

Toxicidad abdominal por quimioterapia: hallazgos radiológicos.

Mónica Crespo Balbuena¹, Ángela Salmerón Ruiz¹, David Luengo Gómez¹

¹Hospital Universitario Virgen de las nieves, Granada

1. OBJETIVO DOCENTE

- Conocer y describir los principales efectos adversos intraabdominales de la quimioterapia.

2. REVISIÓN DEL TEMA

INTRODUCCIÓN

Los pacientes oncológicos se someten a numerosas pruebas de imagen, también en la fase de post-tratamiento.

El diagnóstico radiológico de la enfermedad residual puede verse dificultado en algunos casos por el efecto de los agentes quimioterápicos sobre el tejido sano, existiendo en ocasiones dudas sobre la naturaleza de los hallazgos. Es por ello que **el radiólogo debe reconocer los posibles efectos secundarios de la quimioterapia sobre el tejido sano y diferenciarlos de la progresión tumoral.**

En este trabajo hacemos una revisión de las manifestaciones radiológicas de la toxicidad por quimioterapia en estudios abdomino-pélvicos de pacientes oncológicos del HUVN con el objetivo de ayudar al radiólogo a reconocer estos hallazgos y hacer un buen diagnóstico diferencial que contribuya a evitar morbimortalidad operatoria y al adecuado manejo del paciente oncológico.

HEPATOTOXICIDAD

→ Esteatosis

Se ha visto con mayor frecuencia en pacientes tras el tratamiento con **5-fluorouracilo** para metástasis hepáticas de cáncer colorrectal.

La infiltración grasa del hígado puede manifestarse de dos formas:

- **Esteatosis difusa:** En **ecografía** veremos un **aumento uniforme de la ecogenicidad hepática** (Fig. 1). Pueden existir áreas de respeto que se muestran hipoecogénicas respecto al parénquima esteatósico. La ubicación y el hecho de que no suelen ser esféricos permite diferenciarlos ecográficamente de lesiones focales hipoecogénicas. En la **TC** la infiltración grasa se muestra con **caída de atenuación**.

Figura 1.

