



# Cambios hepáticos tras quimioterapia y radiofrecuencia

Elena María Molina Terrón<sup>1</sup>, Susana Gallego García<sup>1</sup>, Sara Serrano Martínez<sup>1</sup>, Enrique Díaz Gordo<sup>1</sup>, María Pilar Cerdá Riché<sup>1</sup>, Roberto Domingo Tabernero Rico<sup>1</sup>, Rodrigo Blanco Hernández<sup>1</sup>, Sonia Francisca Pozo González<sup>1</sup>.

Complejo Asistencia de Zamora, Zamora<sup>1</sup>.



## OBJETIVO DOCENTE



COMPLEJO ASISTENCIAL DE ZAMORA

- Revisar los principales cambios morfológicos y complicaciones producidas por los agentes quimioterápicos sobre el parénquima hepático.
- Conocer los hallazgos por imagen tras el empleo de terapias ablativas mediante radiofrecuencia.

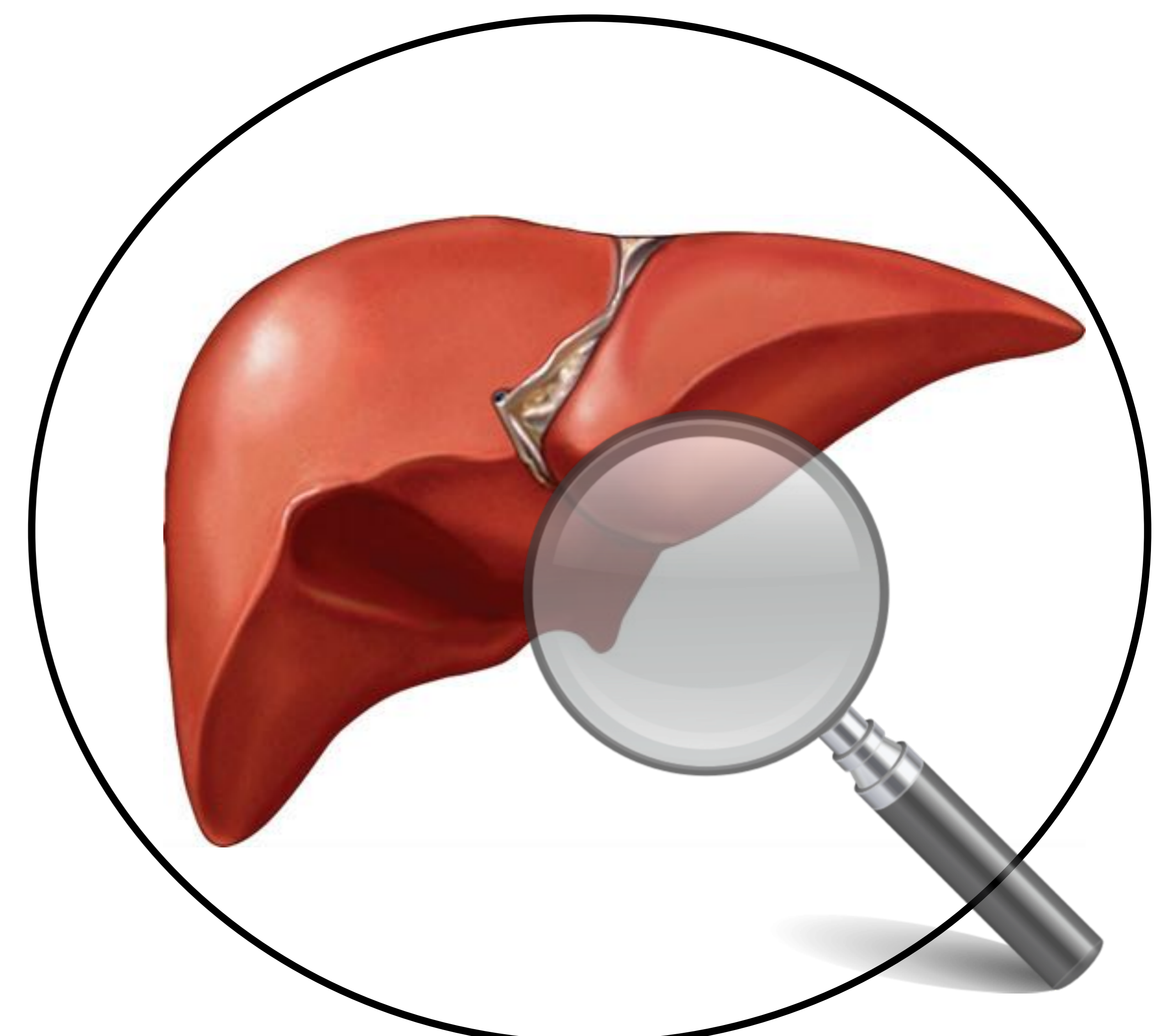
## REVISIÓN DEL TEMA

### HÍGADO

- ❖ Lugar de asiento de lesiones tumorales primarias y secundarias (metástasis). [1,2]
- ❖ Vía de metabolismo de agentes terapéuticos.
- ❖ Alteración de la reserva funcional hepática secundario a tratamientos locorregionales y sistémicos. [2]

