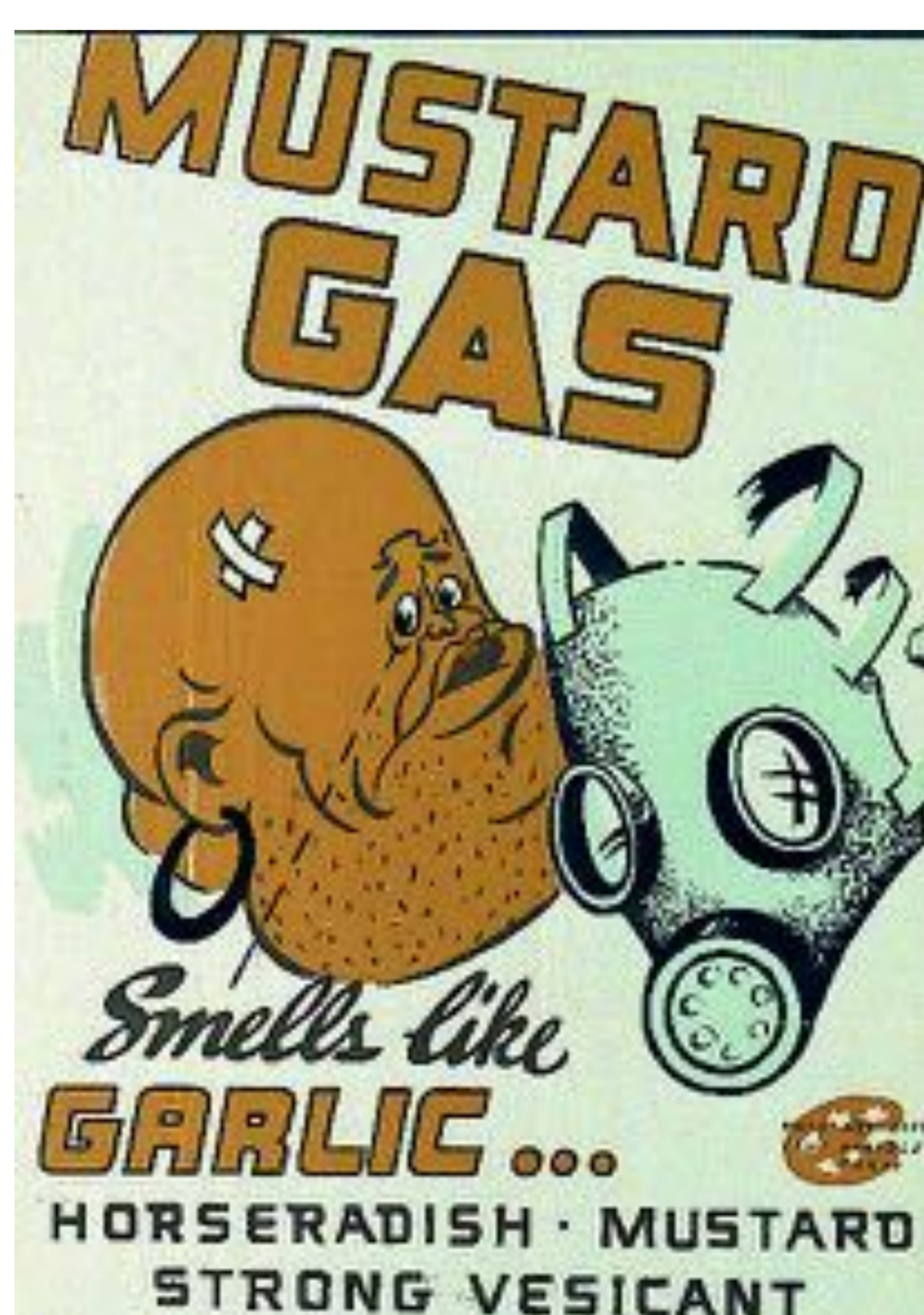
Clínica Universidad de Navarra
Pamplona, España

OBJETIVO DOCENTE

Conocer las diferentes complicaciones abdominales y vasculares, infrecuentes pero reversibles, en pacientes oncológicos en tratamiento activo con quimioterápicos clásicos y terapias dirigidas.

REVISIÓN DEL TEMA

INTRODUCCIÓN



Póster diseñado por las Fuerzas Armadas de Texas, indicando las claves para la identificación del gas mostaza por su olor.

En la Primera Guerra Mundial, los soldados expuestos al **“gas mostaza”** experimentaron, con el tiempo, cambios tóxicos, especialmente en la piel y en la médula ósea.

Al mismo tiempo, la armada estadounidense estudió una serie de derivados químicos similares a este gas para desarrollar armas más potentes. En el curso de este estudio, se comprobó cómo un derivado nitrogenado del gas mostaza mostraba actividad frente al linfoma. El descubrimiento se confirmó en el año 1942, en la universidad de Yale, cuando los farmacólogos Goodman y Gilman comprobaron la eficacia temporal de extractos del gas mostaza (clormetina, mustina) en pacientes con linfoma no-Hodgkin.

La mostaza nitrogenada sirvió para el desarrollo de nuevos agentes más potentes, los quimioterápicos alquilantes.

INTRODUCCIÓN

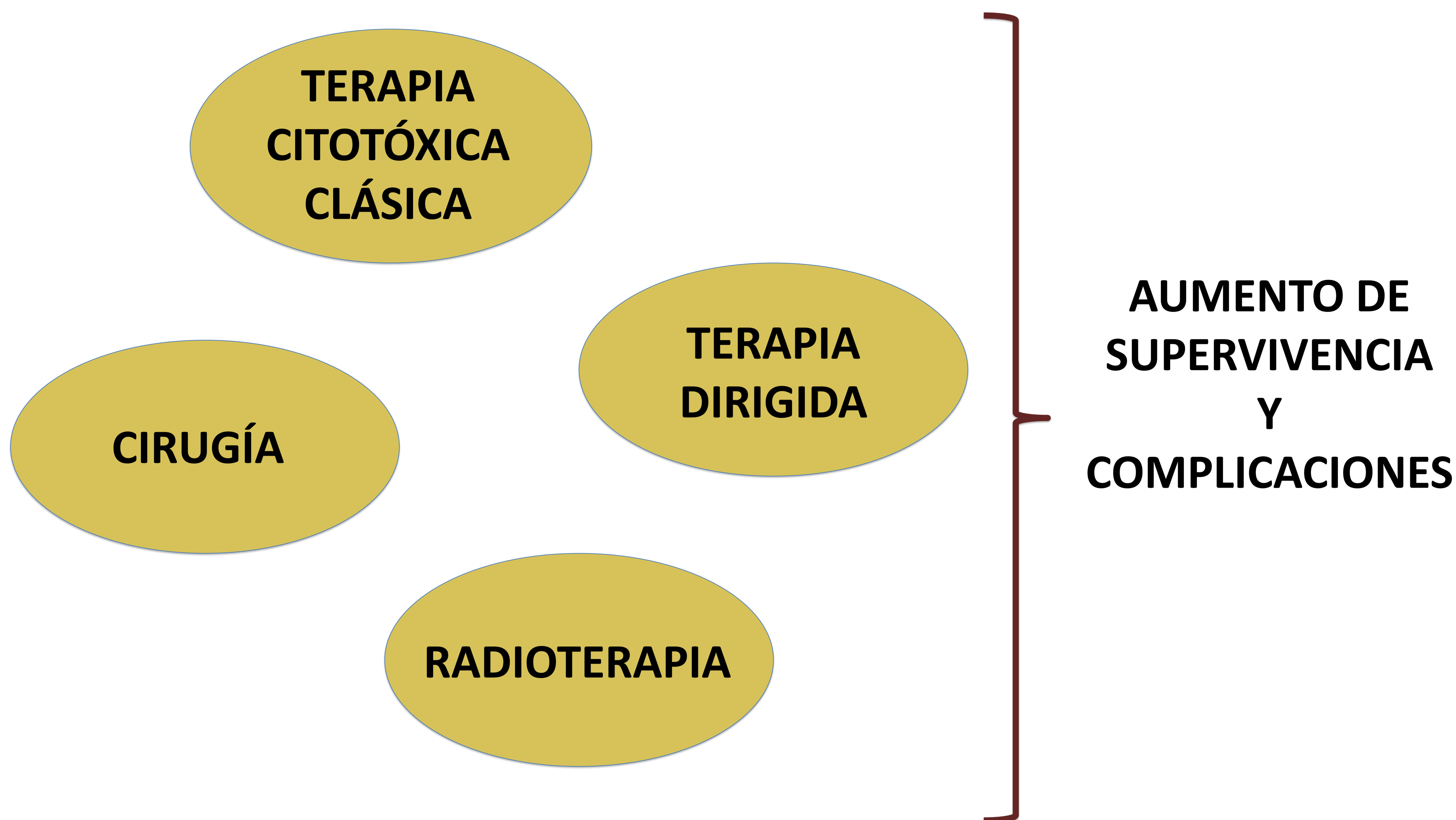
Agentes citotóxicos clásicos

CLASE	AGENTES
<i>Alquilantes</i>	Busulfán, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalán
<i>Nitrosureas</i>	Carmustina
<i>Platinos</i>	Carboplatino, cisplatino, oxaliplatino
<i>Antimetabolitos</i>	Capecitabina, 5-FU, metotrexato, citarabina...
<i>Antibióticos antitumorales</i>	Bleomicina, daunorrubicina, doxorubicina...
<i>Taxanos</i>	Docetaxel, paclitaxel
<i>Derivados de la vinca</i>	Vincristina, vinblastina, vinorelbina
<i>Inhibidores de la topoisomerasa</i>	Etopósido, irinotecán, topotecán

Terapias moleculares dirigidas

CLASE	AGENTES (diana)
<i>Anticuerpos monoclonales</i>	Bevacizumab (VEGFR) Cetuximab (EGFR) Rituximab (CD20)
<i>Inhibidores de tirosinkinasa (TKI)</i>	Erlotinib (EGFR mutado) Sunitinib (VEGFR) Sorafenib (VEGFR) Imatinib (KIT, proteína de fusión BCR/ABL)
<i>Agentes dirigidos a otras moléculas</i>	Everolimus (mTor) Bortezomib (proteasoma) ATRA (proteína PML/RAR)
<i>Citoquinas</i>	IL-2 (vía de señalización de IL-2) Interferon (células NK activas)
<i>Terapias inmunomoduladoras</i>	Talidomina Lenalidomida

TOXICIDAD POR QUIMIOTERAPIA



TOXICIDAD POR QUIMIOTERÁPICOS

VASCULARES

<i>Aterotromboembólicas</i>	Cisplatino, gemcitabina, bevacizumab
<i>Venosas</i>	Talidomida, lenalidomida, IL2, platinos
<i>Derrame pericárdico</i>	ATRA, imatinib

HEPÁTICAS

<i>Hígado graso</i>	Irinotecán, oxaliplatino
<i>Enfermedad venooclusiva</i>	Trasplante médula ósea, ciclofosfamida, oxaliplatino
<i>Pseudocirrosis</i>	Cualquier quimioterápico

PANCREÁTICAS

<i>Pancreatitis</i>	L-asparaginasa, sorafenib, pazopanib
---------------------	--------------------------------------

GASTROINTESTINALES

<i>Enteritis</i>	5FU, irinotecán, cetuximab, anti-VEGFR y EGFR
<i>Colitis neutropénica</i>	5FU, paclitaxel, docetaxel, cualquiera que cause neutropenia
<i>Neumatosis o perforación</i>	Bevacizumab

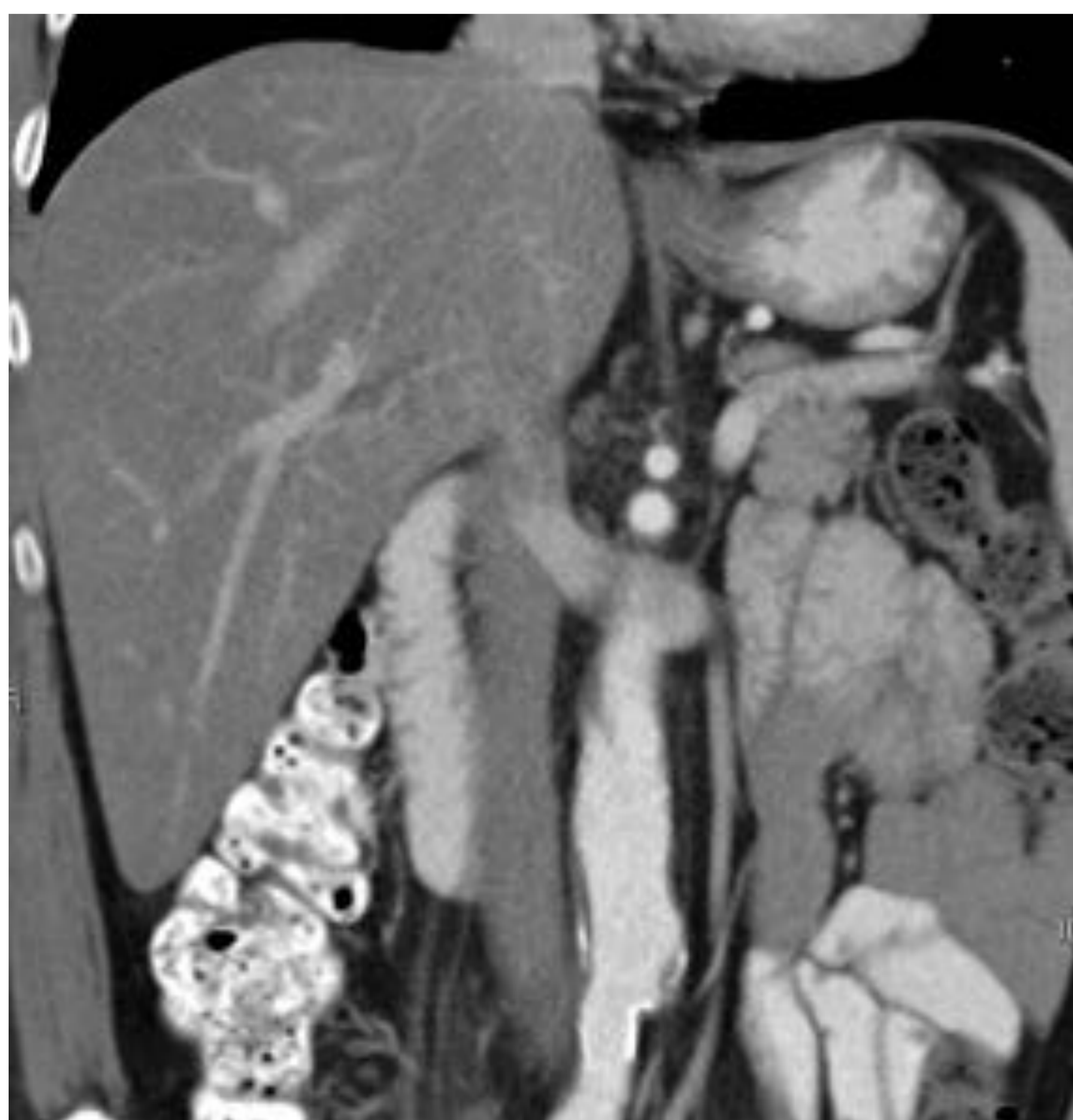
GENITOURINARIAS

<i>Cistitis hemorrágica</i>	Ciclofosfamida, ifosfamida
-----------------------------	----------------------------

TOXICIDAD HEPÁTICA

1. ESTEATOSIS

10/04/2015



20/07/2015



Adenocarcinoma de pulmón metastásico en tratamiento con platinos. En la TC de control realizada tres meses después, se observa una disminución difusa de la atenuación hepática, por infiltración grasa.