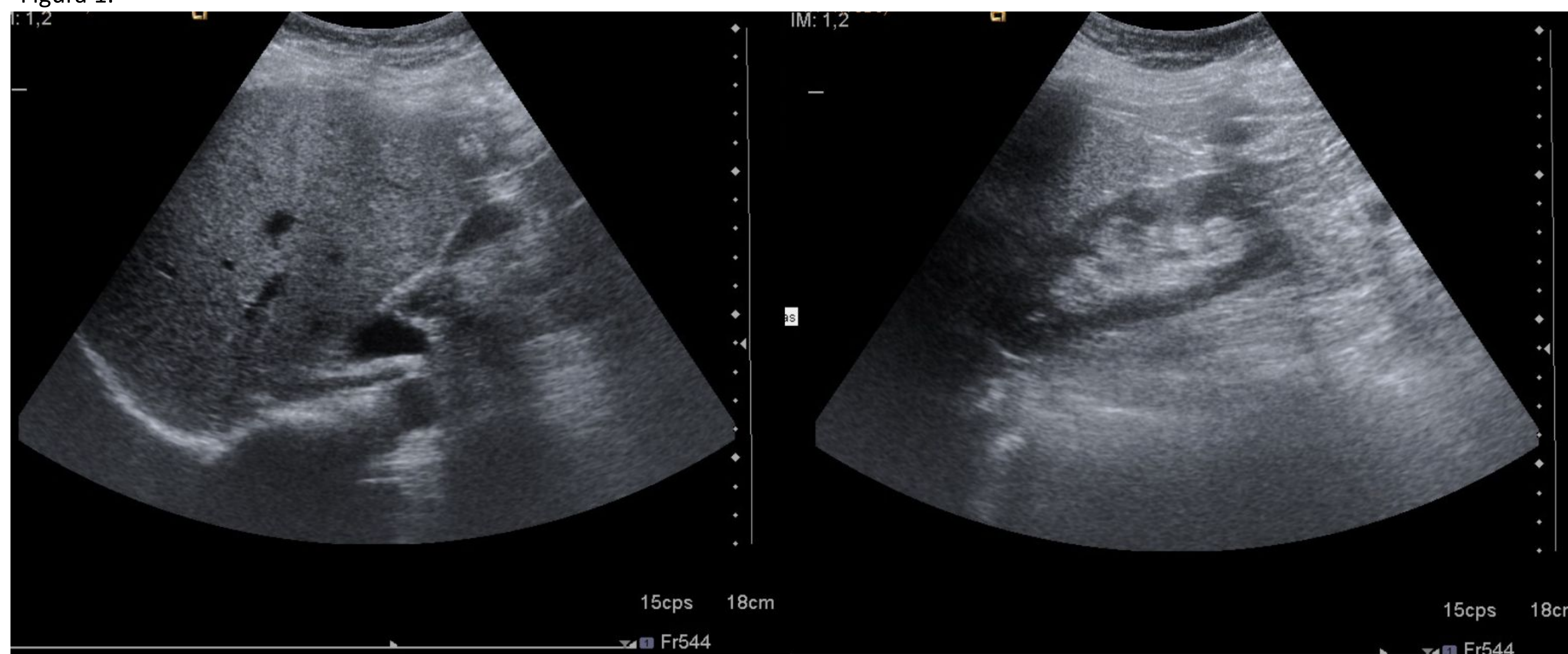


Fig. 1. Imagen ecográfica de hígado con esteatosis difusa. La corteza renal parece relativamente hipoecoica en comparación con el parénquima hepático

- **Esteatosis focal:** En **ecografía** podemos ver **aumento de ecogenicidad** regional con **márgenes geográficos sin efecto masa**, o imágenes mejor **definidas** que pueden **simular lesiones** hiperecogénicas (Fig. 2). En la **TC** sin contraste intravenoso se muestran como áreas **hipodensas** que podrían plantear el diagnóstico diferencial con lesiones metastásicas hipodensas (Fig. 3).

Figura 2.

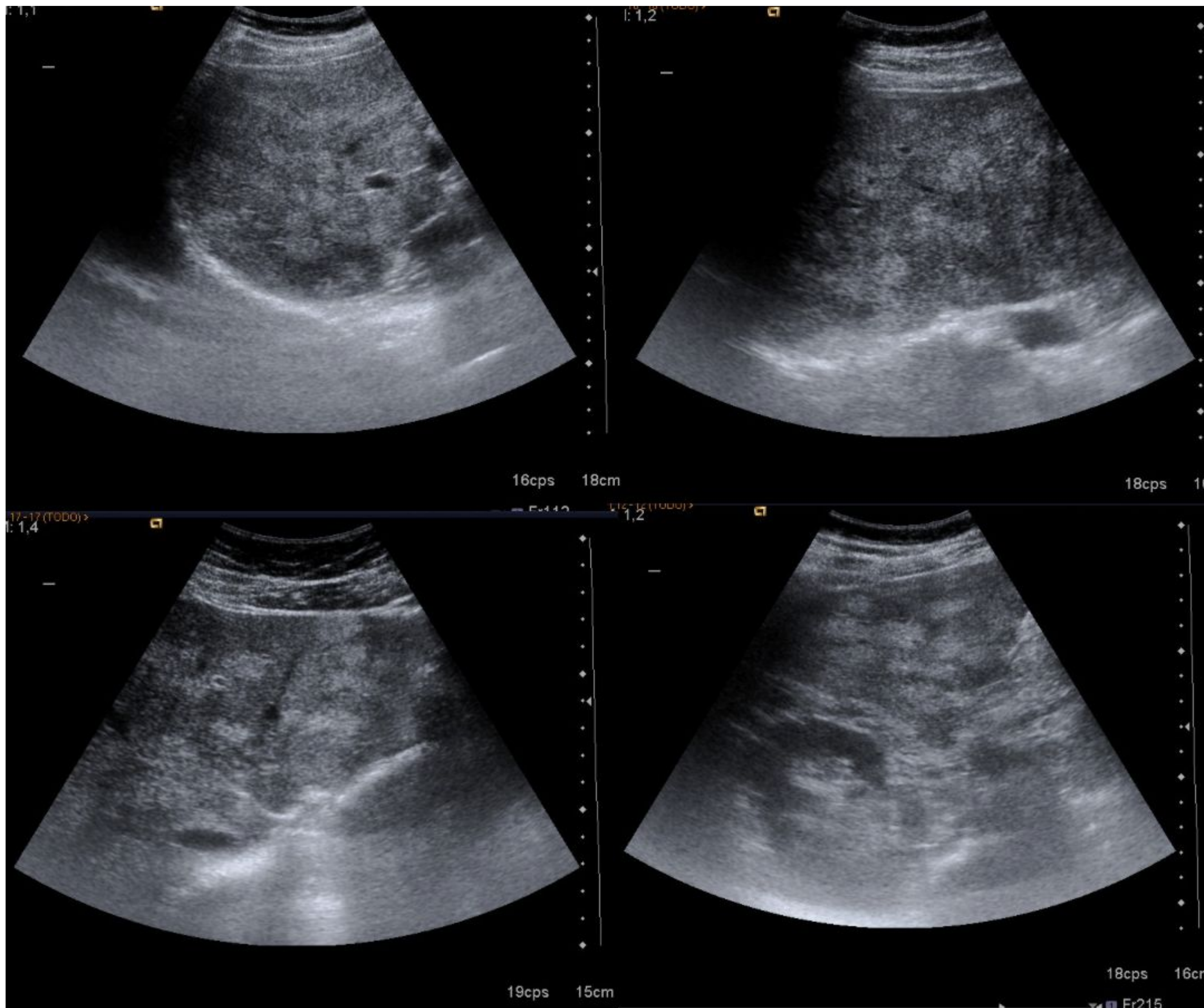


Fig. 2. Imagen ecográfica de hígado con esteatosis focal. Múltiples imágenes nodulares hiperecogénicas respecto al parénquima hepático respetado.