Toxicidad hepática

Cambios morfológicos



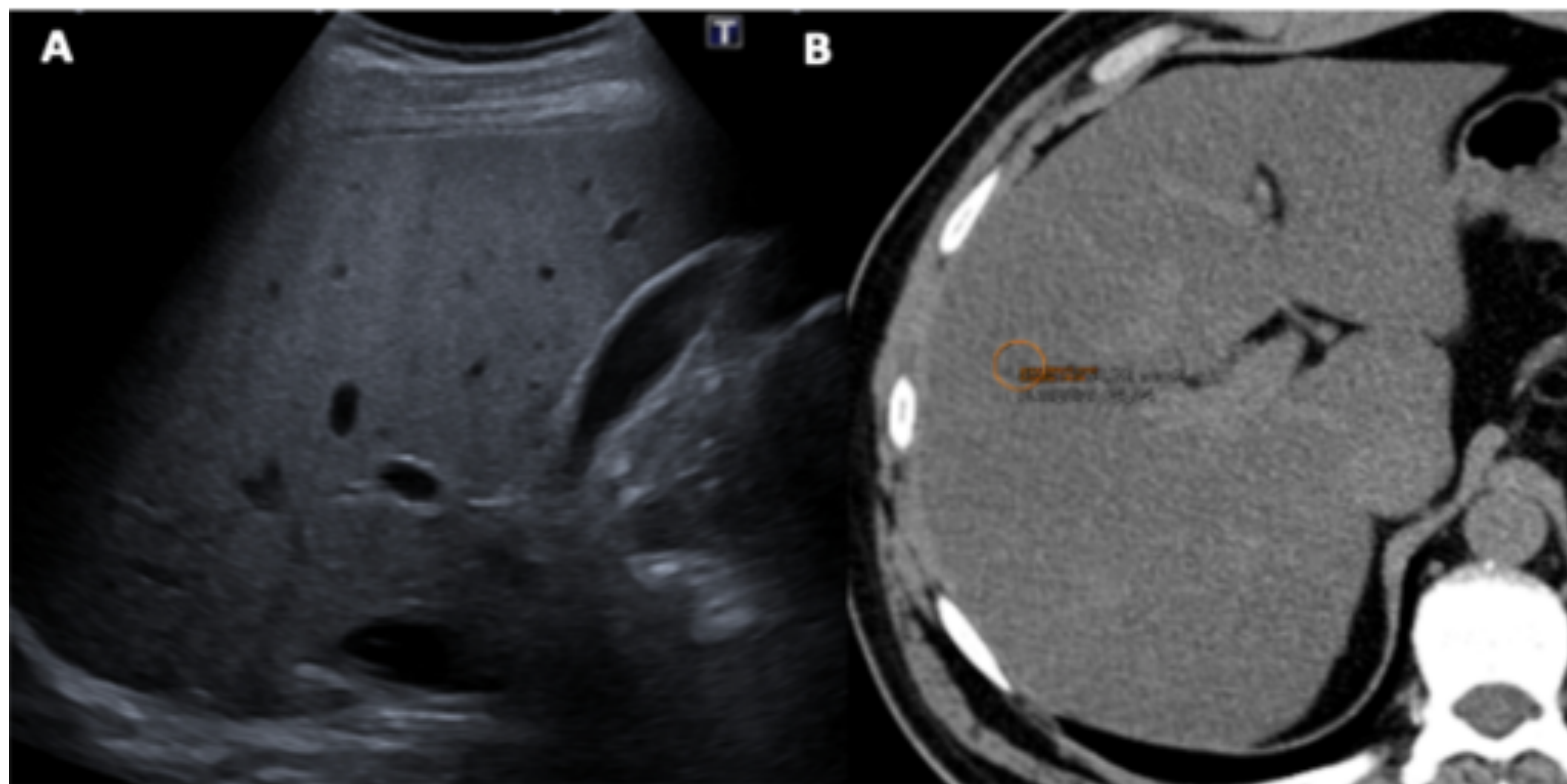




## Cambios hepáticos tras quimioterapia

### **Esteatosis / esteatohepatitis [1,3,4]**

- ❖ Estrés oxidativo producido tanto en las células tumorales como en las células sanas, dando lugar a un acúmulo de grasa en los hepatocitos.
- ❖ En la mayoría de los casos es reversible, pero puede progresar hacia una esteatohepatitis.
- ❖ Relacionada con una gran variedad de fármacos.
- ❖ Mayor riesgo con **Irinotecan y 5-Floururacil**, > utilizados en cáncer colorrectal metastásico.



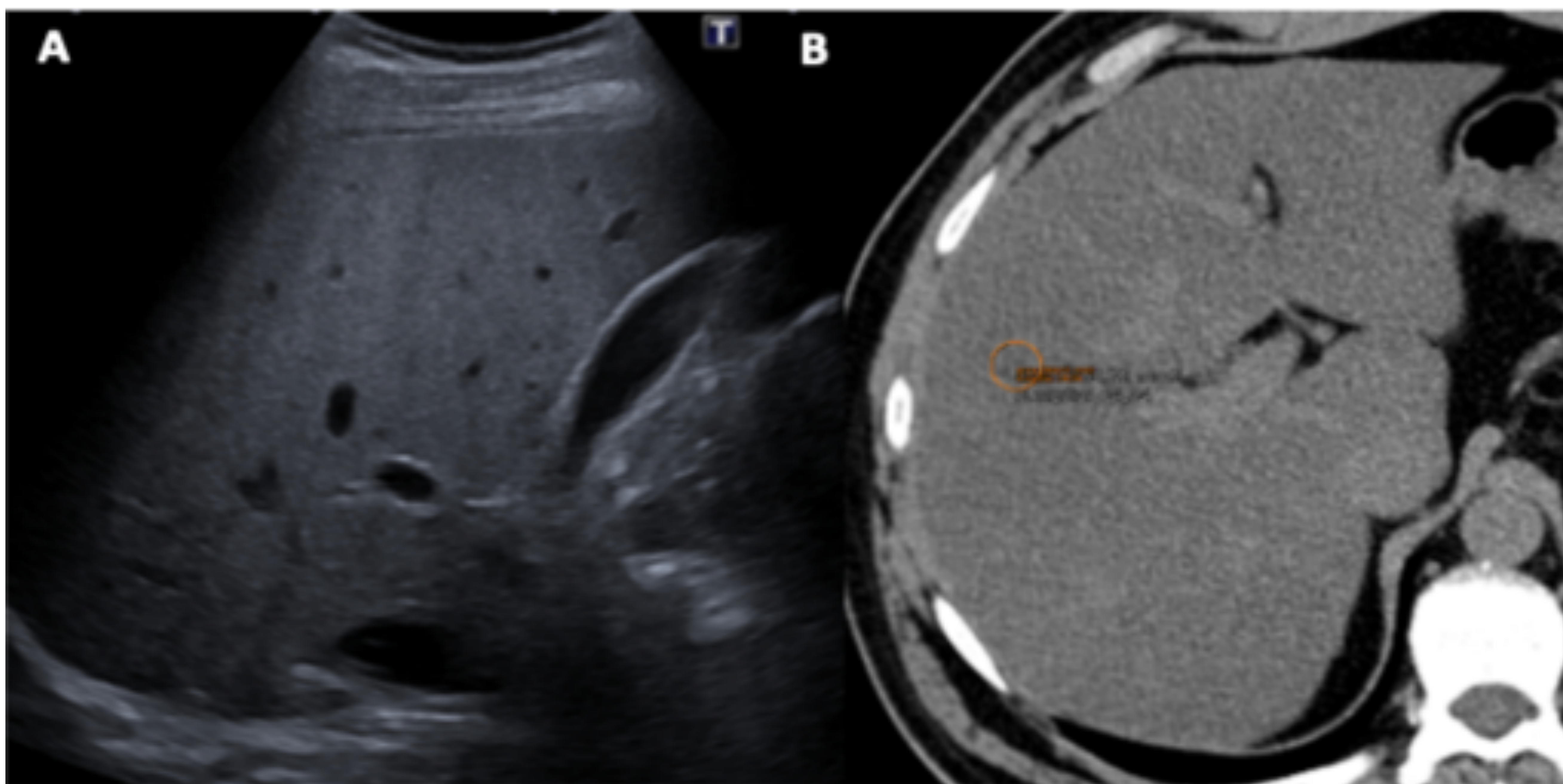
Esteatosis hepática difusa. A. Ecografía abdominal donde se visualiza un aumento difuso de la ecogenicidad del parénquima hepático. B. En la TC abdominopélvica sin contraste intravenoso se observa una disminución difusa de la densidad parenquimatosa, con valores de atenuación inferiores a 40 UH.





## Esteatosis / esteatohepatitis

- ❖ La esteatosis puede ser focal o difusa
- ❖ La localización más frecuente es adyacente al ligamento falciforme y a la fosa vesicular y región perihiliar.



Los hallazgos radiológicos serán los encontrados en el hígado graso, con un aumento de la ecogenicidad del parénquima hepático en ecografía, ya sea de forma focal o difusa. Pueden visualizarse áreas parcheadas de respeto graso, de predominio perivesicular. Mediante la TC veremos una disminución de la atenuación del parénquima y con RM una caída de la señal en secuencias potenciadas en T1 en fase opuesta.