- Irinotecán, 5FU, platinos...

- Difusa o focal.

- “Esteatohepatitis asociada a la quimioterapia”.

- Puede alterar la función hepática y los planes de resección, especialmente en pacientes con cáncer colorrectal y metástasis hepáticas (tratamiento con FOLFIRI). En estos casos, la esteatosis >30% se ha asociado a mayor morbilidad post-quirúrgica y, si se trata de esteatohepatitis, a mayor mortalidad en los 90 días siguientes a la intervención (mortalidad del 15% vs 2%) [2].

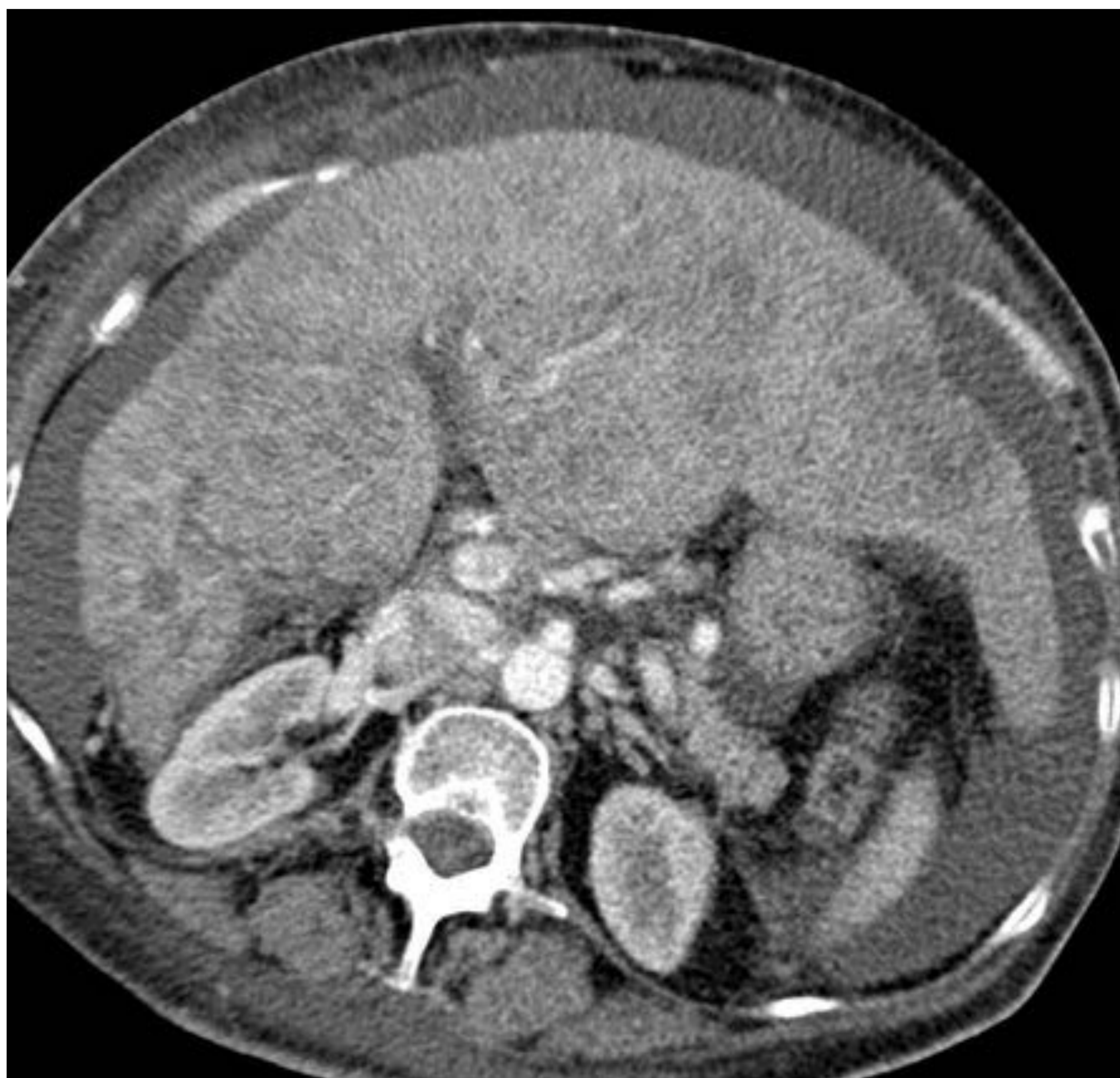
TOXICIDAD HEPÁTICA

2. PSEUDOCIRROSIS

- Enfermedad metastásica hepática, especialmente en **cáncer de mama**.

- Nodularidad del contorno hepático por las metástasis y áreas de retracción capsular, que simula un hígado "cirrótico" [2,3].

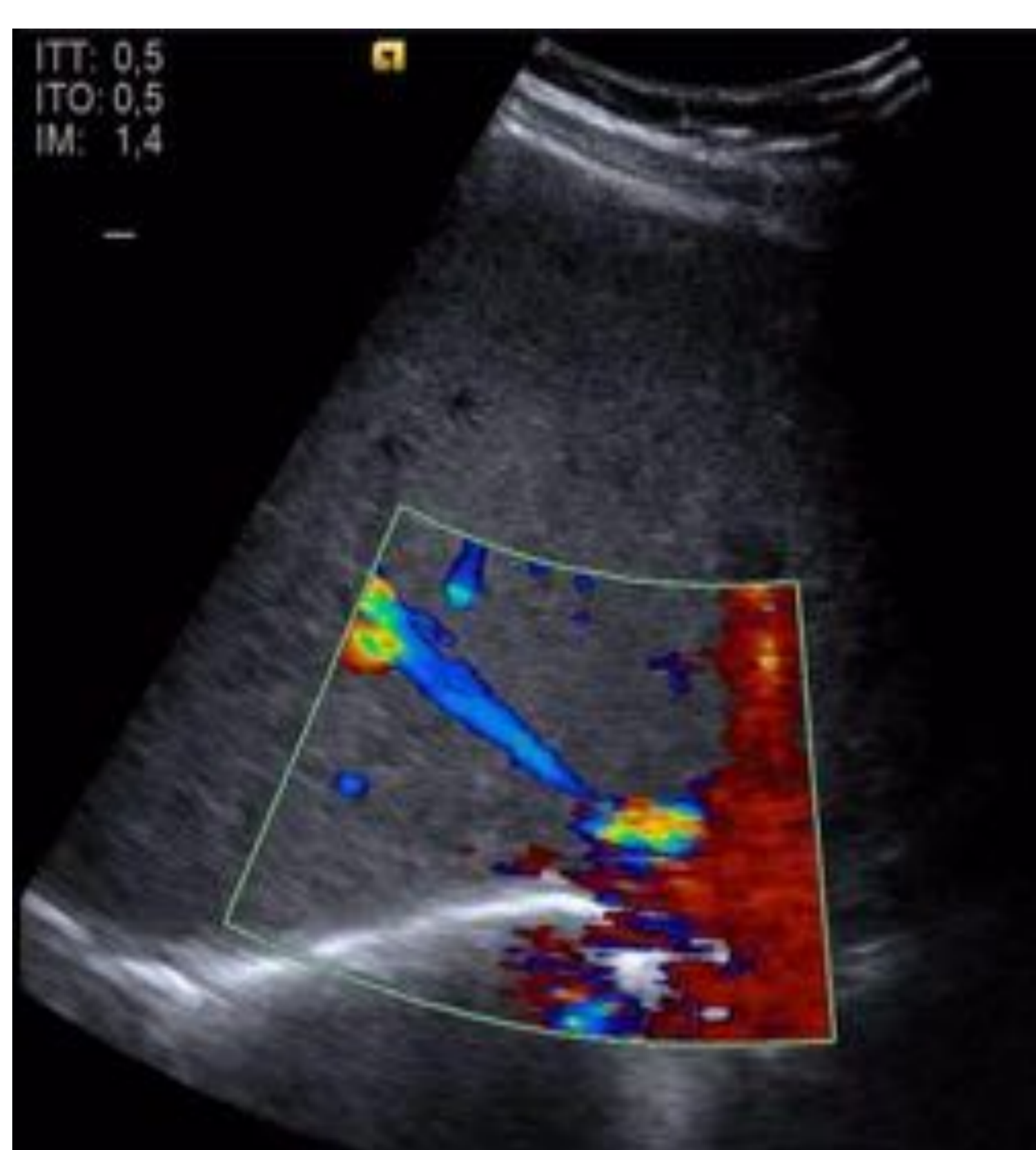
- Puede ser reversible tras finalización del tratamiento.



Pseudocirrosis en paciente con cáncer de mama metastásico. Irregularidad del contorno hepático, en las regiones próximas a las metástasis y moderada cantidad de ascitis.

TOXICIDAD HEPÁTICA

3. ENFERMEDAD VENOOCLUSIVA O SÍNDROME DE OBSTRUCCIÓN SINUSOIDAL (SOS)



En la ecografía de este paciente con leucemia y SOS post-trasplante de MO, se observa moderada cantidad de ascitis, edema perivesicular y “afilamiento” de las venas suprahepáticas (imagen de arriba a la izquierda). En la imagen de arriba a la derecha, se identifica flujo portal hepatópeto, con ligera fascidad en la morfología de la onda.

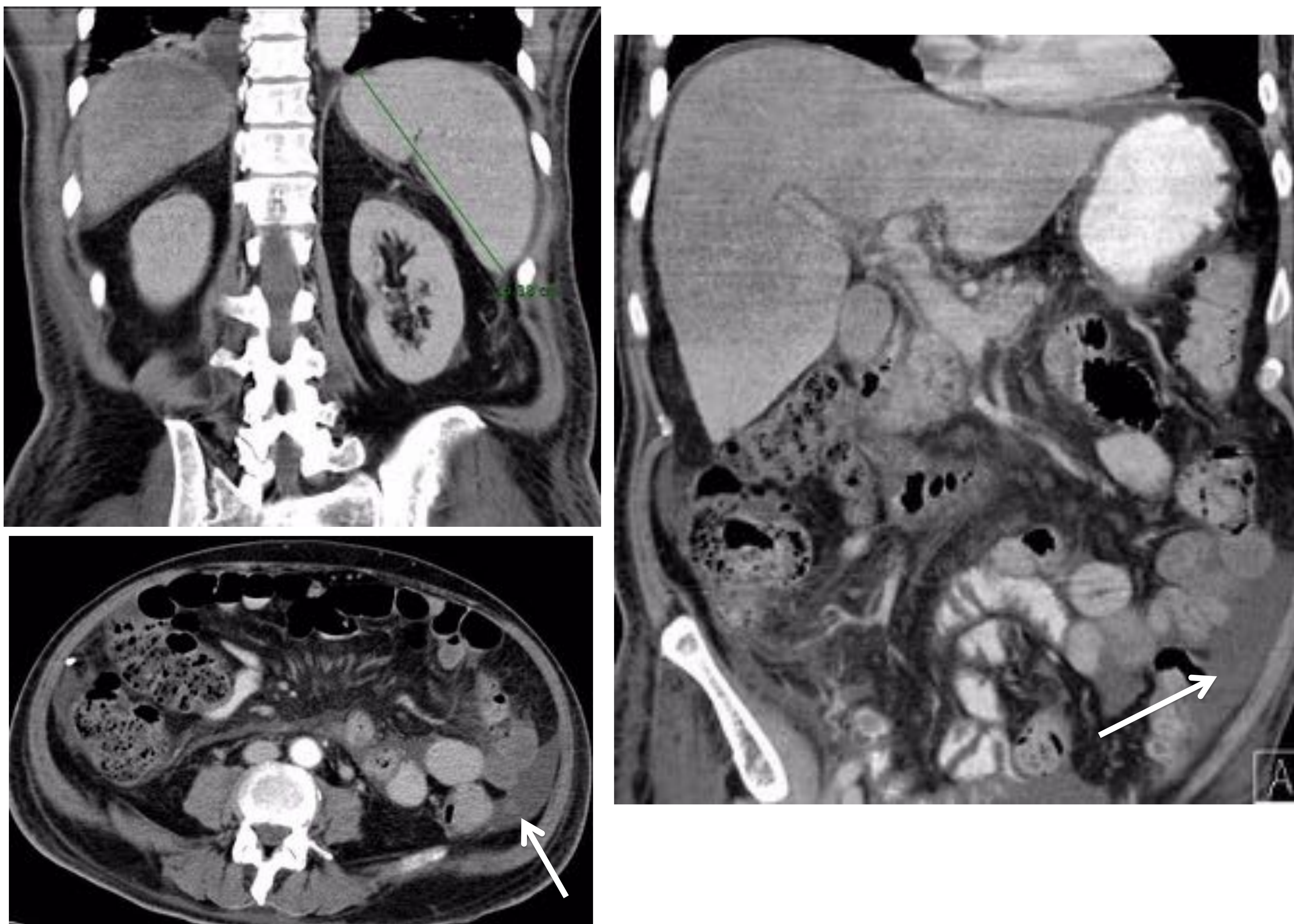
- Complicación típica del **trasplante de médula ósea**. También con altas dosis de quimioterapia citotóxica (ciclofosfamida, oxaliplatino, dacarbacina, vincristina...).
- Clínica: fallo hepático, ictericia y dolor abdominal. Aumento de “peso”.
- Anatomía patológica: destrucción de las vénulas hepáticas con fibrosis y obstrucción sinusoidal por los hepatocitos necróticos [3,4].
- No hay tratamiento específico. Clave la prevención. Alta morbilidad y mortalidad.

TOXICIDAD HEPÁTICA

3. ENFERMEDAD VENOOCLUSIVA O SÍNDROME DE OBSTRUCCIÓN SINUSOIDAL (SOS)

Los hallazgos en TC de la enfermedad venooclusiva incluyen [3,4]:

- **Hepatomegalia** y esplenomegalia.
- Edema perivesicular.
- **Ascitis**.
- **Disminución** del calibre de las **venas hepáticas**, especialmente de la derecha, con posible recanalización de las venas umbilicales.



Leve hepatomegalia con alteración en la perfusión hepática, especialmente en el lóbulo derecho y segmentos mediales del izquierdo. La porción distal de las venas hepáticas se visualiza con dificultad. Se acompaña de ligera cantidad de ascitis (flechas blancas), de predominio en ambas gotieras paracólicas y edematización del tejido celular subcutáneo. Los hallazgos, en un pacientes con LMA y altas dosis de quimioterápicos, sugieren SOS.

TOXICIDAD PANCREÁTICA

1. PANCREATITIS



Edematización focal de parte del cuerpo y cola de la glándula pancreática en un paciente con cáncer renal metastásico en tratamiento con pazopanib (TKI). Se acompaña de una discreta estriación de la grasa peripancreática [3-5].