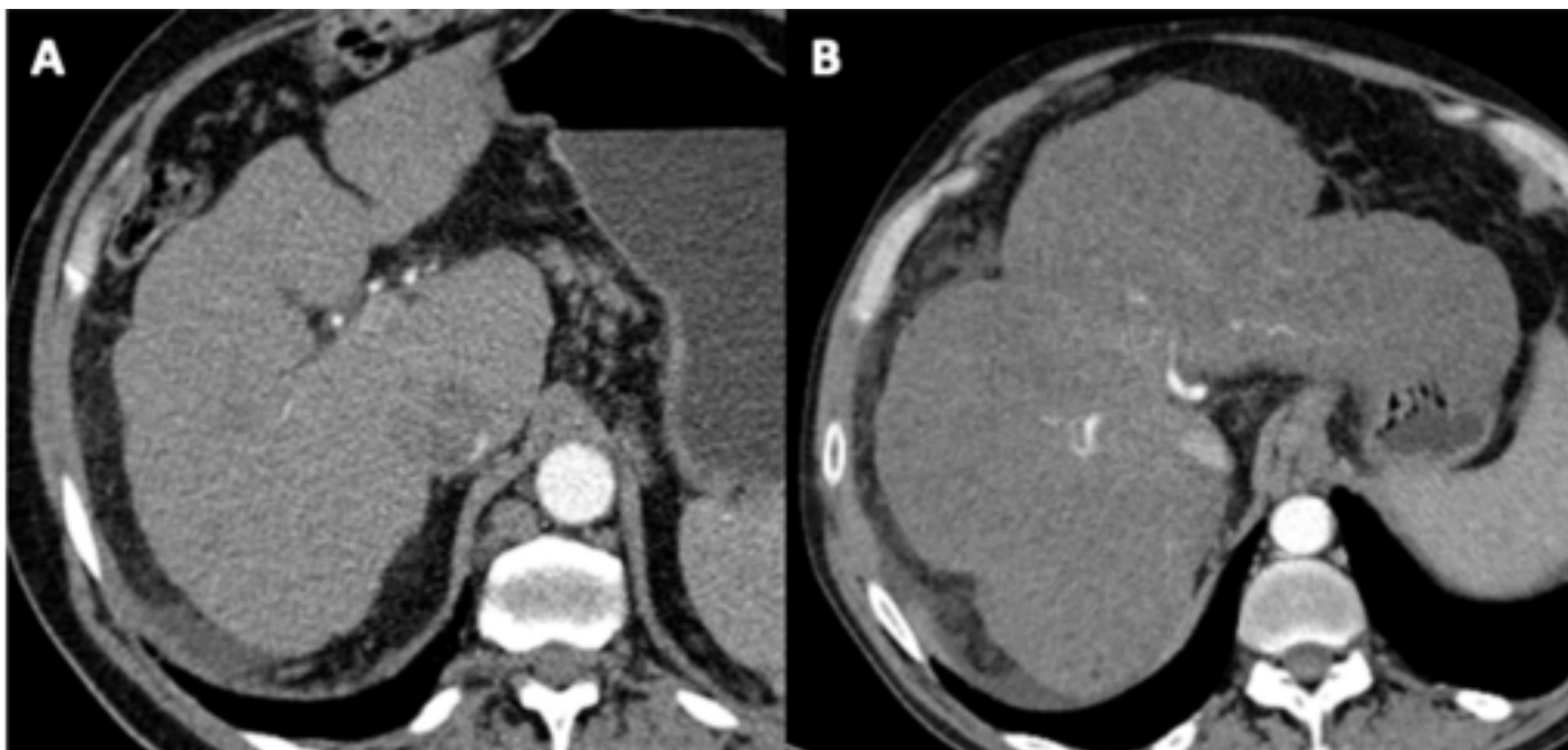


## Pseudocirrosis

[2,5]

Cambios hepáticos que ocurren en pacientes con tumores primarios o secundarios tratados con ciertos fármacos quimioterápicos

- ❖ Asociada a **análogos de la pirimidina (gemcitabina, capecitabina)**, usados en el tratamiento del cáncer de mama metastásico y neoplasias pancreáticas.



TC abdominopélvica donde se muestran hallazgos radiológicos compatibles con cirrosis/pseudocirrosis hepática. A. Hígado de contornos nodulares y con disminución del tamaño del lóbulo derecho. Se visualizan además estructuras tubulares en el ligamento gastrohepático compatibles con varices y una pequeña cantidad de líquido libre perihepático. B. Hígado de contornos marcadamente nodulares, con hipertrofia del lóbulo izquierdo, asociando disminución de la atenuación y aspecto heterogéneo de su parénquima.

Cambios similares a la cirrosis hepática macronodular por patología hepática crónica, con retracción capsular, irregularidad y nodularidad del contorno hepático, atrofia del lóbulo derecho, hipertrofia del lóbulo izquierdo y del lóbulo caudado y signos de hipertensión portal. La diferencia fundamental se establece desde el punto de vista histológico, con ausencia de puentes de fibrosis, y de su evolución, con una rápida progresión de 1 a 3 meses.





## Cambios sinusoidales [3,6]

Síndrome obstructivo sinusoidal (SOS)

Dilatación sinusoidal centrolobular

Peliosis

También conocido como enfermedad veno-oclusiva, se produce por un depósito microvascular de material fibroso que afecta al flujo normal de las pequeñas venas intrahepáticas en el sinusoides.

- ❖ Se asocia al **oxaliplatino, 5-FU, dacarbamicina, ciclofosfamida y vincristina.**
- ❖ Se produce de forma típica tras la combinación de quimioterapia ablativa y radioterapia previa a un trasplante alogénico de médula ósea.

### Hallazgos clínicos

Hepatoesplenomega, trombopenia secundaria, hipertensión portal, ictericia, dolor abdominal, ascitis, fallo hepático.

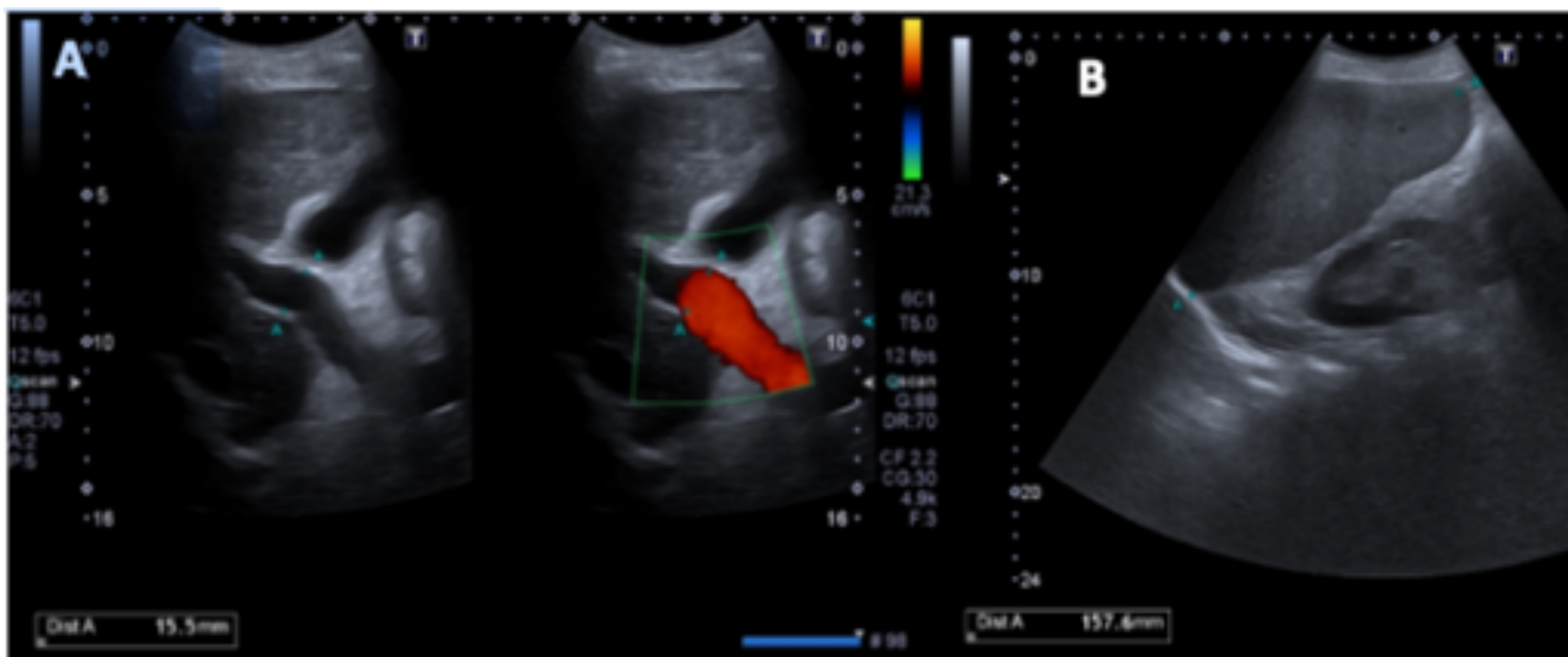
### Ecografía doppler

Aumento del calibre de la vena porta con un flujo portal disminuido o invertido, un aumento de la resistencia de la arteria hepática y un flujo monofásico en las venas suprahepáticas.

### TC

Hepatoesplenomegalia, heterogeneidad del parénquima hepático, engrosamiento de la pared vesicular, ascitis, disminución del calibre de la VSH derecha, signos de hipertensión portal.





Signos de hipertensión portal en ecografía abdominal. A. Corte longitudinal a nivel del hilio hepático, donde se visualiza un aumento del calibre de la vena porta, que aparece permeable, conservando un flujo hepatópeto. B. Corte longitudinal en flanco izquierdo que muestra una esplenomegalia homogénea de 15,7 cm de eje craneocaudal.

## Resonancia magnética

Realce parcheado del parénquima hepático con aspecto en mosaico, generalmente localizado en el parénquima periférico del lóbulo derecho.

↑ Sensibilidad con contraste hepatoespecífico (ácido gadoxético)

- ❖ En la fase hepatobiliar existe un patrón hipointenso reticular y difuso del parénquima, secundario a la disminución de la expresión de receptores OATP1B3 debido al daño en los hepatocitos centrolobulillares.

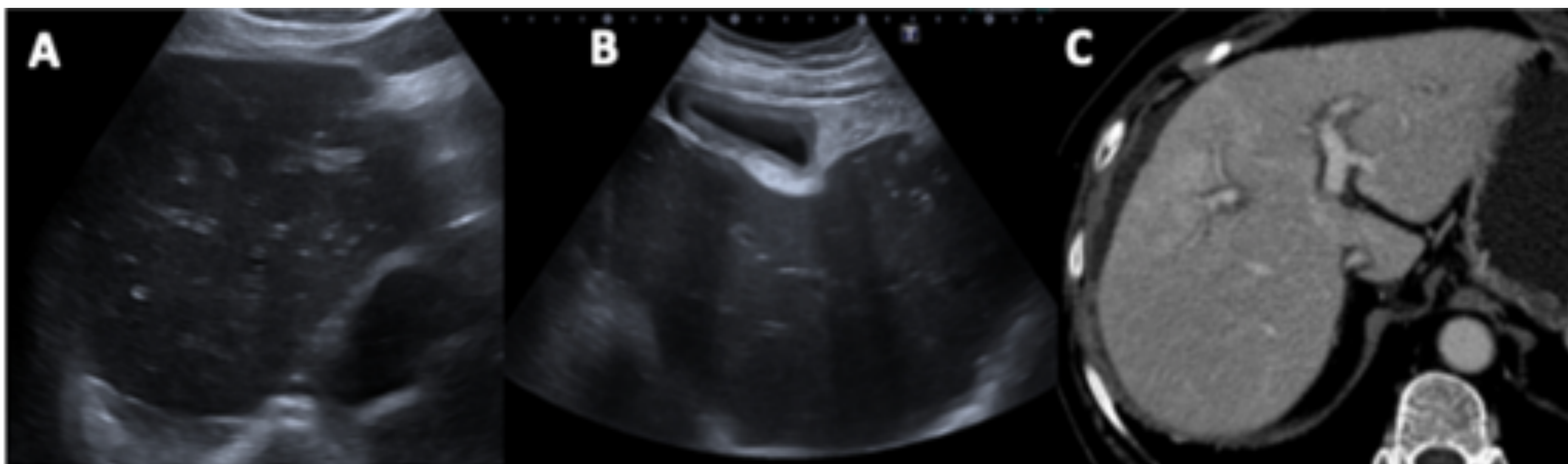


## Hepatitis aguda [1,4,5]

Daño difuso de los hepatocitos secundario a cambios inflamatorios. Se ha descrito la reactivación del VHB y VHC en pacientes tratados con agentes como rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisolona.

❖ Los hallazgos por imagen son inespecíficos:

- Hepatomegalia
- Esplenomegalia
- Esteatosis
- Engrosamiento de la pared vesicular
- Edema periportal
- Ascitis



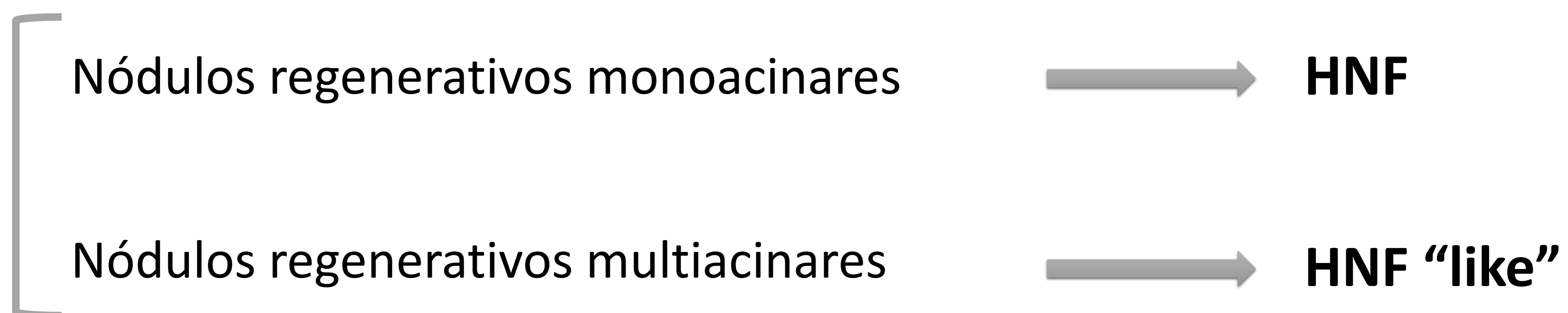
Hepatitis aguda. A. Ecografía abdominal donde se muestra una disminución de la ecogenicidad del parénquima hepático, con áreas focales hiperecogénicas, que dan lugar al clásico patrón “en cielo estrellado”. B. Engrosamiento difuso de la pared vesicular, que se encuentra poco distendida. C. TC abdominopélvica donde se objetiva una disminución de la densidad alrededor del sistema portal en relación con edema periportal.