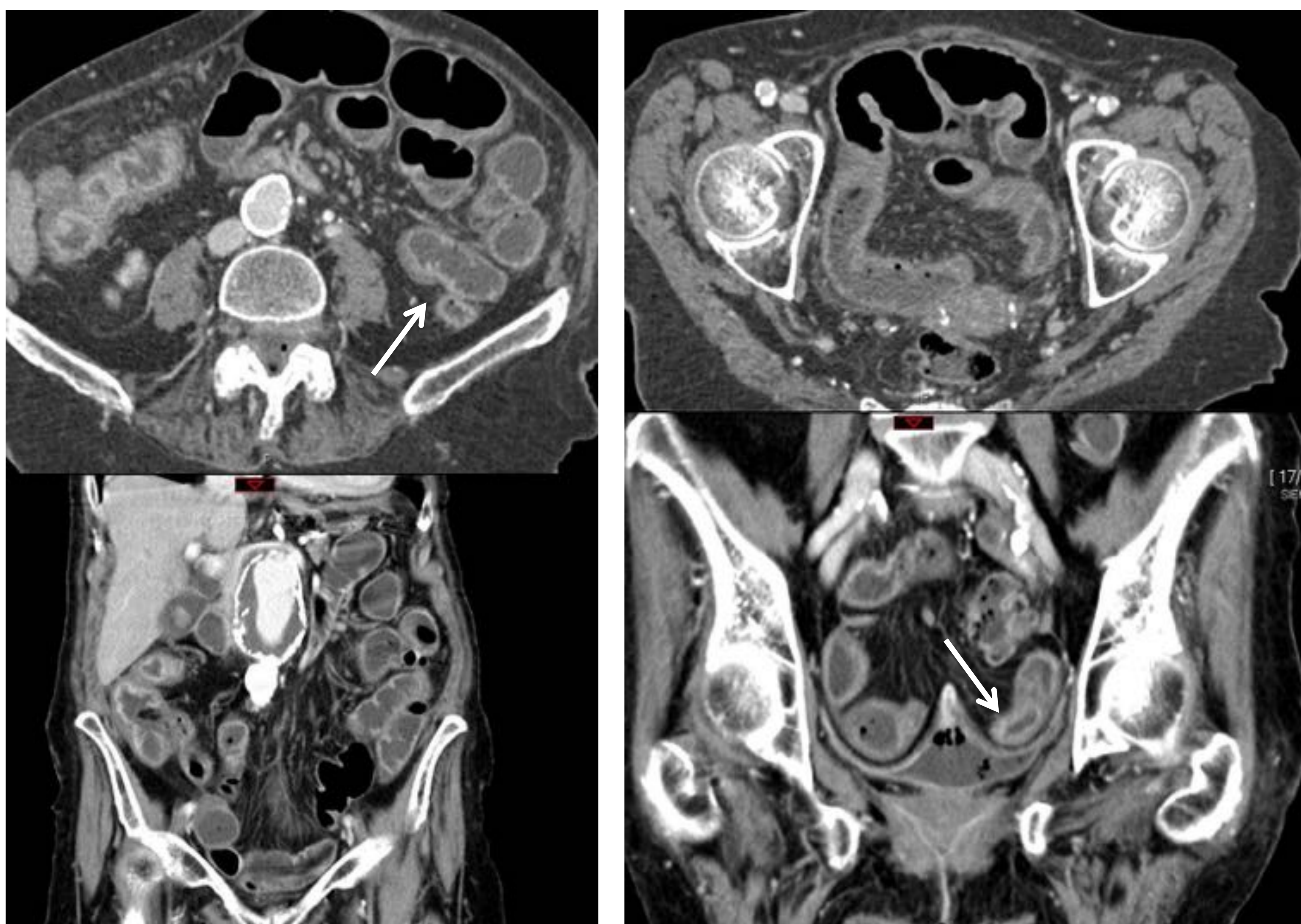
Se objetivó en el estudio analítico aumento de la amilasa y lipasa.

El cuadro cedió tras la suspensión del fármaco e inicio de tratamiento con sorafenib.

TOXICIDAD GASTROINTESTINAL

1. ENTERITIS Y COLITIS

- Dolor abdominal, náuseas y diarrea: síntomas clásicos asociados a toxicidad por agentes citotóxicos.
- Toxicidad inespecífica.
- Enteritis: difusa o con especial afectación del íleon distal [4,6].



Pancolitis inducida por sunitinib en un paciente con cáncer renal estadio IV. Se observa engrosamiento y realce de la pared del intestino delgado y colon (flechas blancas).

TOXICIDAD GASTROINTESTINAL

1. ENTERITIS Y COLITIS

COLITIS POR CLOSTRIDIUM DIFFICILE

Proceso infeccioso favorecido por la inmunosupresión inducida por la quimioterapia.

Muchos pacientes oncológicos llevan, además, tratamientos antibióticos de amplio espectro que predisponen a la infección por **Clostridium difficile**.

TC: engrosamiento difuso de la pared del colon, con discreta estriación de la grasa y ligera cantidad de ascitis. “*Signo del acordeón*” [4,6].

Al tratarse de una afectación de la mucosa del colon, la estriación de la grasa es mínima.

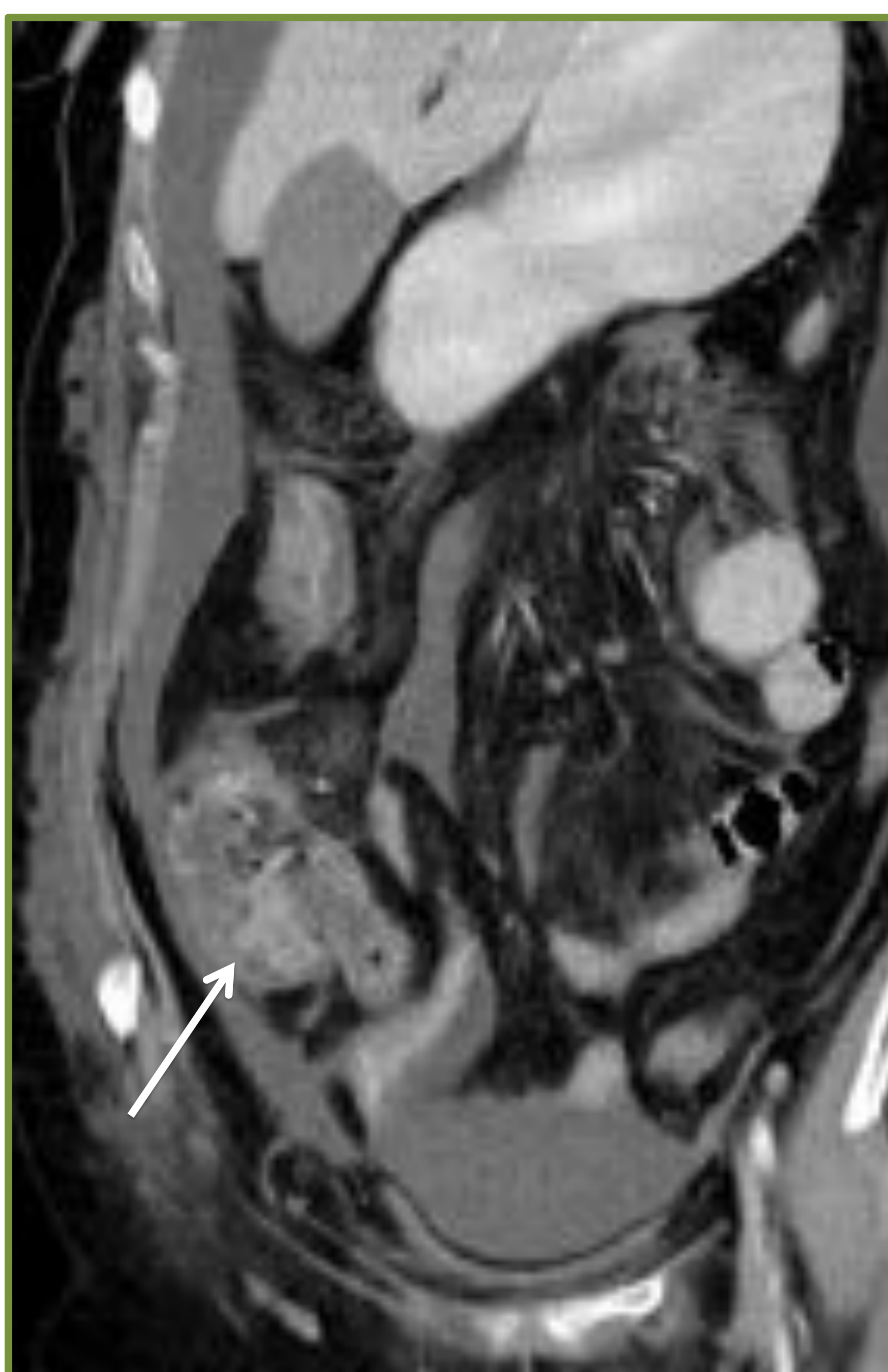


Colitis pseudomembranosa. Engrosamiento de la pared del colon transverso y descendente, con escasa estriación de la grasa adyacente (flechas blancas).

TOXICIDAD GASTROINTESTINAL

1. ENTERITIS Y COLITIS

COLITIS NEUTROPÉNICA



- Pacientes **inmunosuprimidos** por la quimioterapia, especialmente en trasplantados de médula ósea.
- El daño en la mucosa cecal inducido por la quimioterapia favorece la traslocación bacteriana e infección de esa porción intestinal, muchas veces con áreas de necrosis. Dado el riesgo de isquemia, es importante un diagnóstico precoz.
- **Inflamación transmural del ciego.** Puede asociar inflamación de la pared del colon ascendente (*como en el caso presentado*) e íleon terminal [4,6].

TOXICIDAD GASTROINTESTINAL

2. ÍLEO PARALÍTICO

Vincristina y vinblastina → **neurotoxicidad** sobre el plexo autonómico de la pared intestinal [4].

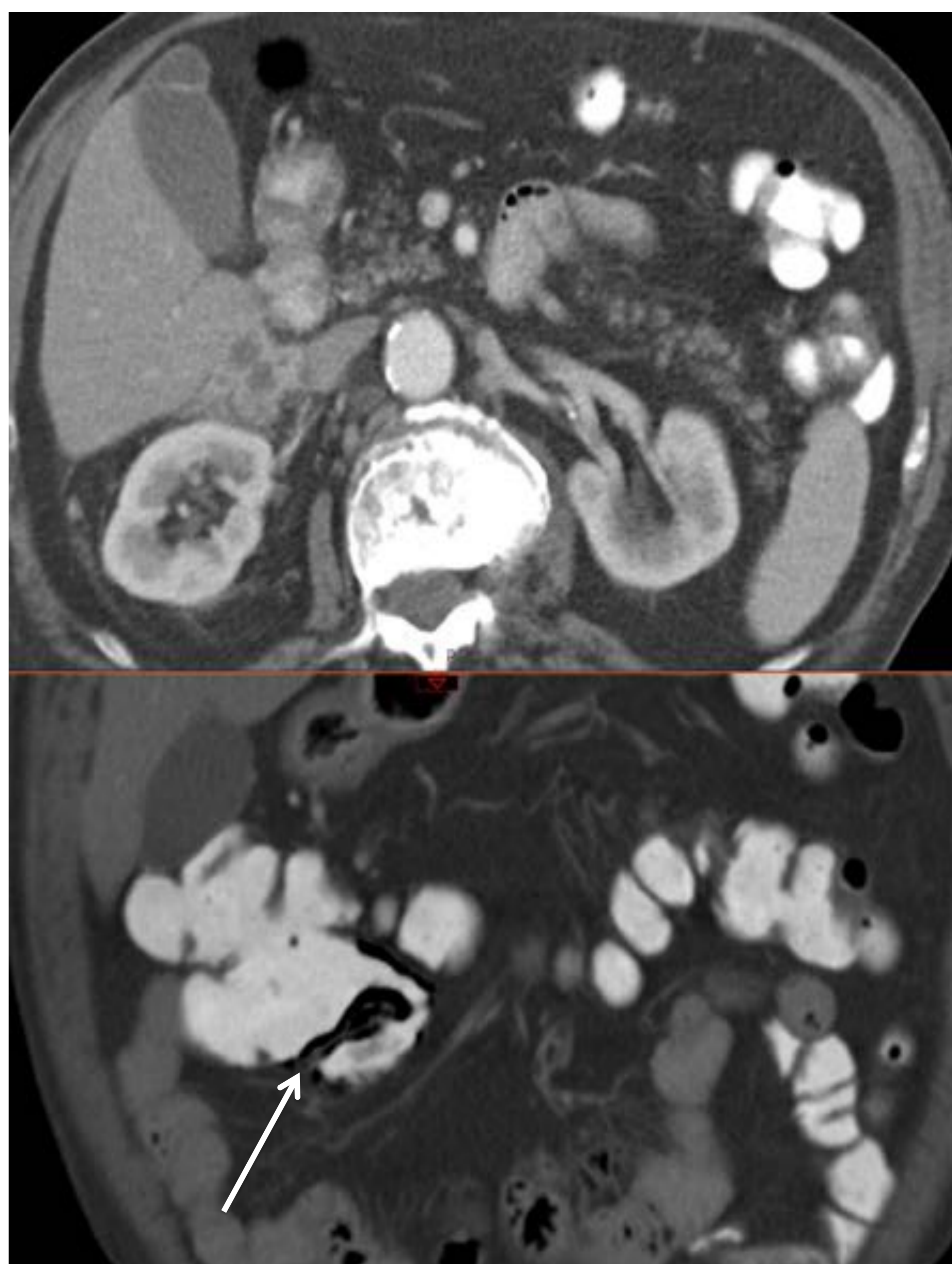
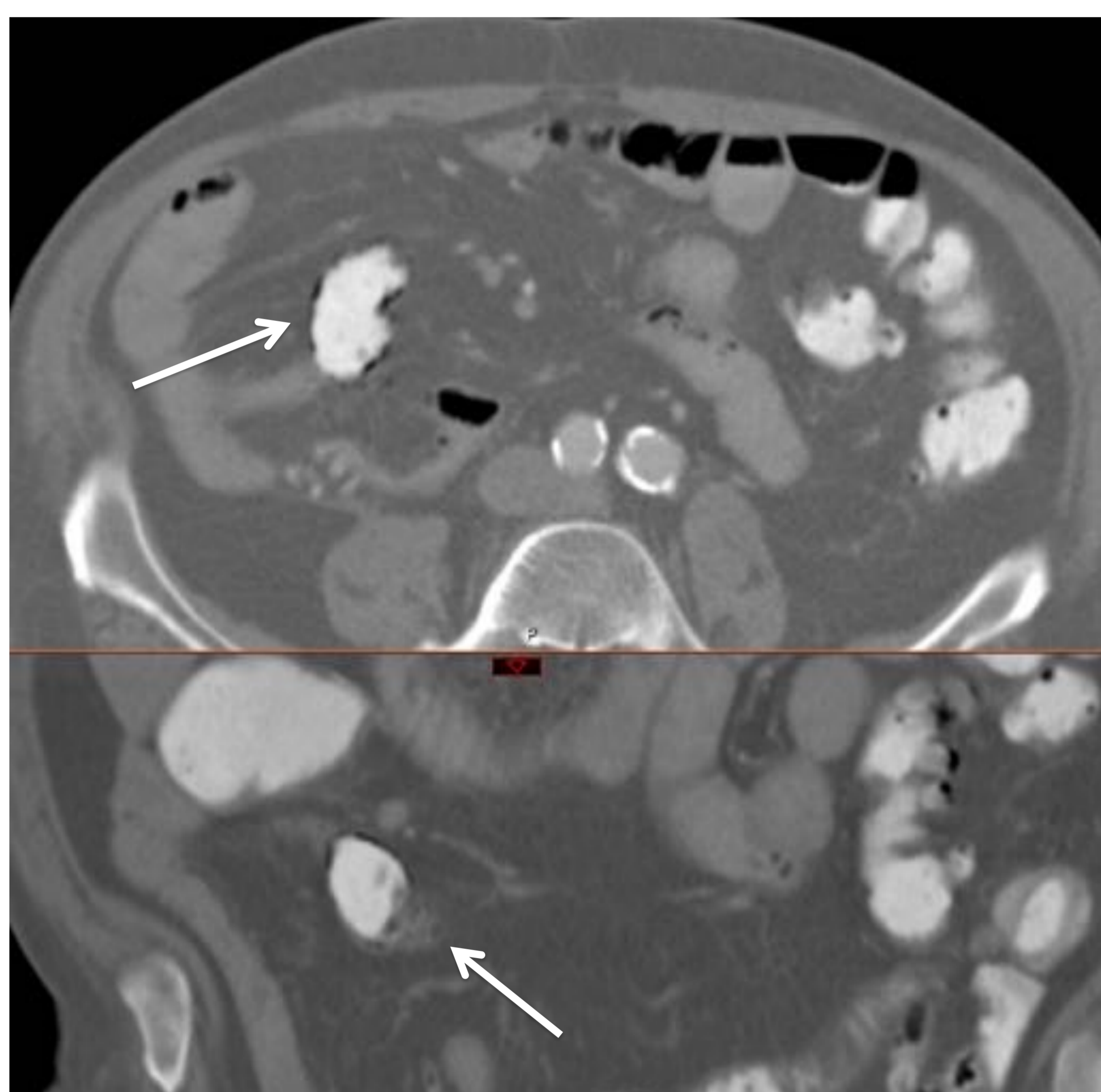


En la imagen, dilatación de las asas de intestino delgado y colon, así como de la cámara gástrica, sin objetivarse un punto de cambio de calibre. Los hallazgos sugieren íleo paralítico tóxico en un paciente en tratamiento con derivados de la vinca.

TOXICIDAD GASTROINTESTINAL

3. NEUMATOSIS INTESTINAL

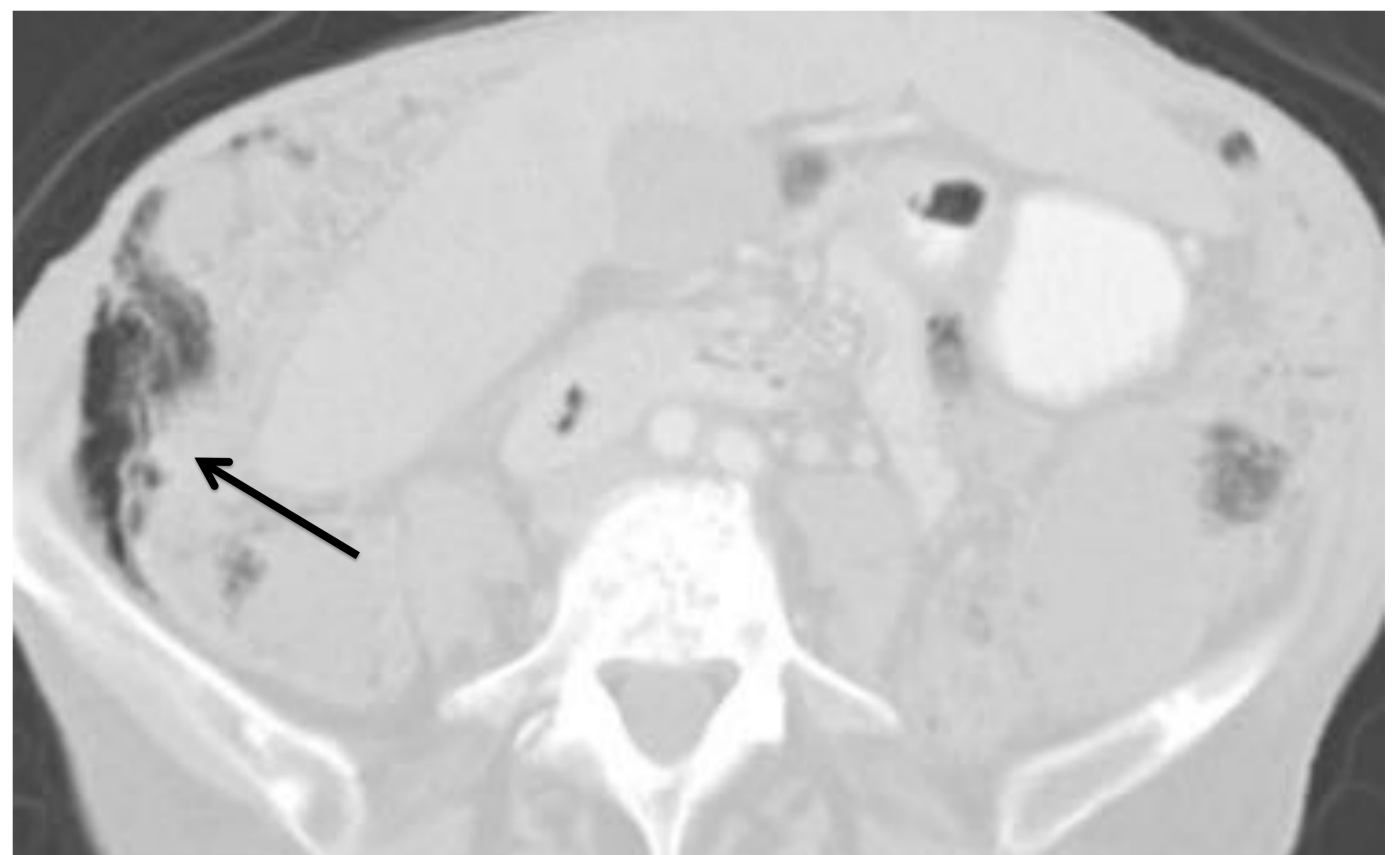
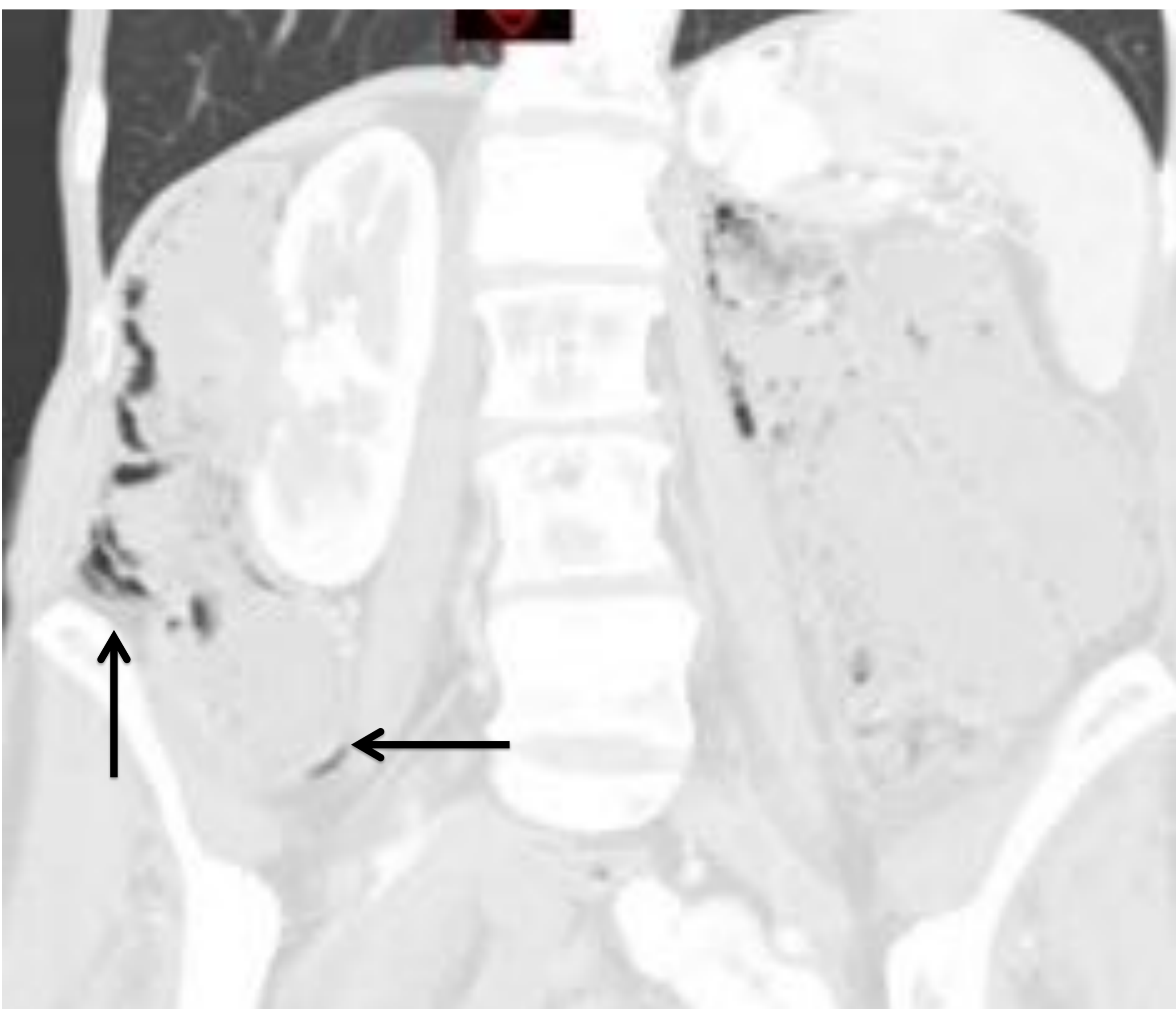
- Signo radiológico: presencia de gas en la pared del intestino delgado o grueso.
- Especialmente frecuente con **BEVACIZUMAB**. También descrito con cetuximab, etopósido y 5FU.
- Forma **benigna**: **asintomáticos** sin otros signos asociados. Se debe al aumento de la permeabilidad mucosa favorecida por la inmunosupresión [3-6].



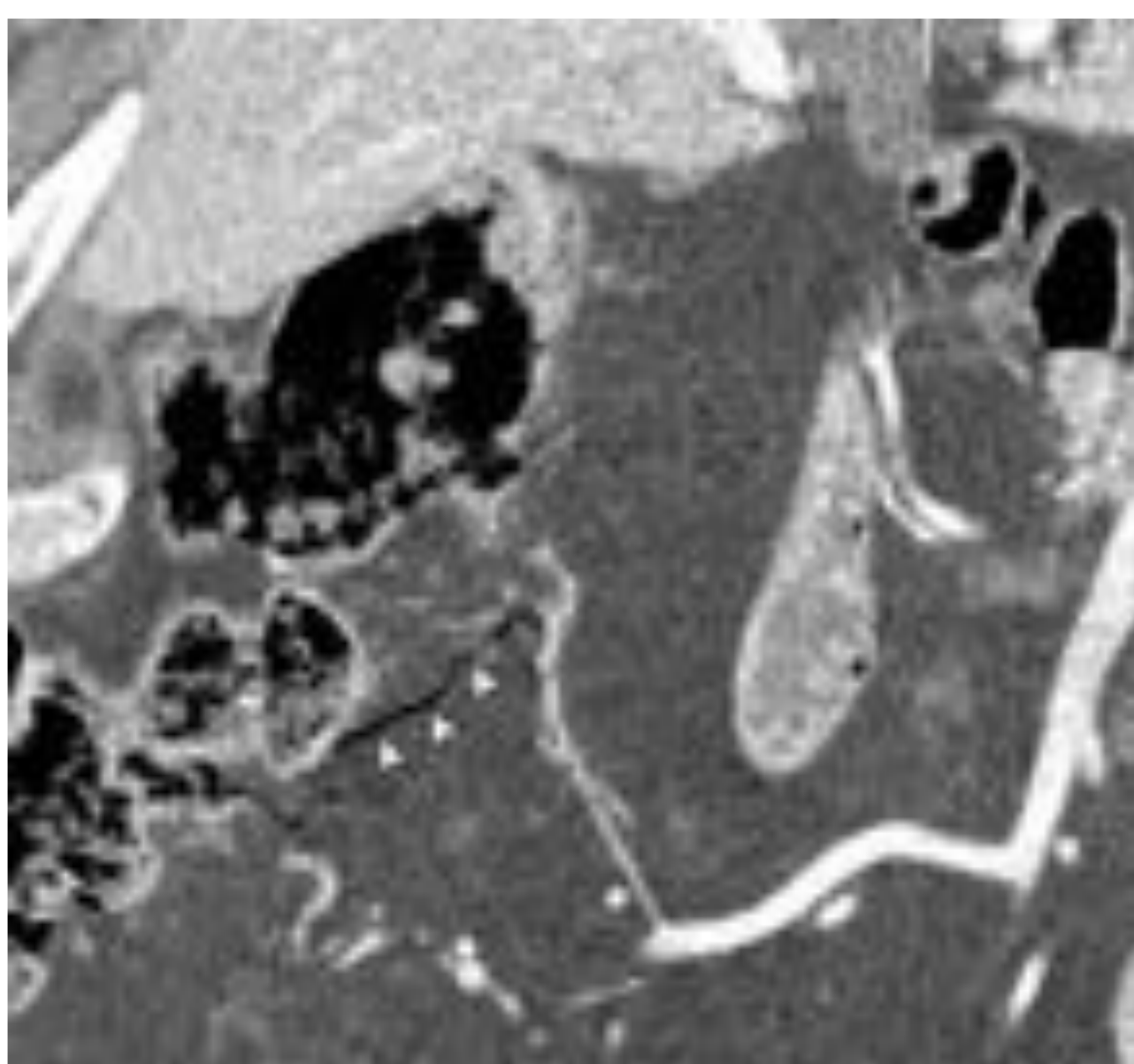
Como hallazgo incidental en un TC de control en un paciente con cáncer de colon en tratamiento con bevacizumab, se objetiva la presencia de aire en la pared del colon ascendente (neumatosis, flechas blancas).

TOXICIDAD GASTROINTESTINAL

3. NEUMATOSIS INTESTINAL



Como hallazgo incidental en una TC de control en una paciente con cáncer de renal en tratamiento con atezolizumab, se detecta aire en la pared del colon, especialmente en colon derecho. Se acompaña de mínima cantidad de neumoperitoneo, objetivándose aire disecando la grasa de la gotiera paracólica derecha. La paciente estaba asintomática.