## Hiperplasia nodular regenerativa (HNR) [1]

Transformación micronodular del parénquima hepático debido a alteraciones en el flujo sanguíneo.

Los nódulos regenerativos secundarios a la quimioterapia compuestos por **hepatocitos hiperplásicos sin atipia** surgen en respuesta a la hiperperfusión de arterias anormales en el centro de estos nódulos. Esta hiperperfusión se considera una respuesta tardía al daño vascular obliterante en la vena porta o en los sinusoides hepáticos inducidos por los agentes quimioterapéuticos.



### Ecografía

- ❖ Lesión isoecogénica respecto al parénquima hepático con halo periférico hipoecoico (“signo del atolón”).

### TC

- ❖ Nódulos isodensos o levemente hipodensos en estudios sin contraste.
- ❖ CIV: realce en fase arterial, iso o hipoatenuantes en fases portal y tardías (raro lavado).

### RM

- ❖ Contraste hepatoespecífico: realce similar o incluso mayor que el parénquima hepático





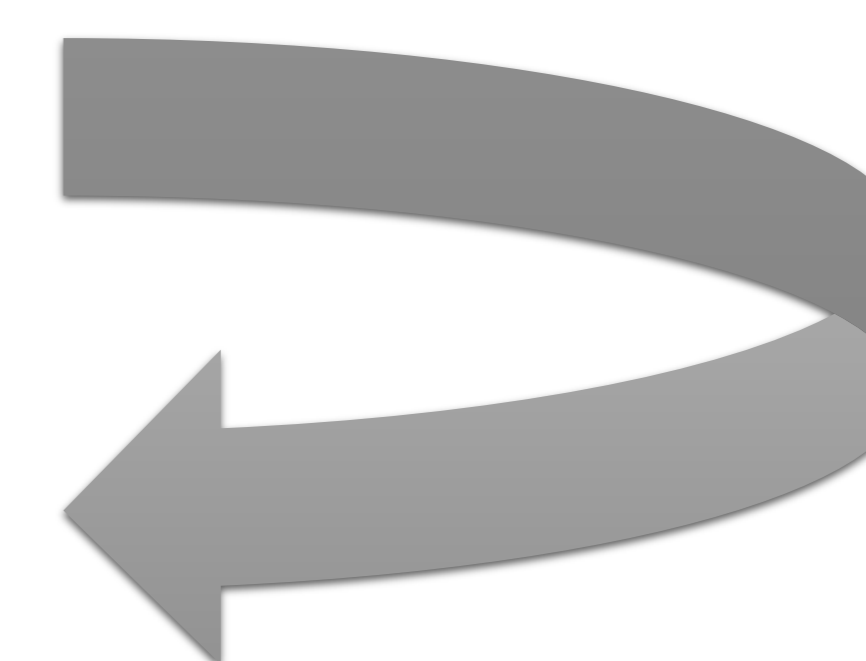
## Esclerosis biliar

- ❖ Complicación descrita sobre todo tras la **infusión intraarterial de fluxoridine (FUDR) y con bevacizumab.**
- ❖ Hallazgos radiológicos superponibles a los encontrados en la colangitis esclerosante primaria: estenosis segmentaria de los conductos biliares, con afectación dominante del conducto hepático común y su bifurcación, asociado a un engrosamiento segmentario de la pared del conducto colédoco, dilatación de la vía biliar intrahepática, edema periductal y en el ligamento hepatoduodenal.

## Necrosis hepática

- ❖ Complicación más severa, elevada mortalidad

**Insuficiencia hepática aguda**



- ❖ Ausencia de realce del parénquima hepático tras la administración de contraste intravenoso con cambios quísticos asociados

## Trombosis portal

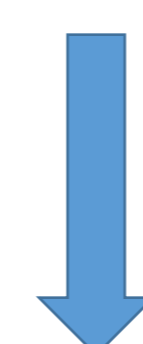
- ❖ Complicación poco frecuente.
- ❖ Asociada a **irinotecán (FOLFIRI) y bevacizumab.**
- ❖ Usados para tratamiento del carcinoma colorrectal metastásico (> metástasis hepáticas).





## Cambios hepáticos tras radiofrecuencia

Ablación por radiofrecuencia (RF)



Necrosis coagulativa inducida por hipertermia

### Principales indicaciones [7]

**Carcinoma hepatocelular** precoz en pacientes no candidados a resección o trasplante hepático. Por regla general los pacientes deben tener un tumor único < 3 cm o hasta tres nódulos menores de 3 cm cada uno, sin evidencia de invasión vascular o diseminación extrahepática, performance status de 0 y cirrosis hepática en estadio A o B de Child-Pugh.

### **Metástasis hepáticas**

- El número de lesiones no debe ser considerada como una contraindicación absoluta para la ablación por radiofrecuencia si se prevé el tratamiento con éxito de todos los nódulos metastásicos. No obstante, se recomienda el tratamiento en pacientes con menos de seis lesiones.
- Tratamiento combinado con la cirugía para permitir reservar hígado suficiente.
- Se puede considerar la ablación por RF de metástasis durante un cierto tiempo de espera antes de la cirugía con el fin de verificar si aparecen nuevas lesiones durante el mismo (“test of time”).





## Ablación completa [7,8]

El área ablacionada se visualiza como una zona de baja atenuación en comparación con el parénquima hepático adyacente, que no realza tras la administración de contraste intravenoso, debido a la necrosis coagulativa producida. **Este área debe abarcar todo el tumor inicial y el margen ablativo, que deberá ser de al menos 5 mm, por lo que la zona de necrosis será inicialmente de mayor tamaño que el tumor original.**

En el control inmediato podemos encontrar una zona central de alta atenuación indicativa de una mayor disrupción celular, y pequeñas burbujas aéreas que no deben ser confundidas con la presencia de un absceso hepático, y que generalmente tienden a desaparecer en aproximadamente un mes.

Otro hallazgo típico es la presencia de un anillo de realce periférico alrededor de la zona de ablación por hiperemia reactiva, considerada como una respuesta fisiológica benigna a la lesión térmica y que tiende a desaparecer con el paso del tiempo.

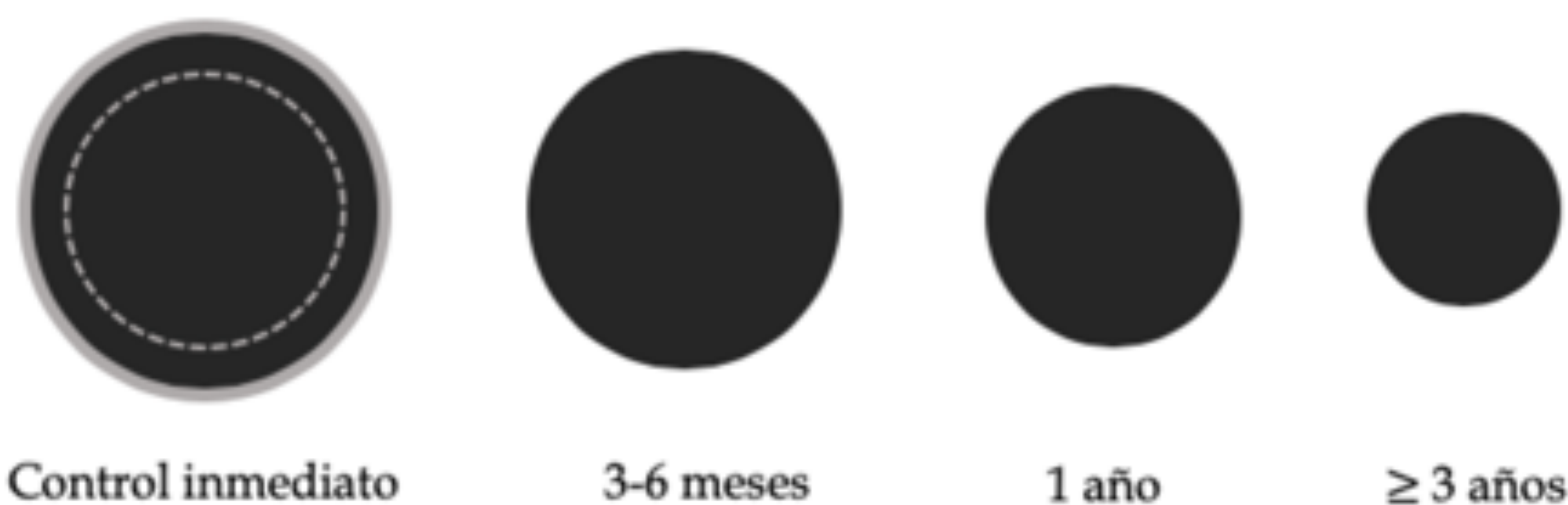


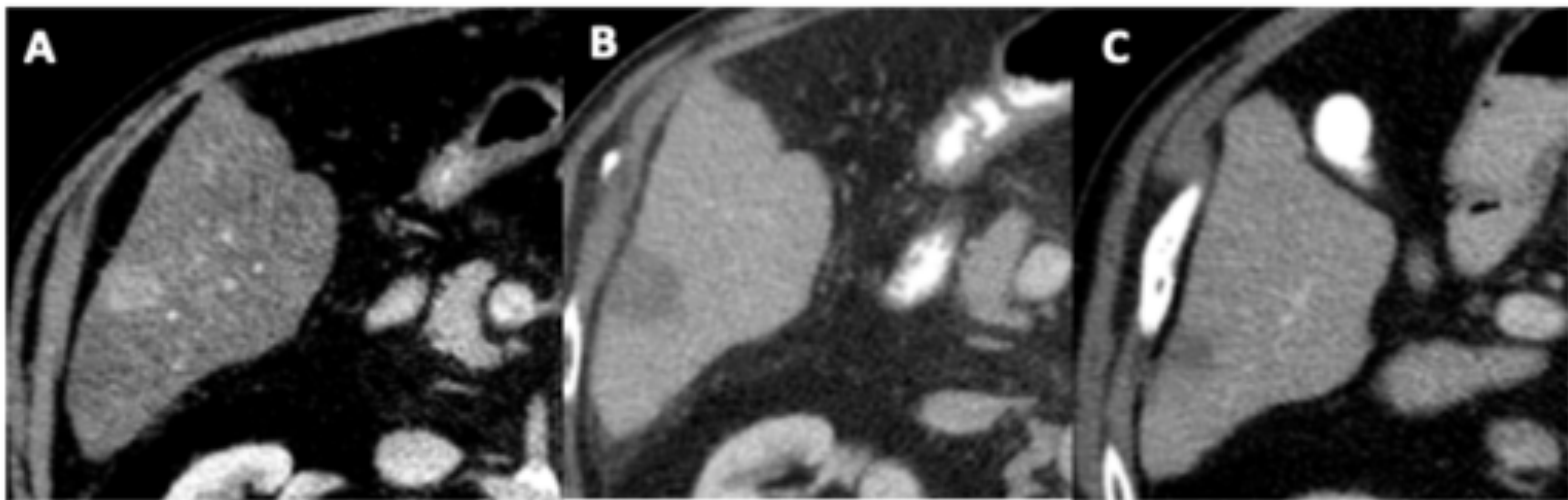
Diagrama que muestra el resultado y evolución esperada en un ablación completa. *En el control inmediato se observa un área de necrosis de mayor tamaño que la lesión inicial (línea discontinua), que puede mostrar realce periférico tras la administración de contraste debido a la hiperemia transitoria. Posteriormente la zona de ablación va involucionando en los sucesivos controles.*

En los controles radiológicos posteriores, si el procedimiento ha resultado efectivo, es esperado encontrar una involución progresiva de la lesión inicial





Primer control de TC abdominopélvica con contraste intravenoso realizado en fase arterial de un paciente con carcinoma hepatocelular tratado mediante ablación con radiofrecuencia. A. Lesión focal hepática de baja atenuación concordante con área de necrosis, con realce periférico por hiperemia secundaria. B. Pequeña burbuja aérea intralesional. C. Tracto lineal hipodenso en el trayecto del catéter.



Seguimiento mediante TC abdominopélvica de un paciente con carcinoma hepatocelular tratado mediante ablación con radiofrecuencia. A. Lesión focal hepática hipercaptante en fase arterial compatible con hepatocarcinoma. B. Tras el tratamiento ablativo se visualiza un área hipodensa sin realce de mayor tamaño que la lesión inicial. C. Control posterior que muestra una llamativa disminución del área de necrosis, indicativo de una respuesta completa sin signos de recidiva local

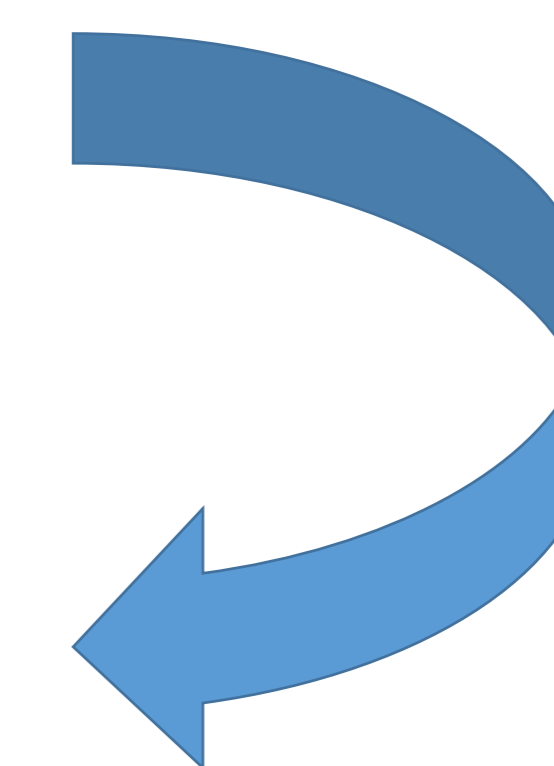




## Ablación incompleta [7,8,9]

Si la zona de ablación en las imágenes de seguimiento no contiene todo el tumor índice identificado en las imágenes de TC obtenidas previas al tratamiento deberemos considerar que persiste **tejido tumoral residual**.