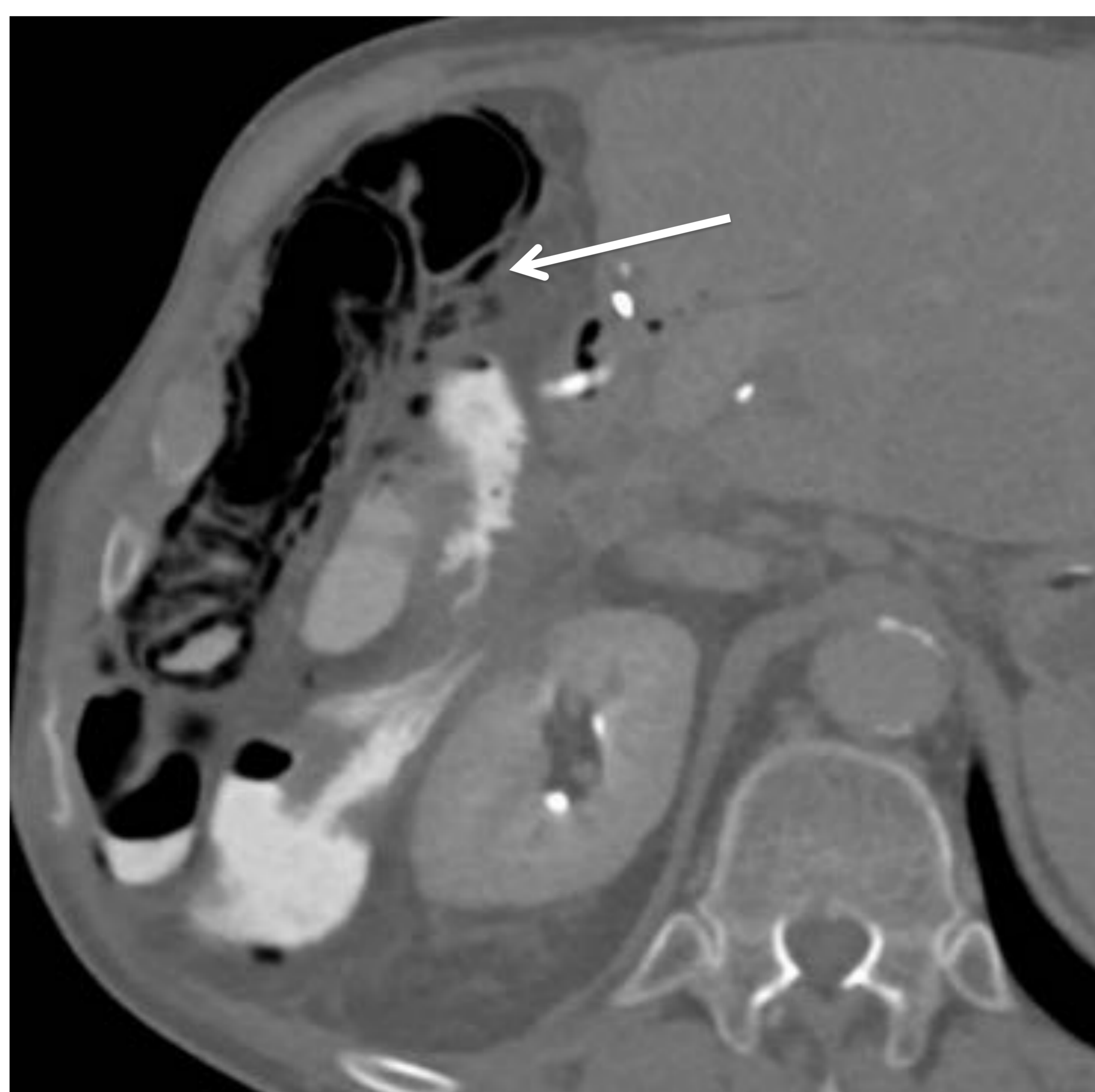


Paciente de 66 años con glioblastoma multiforme tratado con cirugía, quimioterapia y bevacizumab. Se observa (puntas de flecha) gas en las arcadas venosas próximas al ciego. A la derecha, gas en la porta izquierda del mismo paciente.

TOXICIDAD GASTROINTESTINAL

3. NEUMATOSIS INTESTINAL

- El gas procedente de la pared intestinal puede viajar a través de las pequeñas venas mesentéricas y alcanzar la vena mesentérica o la vena porta [5,6].
- Si bien en otro contexto clínico el **gas portal** es un signo ominoso en la isquemia intestinal, en pacientes en tratamiento con bevacizumab no implica la presencia de un proceso patológico subyacente ni requiere tratamientos agresivos. El cuadro suele ceder tras la suspensión del fármaco.
- Valorar cirugía en caso de sepsis, isquemia, peritonitis o perforación.
- En pacientes oncológicos y con terapias dirigidas → excluir otras causas de neumatosis (tratamiento esteroideo prolongado, radioterapia reciente, isquemia intestinal...).



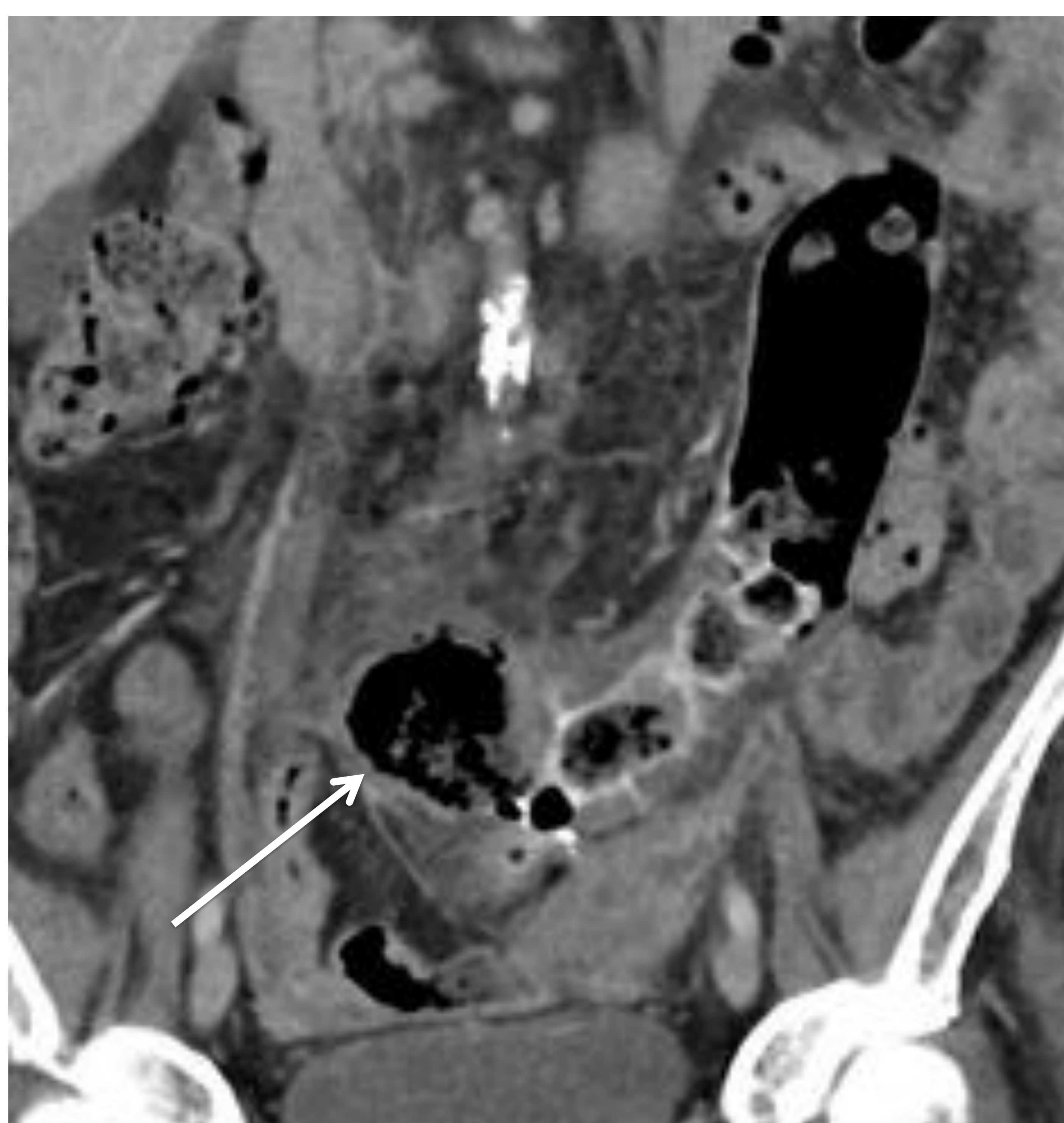
TOXICIDAD GASTROINTESTINAL

4. PERFORACIÓN INTESTINAL Y DEHISCENCIA DE ANASTOMOSIS

- Fármacos antiangiogénicos (como bevacizumab) y las terapias TKI como sorafenib y sunitinib pueden producir isquemia y trombosis de los vasos con el consiguiente riesgo de perforación intestinal.

-En concreto, **bevacizumab** se ha asociado frecuentemente en la literatura con casos de ulceración y dificultad en la cicatrización de la mucosa [4,5].

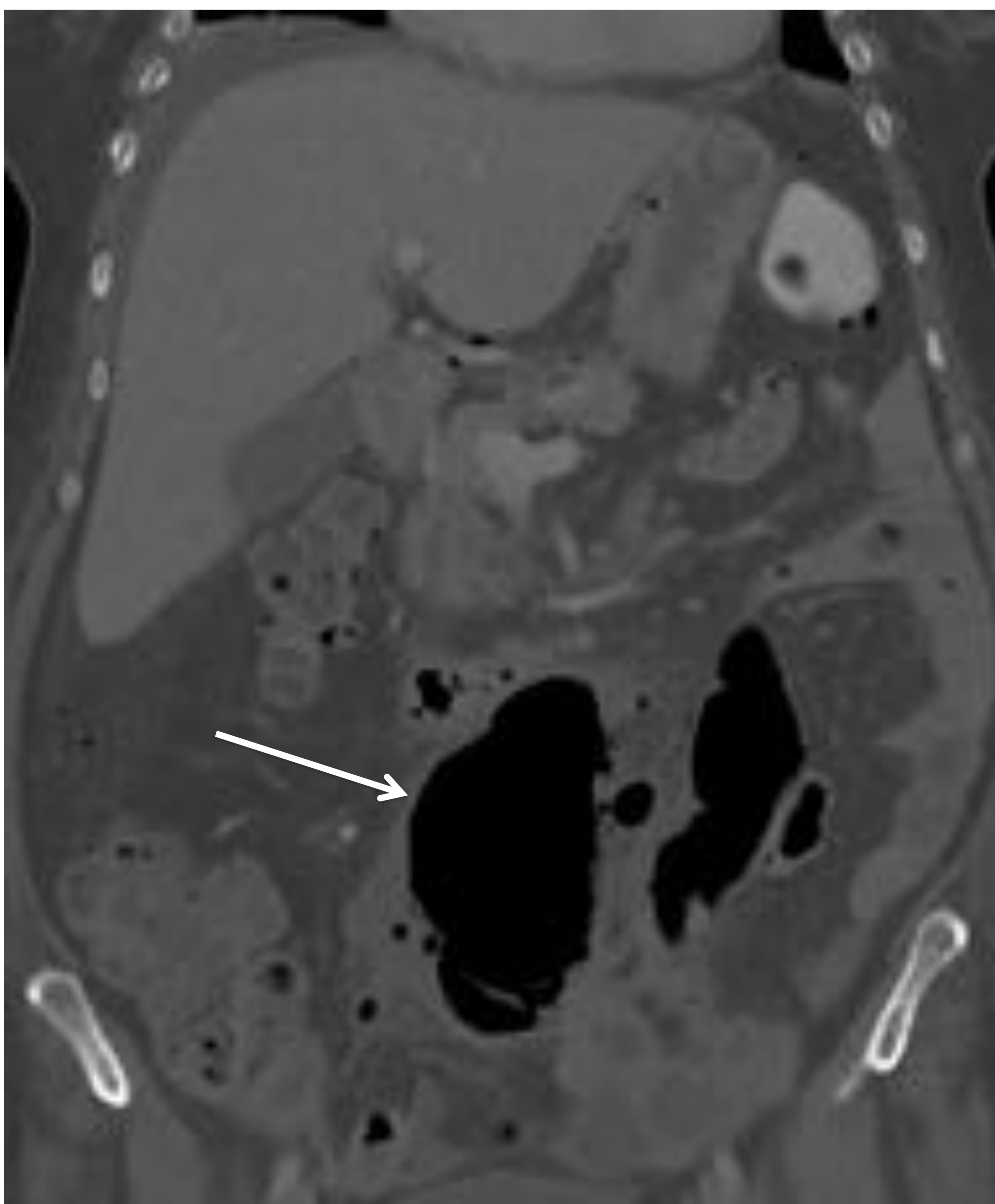
- Se recomienda por ello el empleo con precaución de bevacizumab, especialmente en pacientes con implantes peritoneales o con patología previa predisponente (enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa...).



Dehiscencia de sutura con formación de absceso en paciente con cáncer de colon en tratamiento con bevacizumab.

TOXICIDAD GASTROINTESTINAL

4. PERFORACIÓN INTESTINAL Y DEHISCENCIA DE ANASTOMOSIS



Dehiscencia de sutura con formación de absceso en paciente con cáncer de colon en tratamiento con bevacizumab.