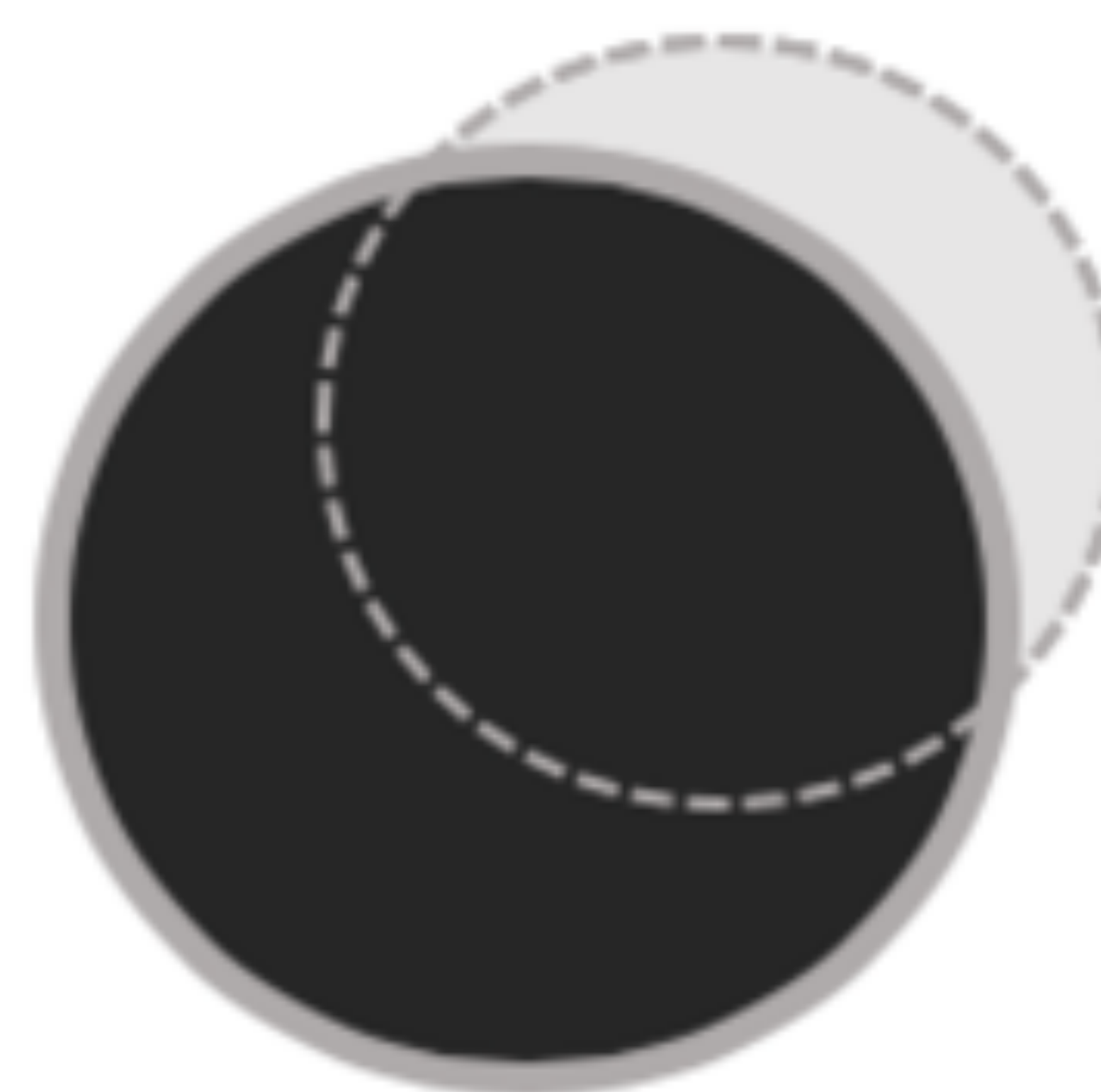
Zona de realce nodular en el área de ablación



Puede ser difícil su diferenciación con el realce periférico secundario a la hiperemia reactiva, no obstante, un realce más excéntrico y focal orientan hacia la presencia de tumor residual frente a cambios benignos. En caso de duda diagnóstica estaría indicada la realización de una RM complementaria o un control adicional con TC.



Pre-tratamiento



Control inmediato

Diagrama que muestra una ablación incompleta. *Tejido tumoral residual en la periferia de la lesión en el primer control tras el tratamiento ablativo.*





## Recurrencia [7,8,9]

Detección de tejido tumoral de nueva aparición en la zona de ablación en el seguimiento en un paciente en el que el tumor inicial se consideró completamente ablacionado.

Por imagen es indistinguible de tumor residual → **área focal de realce dentro del volumen tumoral.**

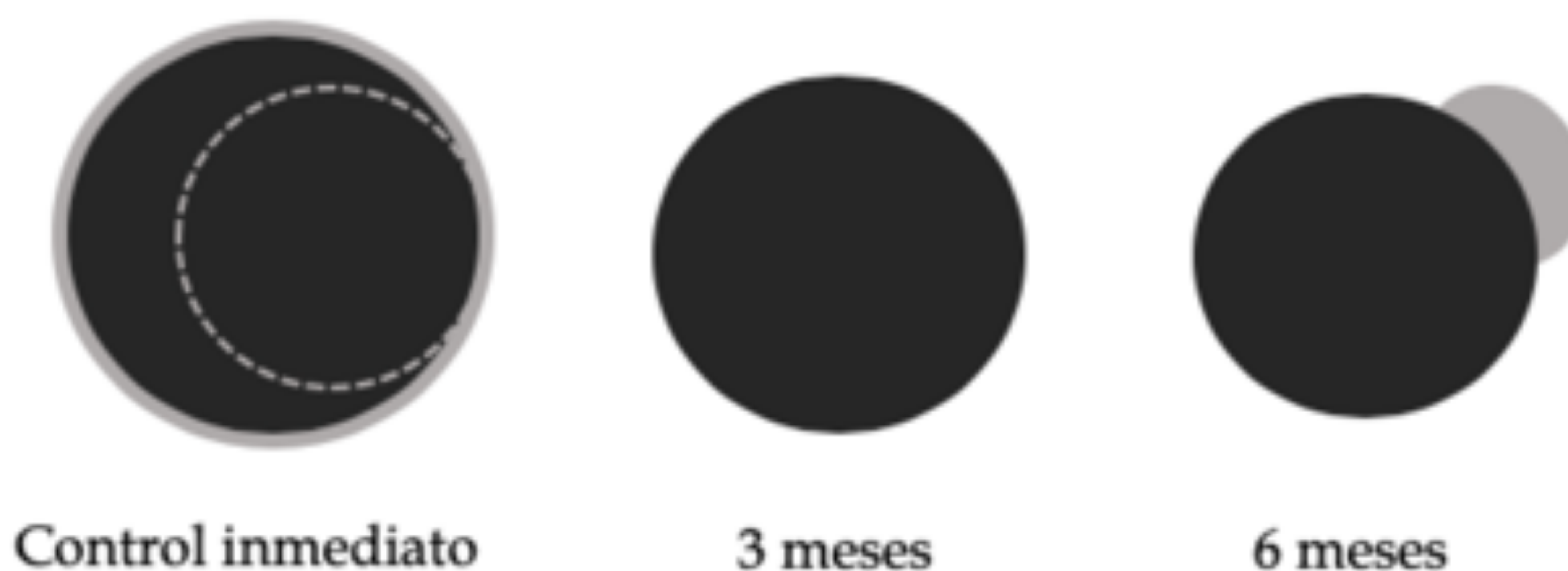


Diagrama que muestra la evolución de una recurrencia tumoral. *Margen ablativo insuficiente, apareciendo un realce nodular en la periferia de la lesión en los estudios de control.*

No obstante, si el tumor inicialmente tenía un comportamiento hipovascular, cualquier distorsión de la interfase lisa o cualquier aumento de tamaño de la zona se consideran también indicativos de progresión tumoral.