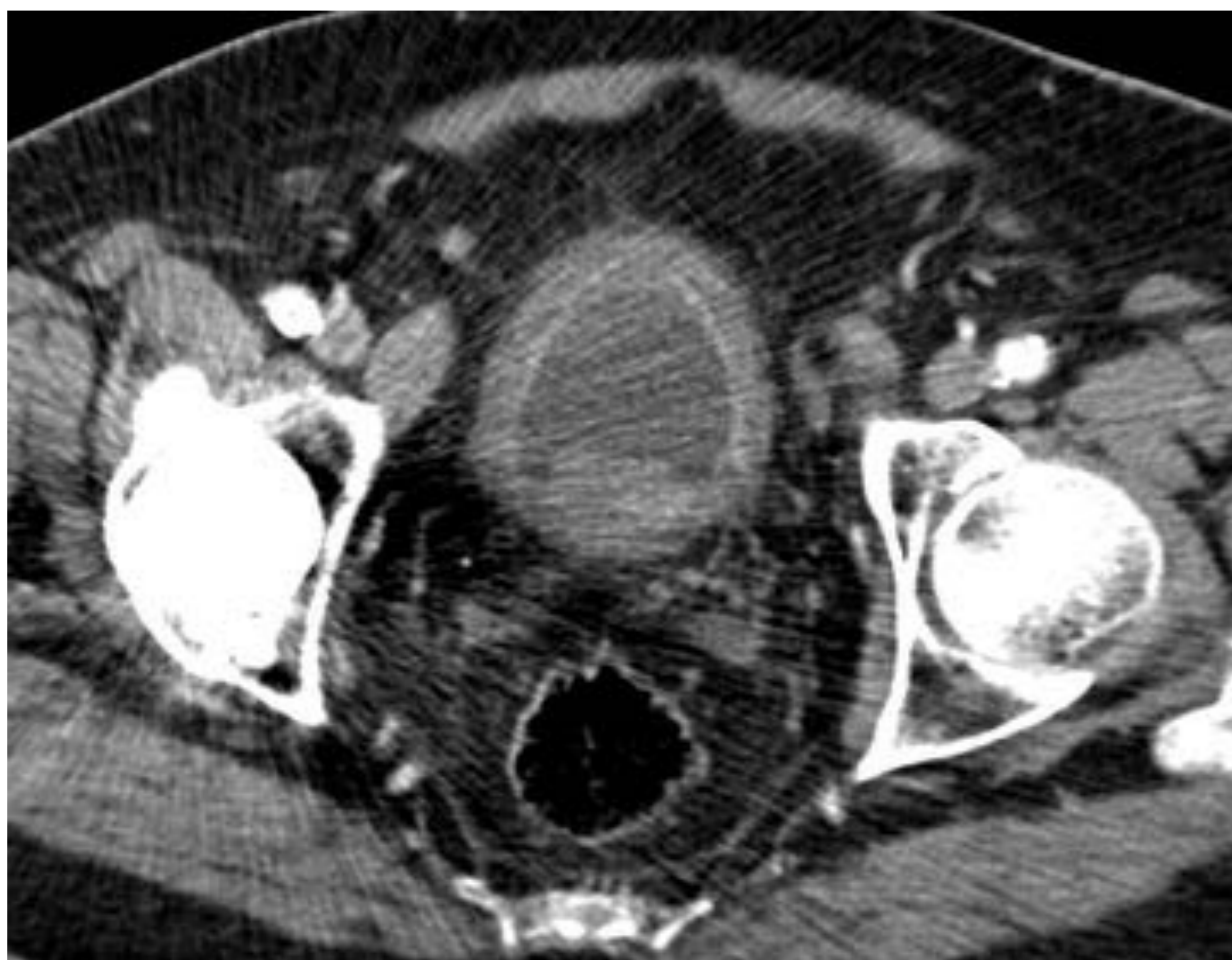
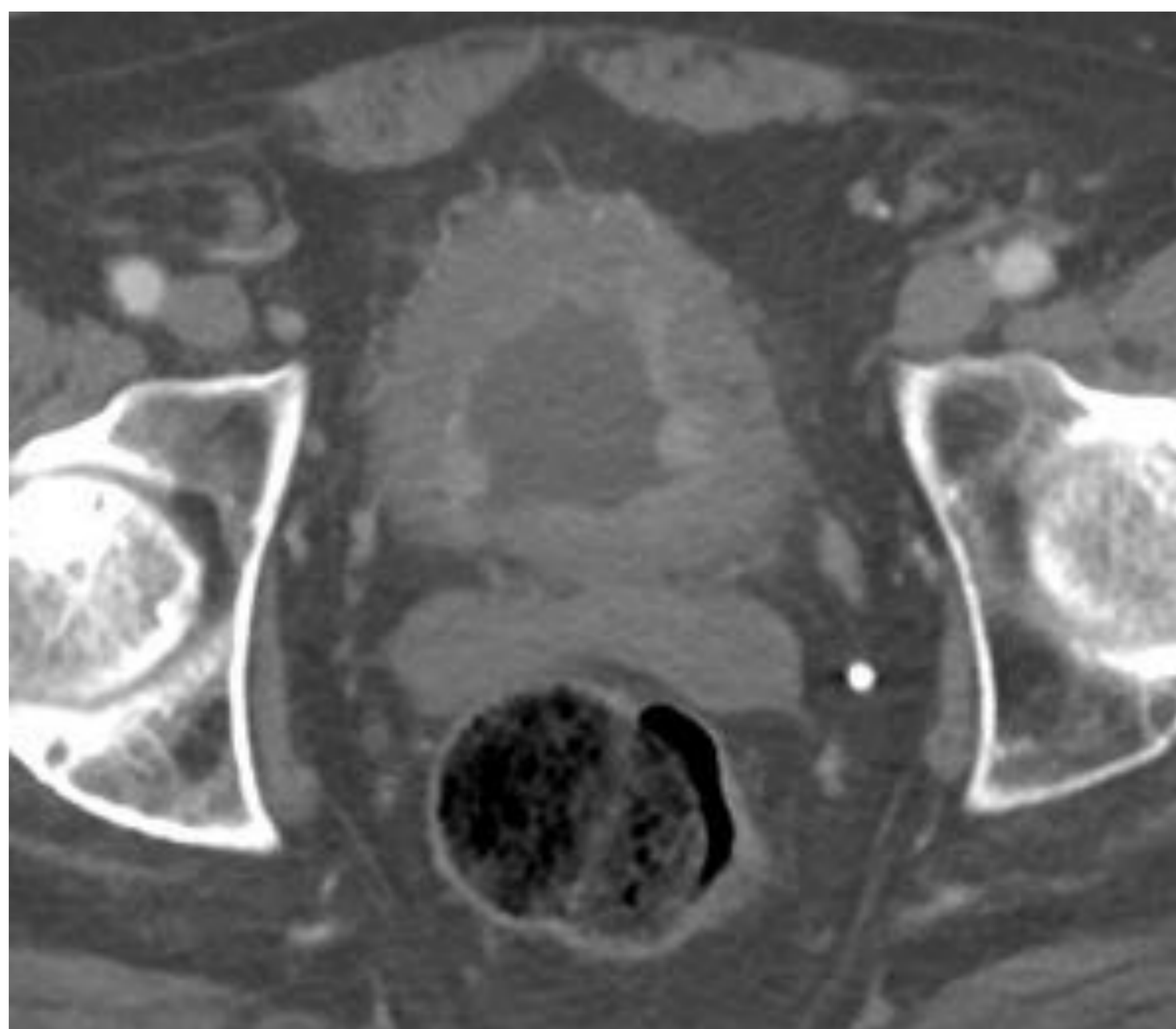
- La perforación es más frecuente en tumores con afectación del tracto gastrointestinal, aunque puede ocurrir sin ella. Estos fármacos se asocian también con mayor formación de fístulas.

- La **dehiscencia** de sutura puede ocurrir **de forma tardía**, hasta 1 año después de la cirugía. Entre los factores predisponentes que favorecen la dehiscencia de la anastomosis se encuentran la radioterapia previa, el antecedente de fuga anastomótica en el postoperatorio y la resección anterior de recto [4-6].

TOXICIDAD GENITOURINARIA

1. CISTITIS HEMORRÁGICA

Ciclofosfamida, ifosfamida.



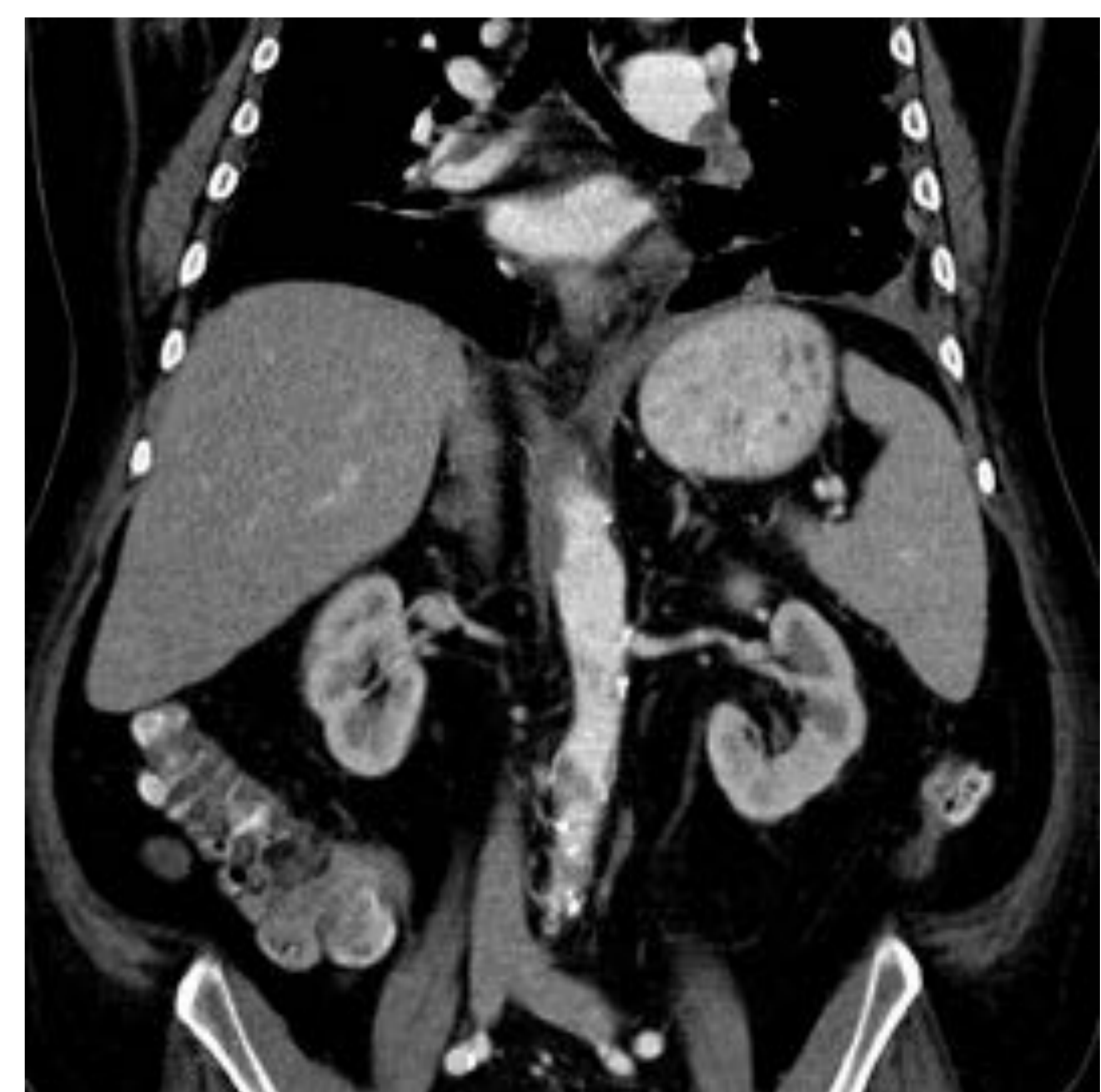
Engrosamiento irregular de la pared vesical en paciente con cistitis hemorrágica