## Complicaciones [9,10]

El número de complicaciones asociadas a la radiofrecuencia es bajo, lo que hace que sea un procedimiento relativamente seguro.

Dilatación de la vía biliar intrahepática próxima al área tratada

Alteraciones transitorias en la perfusión hepática

Biloma / colección líquida adyacente al área ablacionada

Abscesos hepáticos

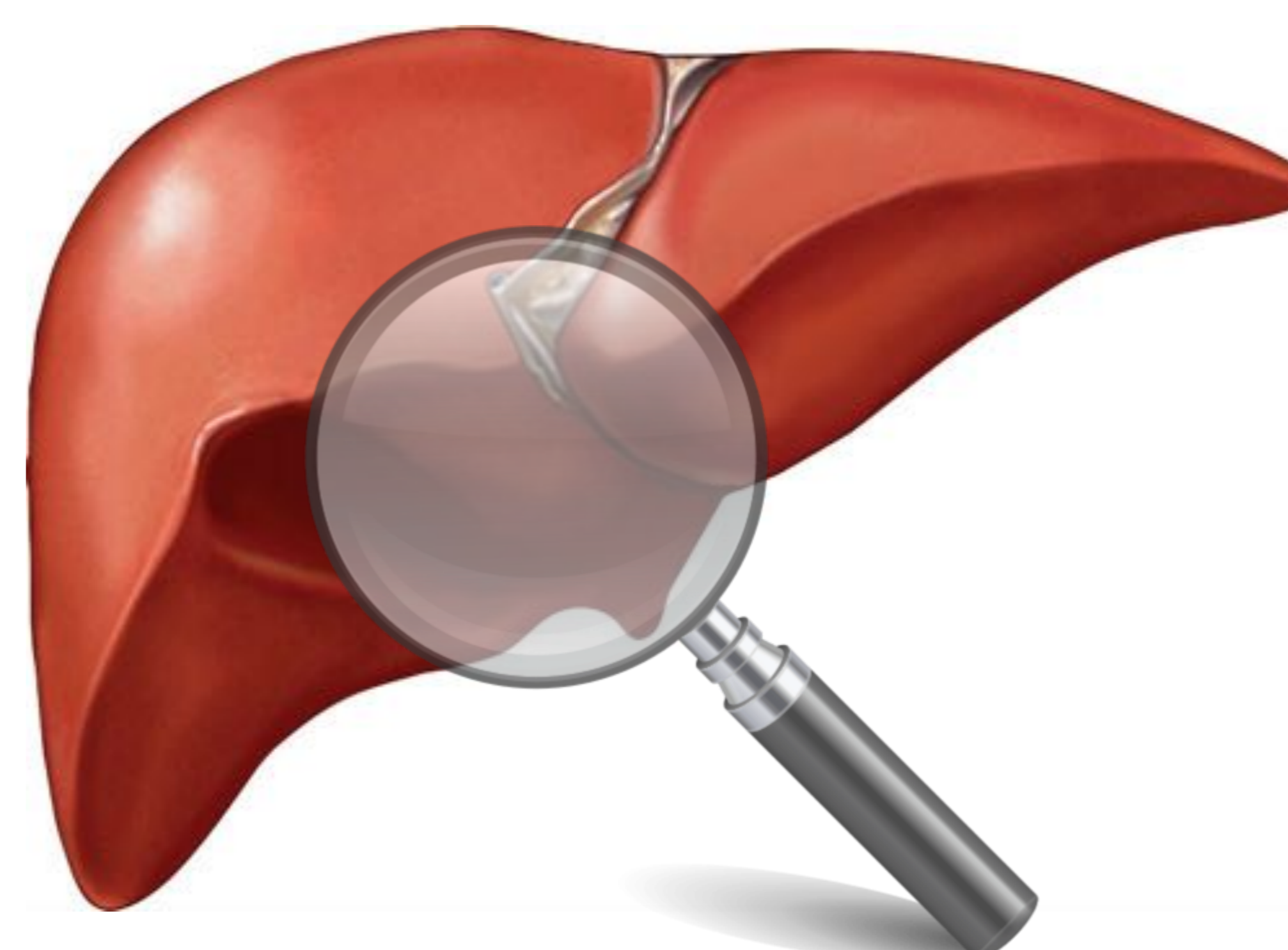
Pseudoaneurisma de una arteria hepática

Infarto hepático



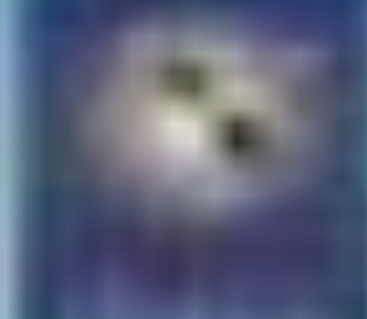


## CONCLUSIONES



- ✓ Actualmente el frecuente uso de las terapias sistémicas para el tratamiento de los tumores ha hecho que tengamos que estar familiarizados tanto con su mecanismo de acción como con los posibles efectos adversos y toxicidades asociadas, que en muchos casos darán lugar a cambios macroscópicos visibles en los estudios radiológicos de seguimiento.
- ✓ La toxicidad hepática producida por la quimioterapia puede afectar a diferentes niveles y presentarse desde alteraciones leves y asintomáticas que pueden ser reversibles, hasta cuadros más severos que requerirán un diagnóstico y manejo precoz.
- ✓ La ablación percutánea con radiofrecuencia es el tratamiento de elección en algunos tumores hepáticos en los que están contraindicada la resección quirúrgica, fundamentalmente en el hepatocarcinoma.
- ✓ Conocer los patrones de respuesta típicos nos permitirá diferenciar una ablación exitosa de la presencia de tejido residual o recurrencia tumoral.





## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

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 J B, 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. 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.
4. Meunier L, Larrey D. Chemotherapy-associated steatohepatitis. *Annals of Hepatology* 2020; 19: 597-601.
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. 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 check point inhibitors. *Clinical Radiology* 2017; 72: 521-533.
7. Park M, Rhim H, Kim Y, et al. Spectrum of CT findings after radiofrequency ablation of hepatic tumors. *Radiographics* 2008; 28: 379– 390.
8. Sainani NI, Gervais DA, Mueller PR, Arellano RS. Imaging after percutaneous radiofrequency ablation of hepatic tumors. I. Normal findings. *AJR Am J Roentgenol* 2013;200 (1):184–193.
9. Akahane M, Koga H, Kato N, et al. Complications of percutaneous radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: imaging spectrum and management. *RadioGraphics* 2005;25:57–68.
10. Rim H, Yoon KH, Lee JM, et al. Major complications after radiofrequency thermal ablation of hepatic tumors: spectrum of imaging findings. *RadioGraphics* 2003;23:123–134.