TOXICIDAD VASCULAR

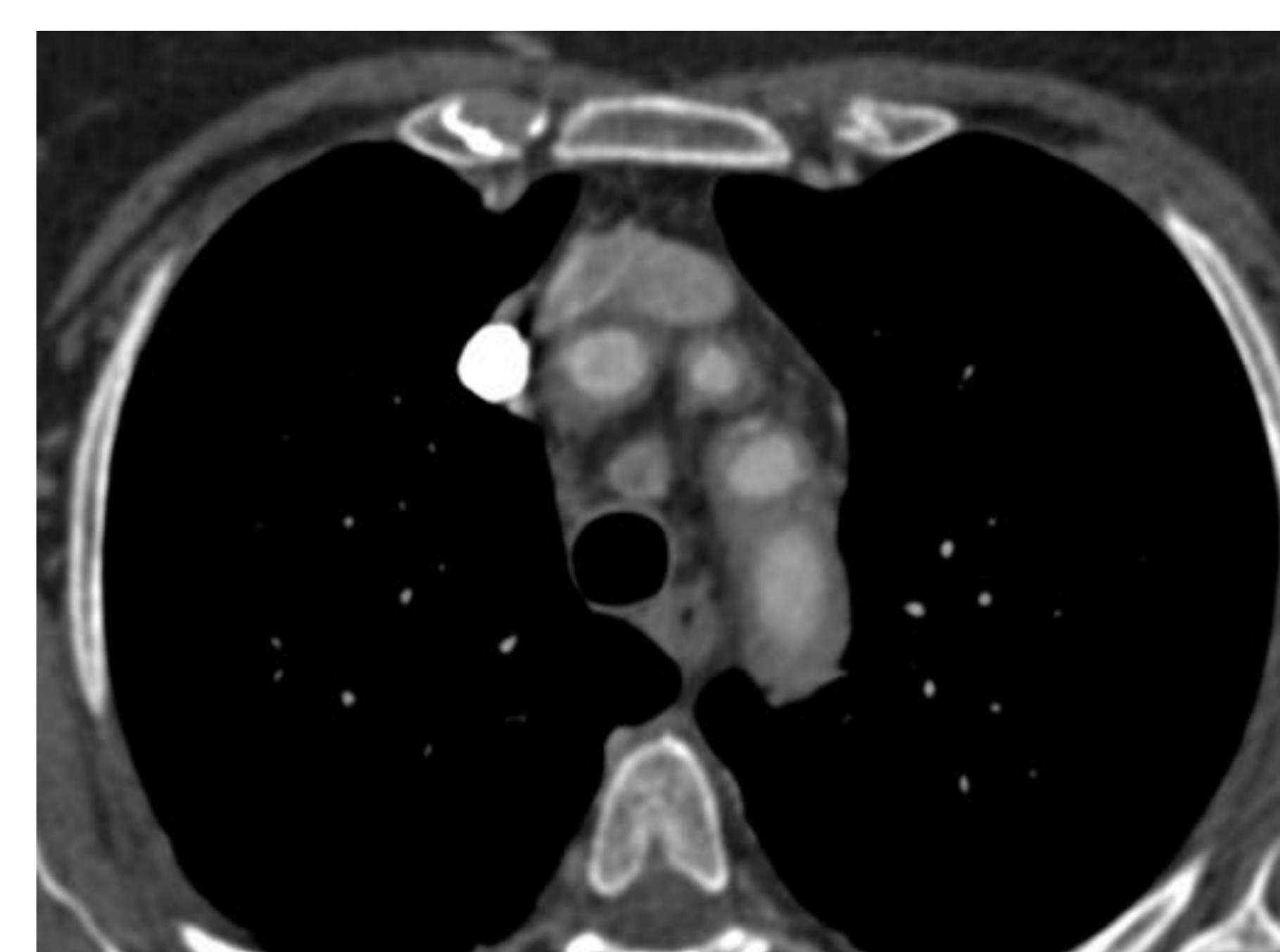
Tromboembolismo pulmonar



Trombosis arterial

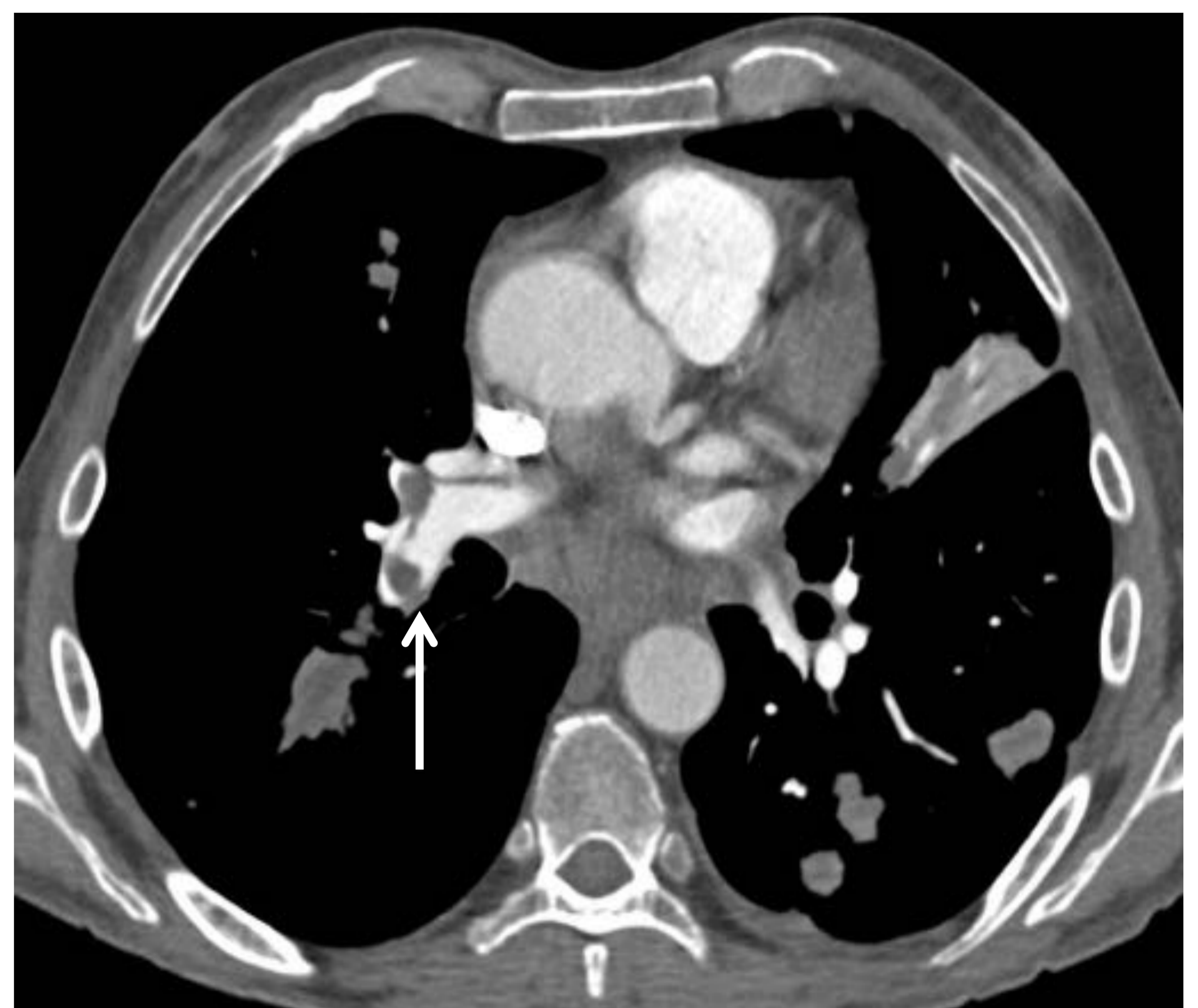
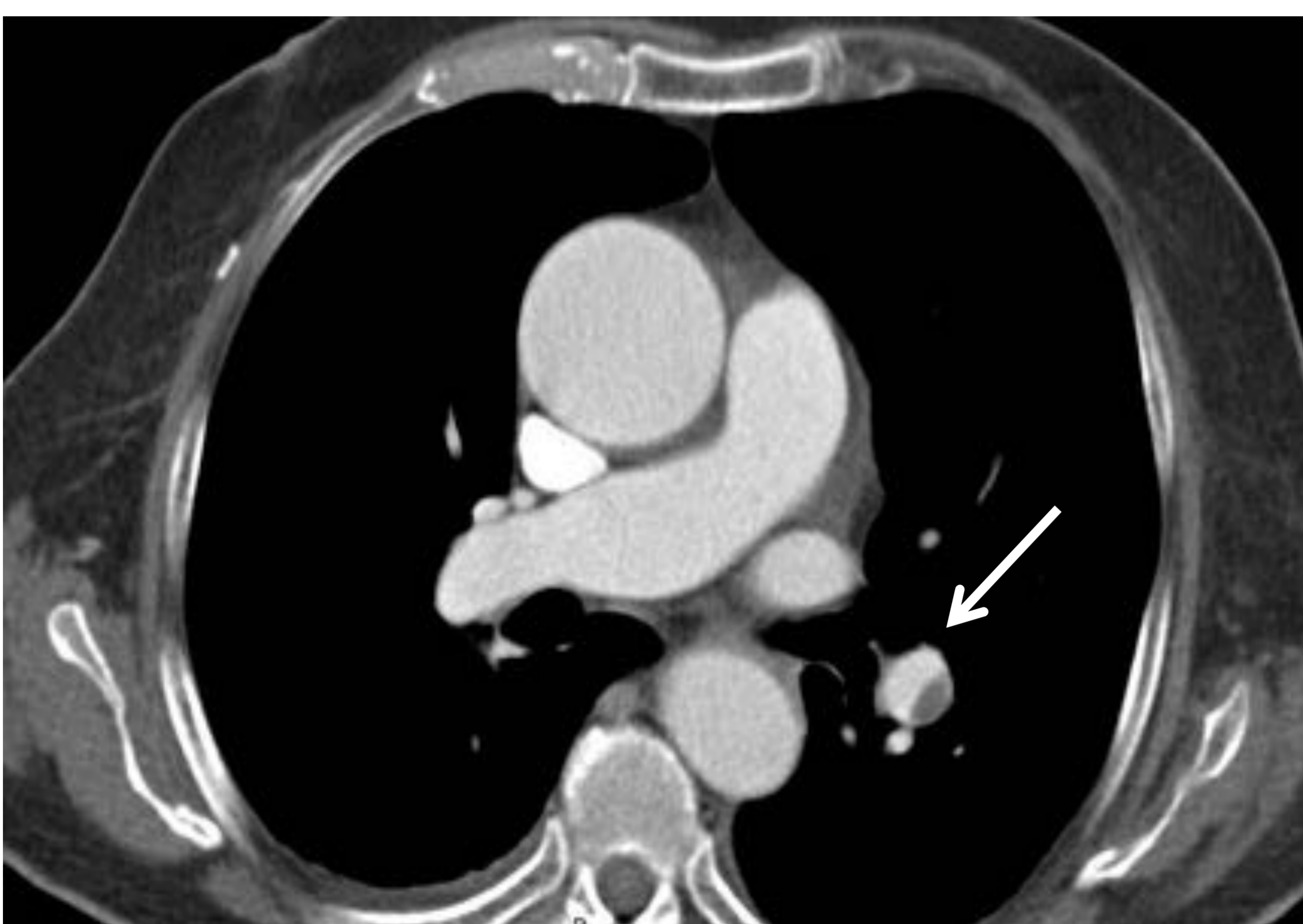
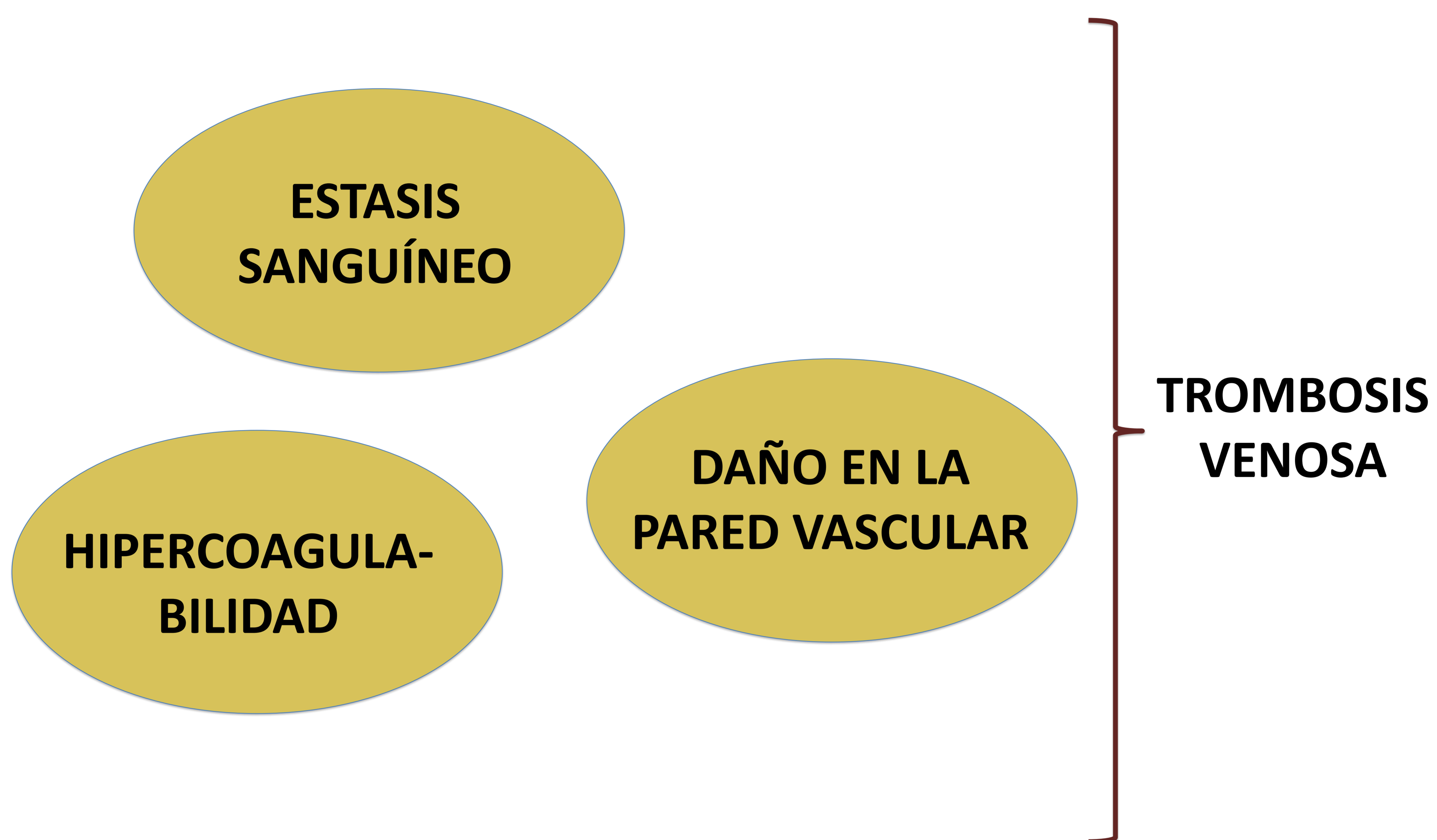


Arteritis-vasculitis



TOXICIDAD VASCULAR

1. TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

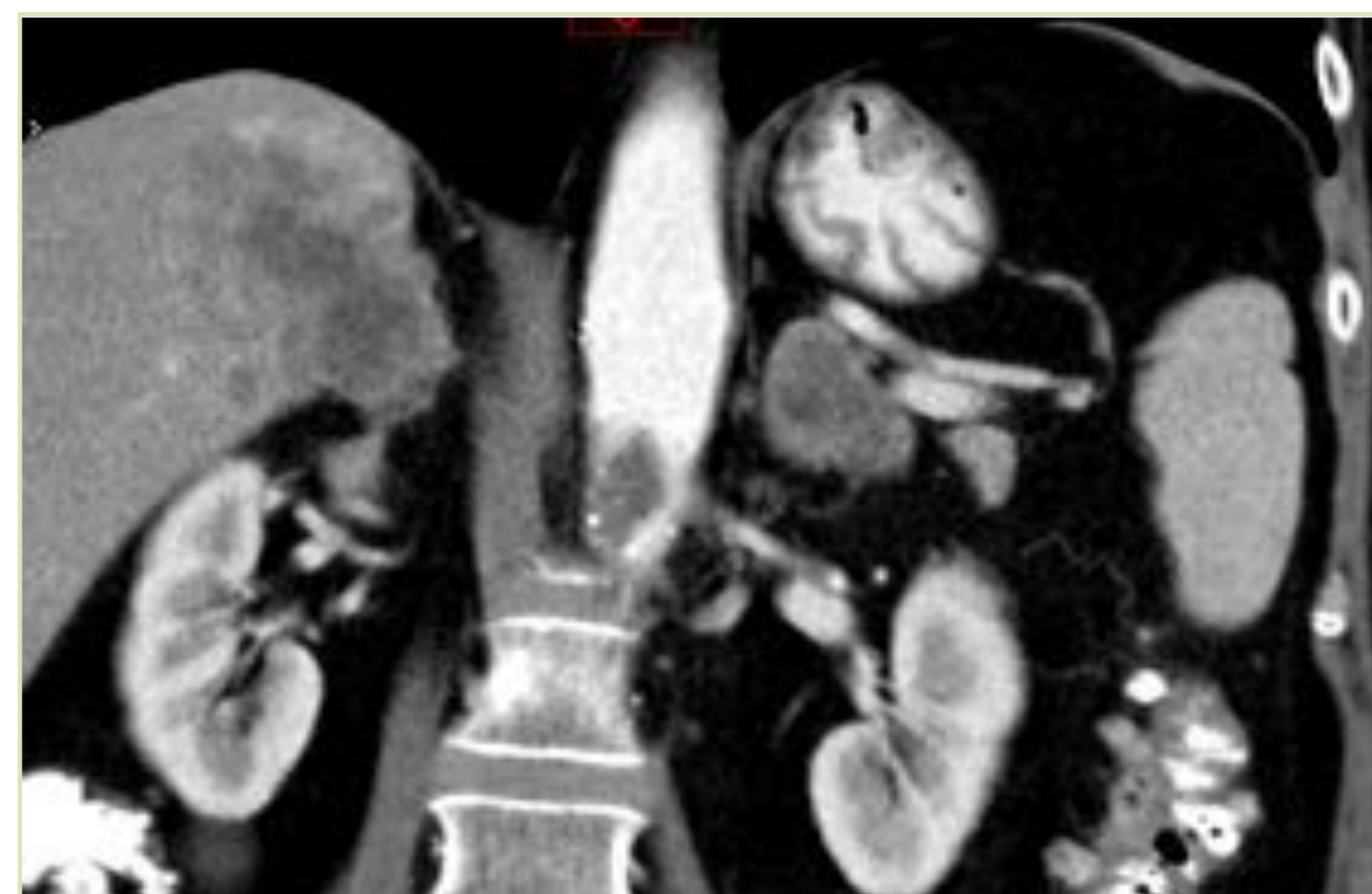


Paciente de 58 años, en tratamiento con platinos, con tromboembolismo pulmonar bilateral.

TOXICIDAD VASCULAR

2. TROMBOSIS ARTERIAL

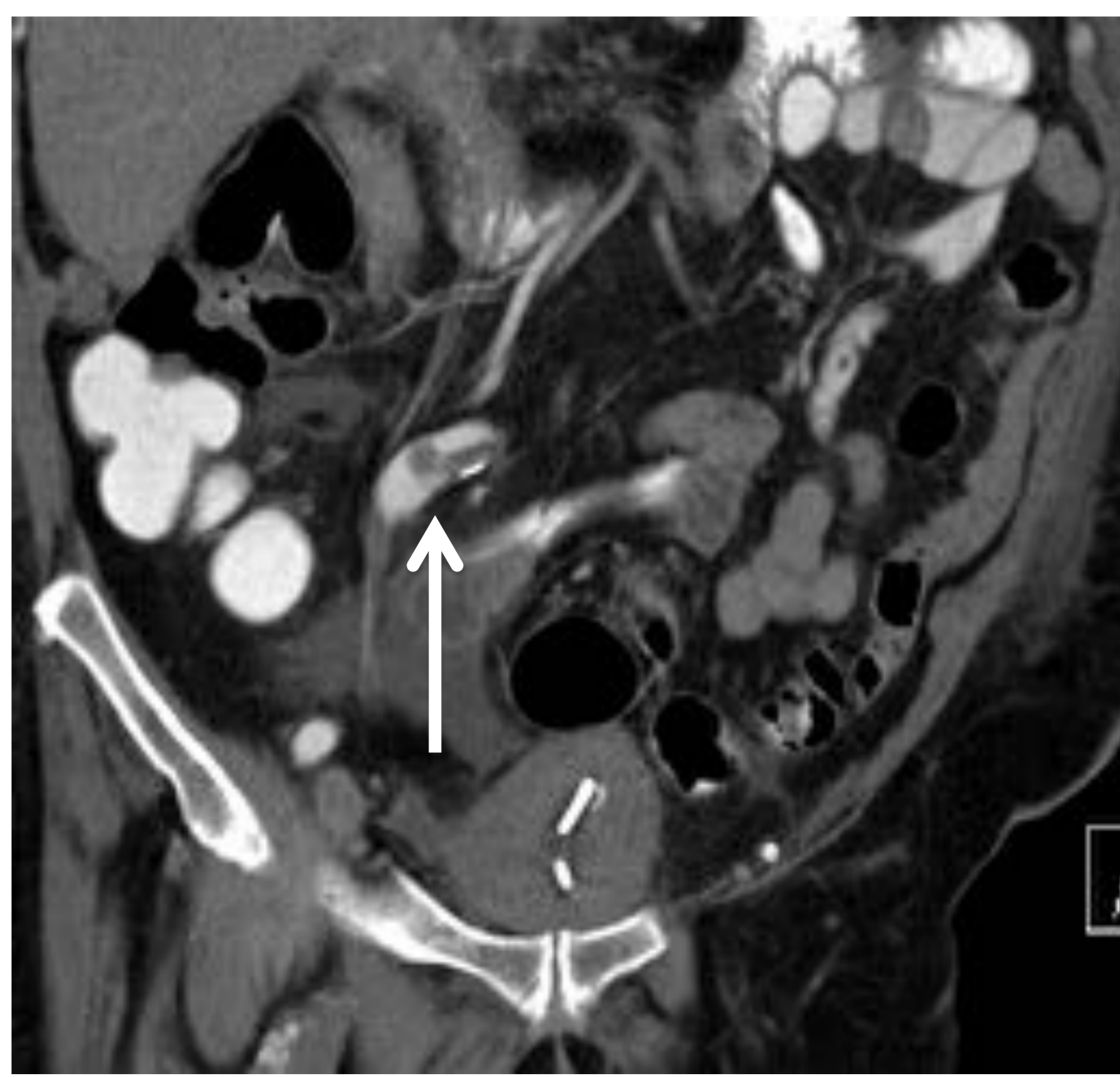
- La *apoptosis inducida por la quimioterapia* favorece el adelgazamiento y debilidad del endotelio, con exposición de la membrana basal y activación de la cascada de coagulación [7,8].
- Los agentes más relacionados con la trombosis arterial son los **PLATINOS**, especialmente cisplatino [7,8].
- La simple administración de estos agentes citotóxicos aumenta el riesgo de trombosis aórtica espontánea, incluso en pacientes sin factores de riesgo cardiovascular.



Durante el cuarto ciclo de tratamiento con cisplatino, este paciente con cáncer de pulmón presentó progresión de las placas de ateroma localizadas en aorta abdominal por encima y debajo de las arterias renales y en la arteria mesentérica superior (flecha blanca).

TOXICIDAD VASCULAR

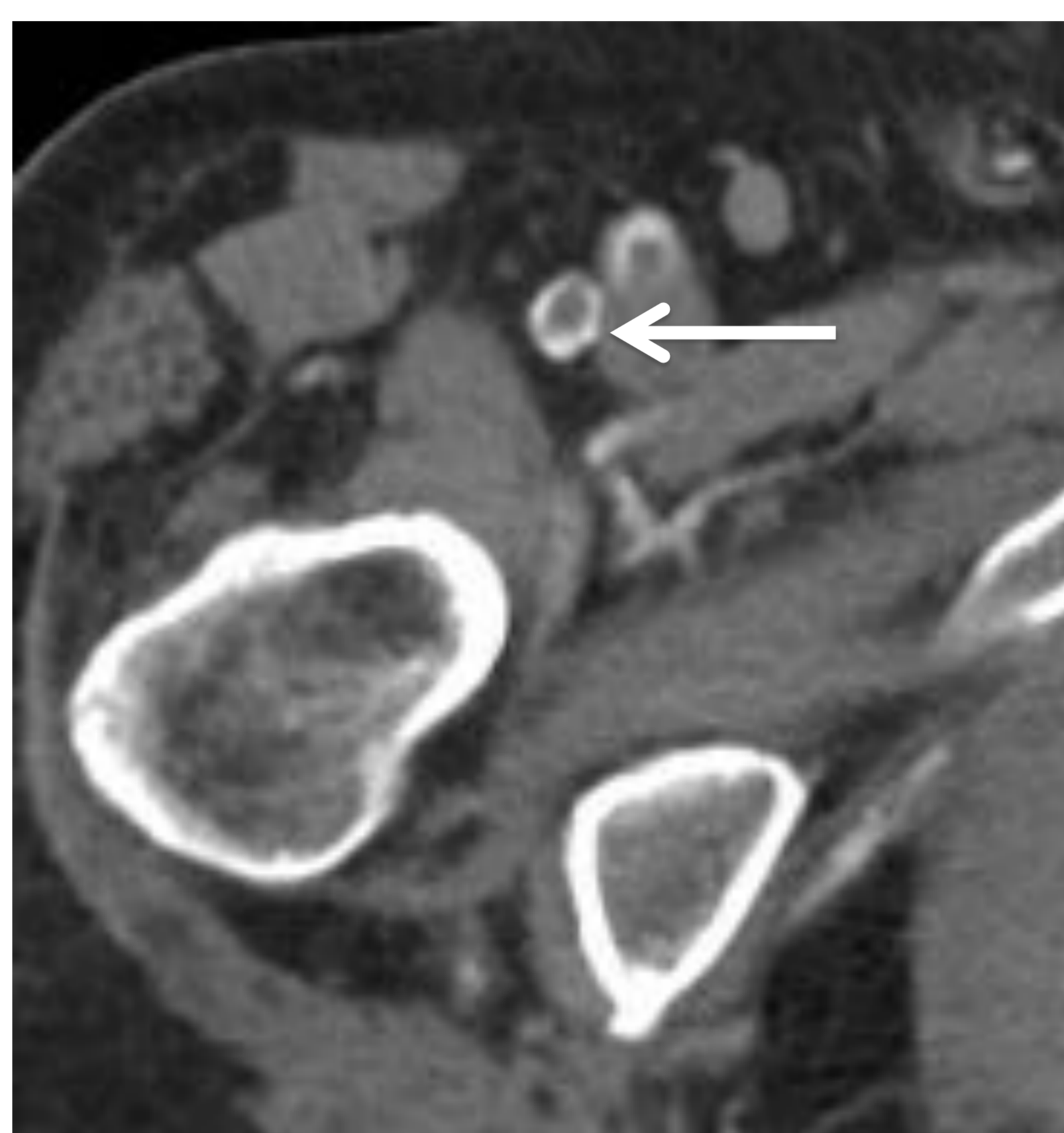
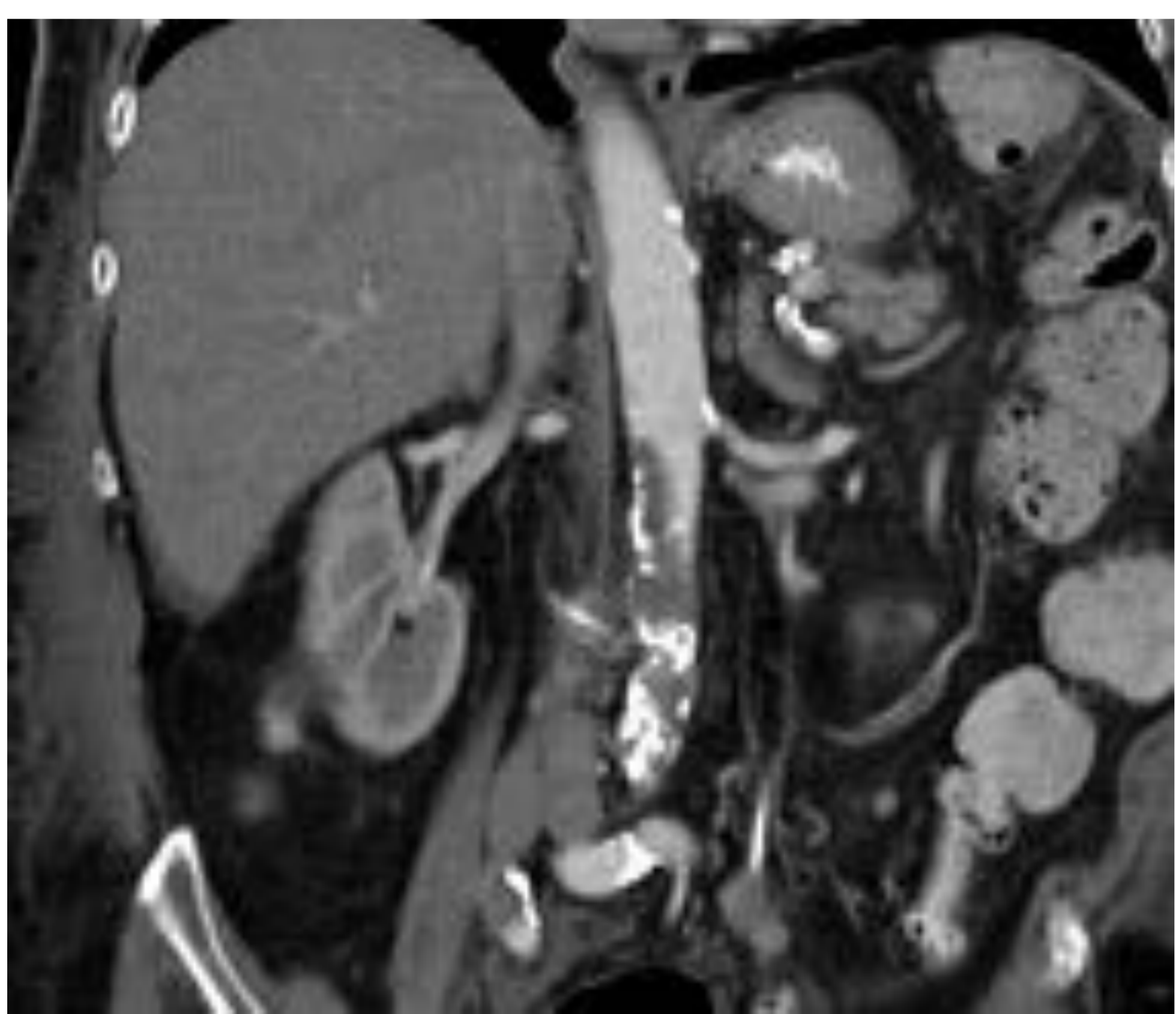
2. TROMBOSIS ARTERIAL



Extenso trombo no obstructivo en aorta abdominal.

Se observa también un trombo intraluminal en la

arteria femoral común derecha.



30/12/2016

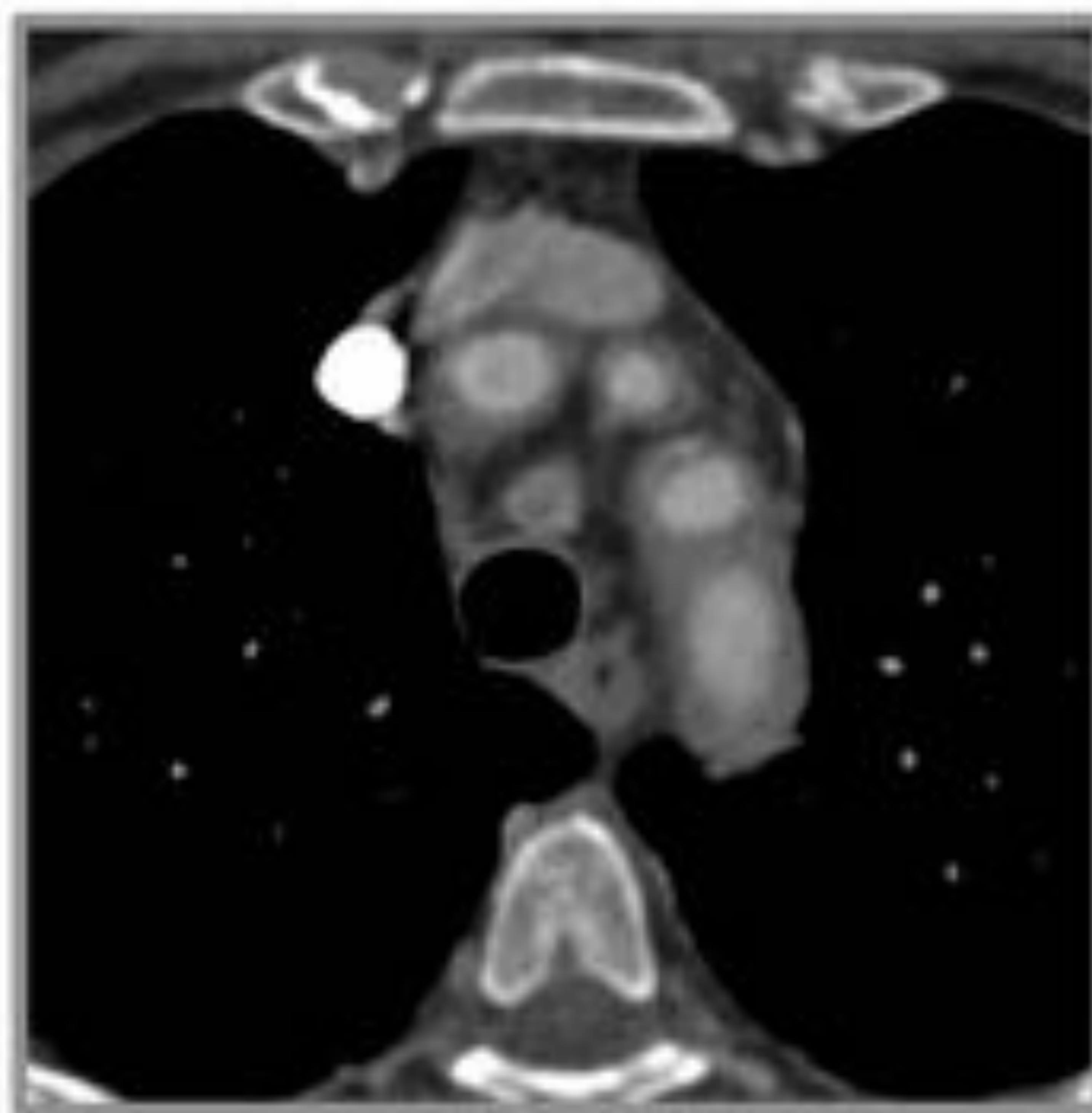
07/08/2017



Progresión del trombo mural en aorta abdominal infrarrenal que produce una disminución no significativa de su luz en un paciente en tratamiento con cisplatino.

TOXICIDAD VASCULAR

3. VASCULITIS



*Engrosamiento circunferencial de la pared de grandes vasos, compatible con vasculitis, en un paciente con tratamiento con **platinos** y tratamiento **radioterápico** concomitante.*

*La radioterapia favorece, junto con la toxicidad vascular por los **platinos**, la inflamación de la pared vascular.*

CONCLUSIONES

El conocimiento por parte del radiólogo de la toxicidad inducida por quimioterápicos clásicos y terapias dirigidas permite su diagnóstico precoz así como un rápido abordaje terapéutico, reduciendo la morbilidad y mortalidad de los paciente oncológicos.

1. Las metástasis hepáticas en tumores como el **cáncer de mama** confieren un contorno nodular al hígado similar al observado en la cirrosis (“**pseudocirrosis**”).
2. Los fármacos **antiangiogénicos** como **bevacizumab** se asocian a mayor incidencia de **dehiscencia de anastomosis**, formación de **fístulas** y perforación; por debilidad de la mucosa intestinal.
3. Quimioterápicos clásicos como los **platinos** favorecen la progresión de la **aterotrombosis aórtica**, incluso en pacientes sin factores de riesgo cardiovascular.

BIBLIOGRAFÍA

1. *Torrise et al. CT findings of chemotherapy induced toxicity. Radiology 2011, 258:1.*
1. *C. Viswanathan et al. Complications of oncological therapy in the GI system. Cancer Imaging (2012) 12, 163:172.*
2. *Viswanathan C, Truong MT, Sagebiel TL, Bronstein J et al. Gastrointestinal imaging, 2014. Abdominal and pelvic complications of nonoperative oncologic therapy.*
3. *Ankush Sharma, et al. Chemotherapy induced liver abnormalities: an imaging perspective. Clinical and Molecular Hepatology 2014;20:317-326.*
4. *Páramo Alfaro M, Etxano Cantera J, Vivas Pérez I. Portal venous gas secondary to molecular targeted therapy. (letter) AJR 2013; 201:368.*
5. *Thronton et al. Imaging features of bowel toxicities in the setting of molecular targeted therapies in cancer patients. The British Journal of Radiology, 85 (2012), 1420–1426.*
6. *Fernandes DD, Louzada ML, Souza CA, Matzinger F. Acute aortic thrombosis in patients receiving cisplatin-based chemotherapy. Curr Oncol 2011;18:97-100.*
7. *Oppelt P et al. Approach to chemotherapy associated thrombosis. Vasc Med. 2015 April ; 20(2): 153–161.*