Figura 3.



Fig. 3. TC de abdomen con contraste intravenoso en fase portal. Podemos apreciar múltiples imágenes parcheadas hipodensas que en este caso se corresponden con áreas de disminución de la atenuación por esteatosis focal.

En caso de dudas diagnósticas **debe considerarse la RM** para comprobar que no existen lesiones ocultas por la esteatosis difusa (Fig.4) o confirmar la infiltración grasa nodular (Fig. 5).

Serán de especial utilidad las secuencias potenciadas en T1 dual Eco (secuencias de desplazamiento químico). En ellas se produce una **caída de intensidad de señal** en la **secuencia opuesto de fase** respecto a la secuencia **fase** por la presencia de **grasa citoplasmática**.

Figura 4.

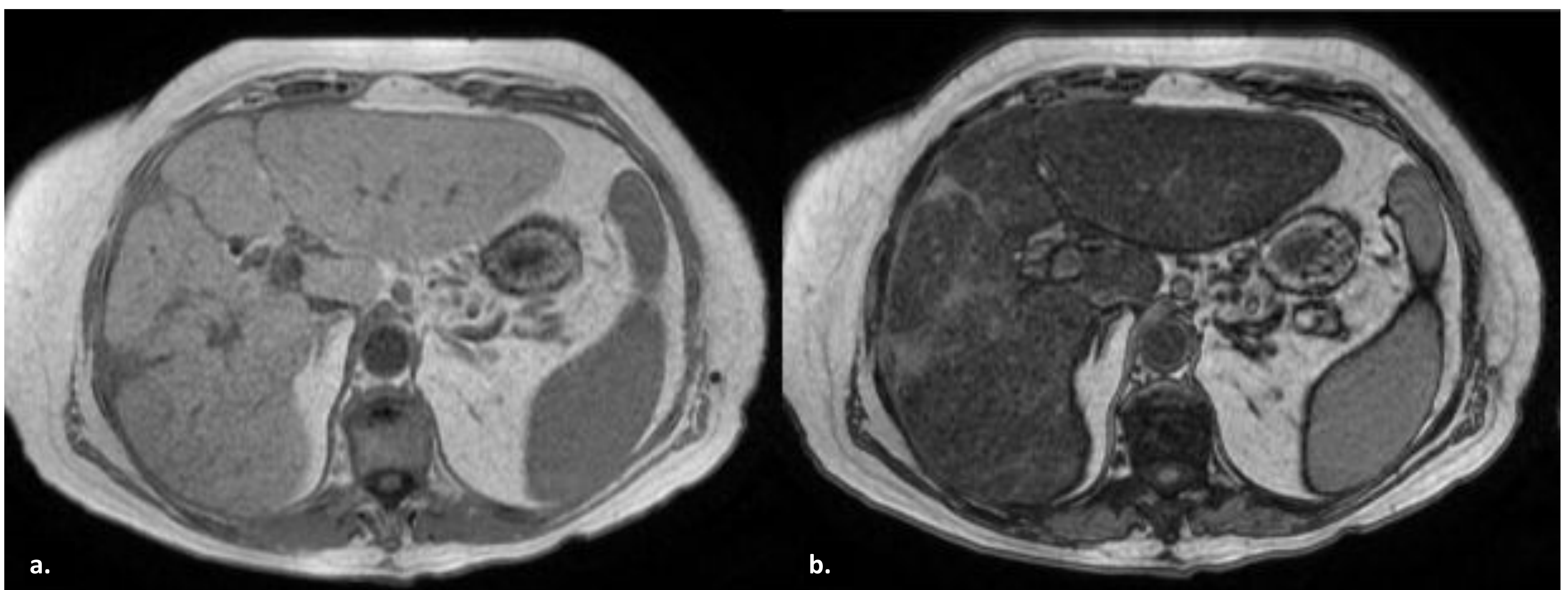


Fig. 4. Imagen de RM de secuencias de desplazamiento químico potenciadas en T1 (dual Eco) **a.** Fase. **b.** Fuera de fase. Parénquima hepático ligeramente hiperintenso en la secuencia **fase** por grasa citoplasmática la cual produce una caída de intensidad de señal en la secuencia **fuera de fase**.

Figura 5.

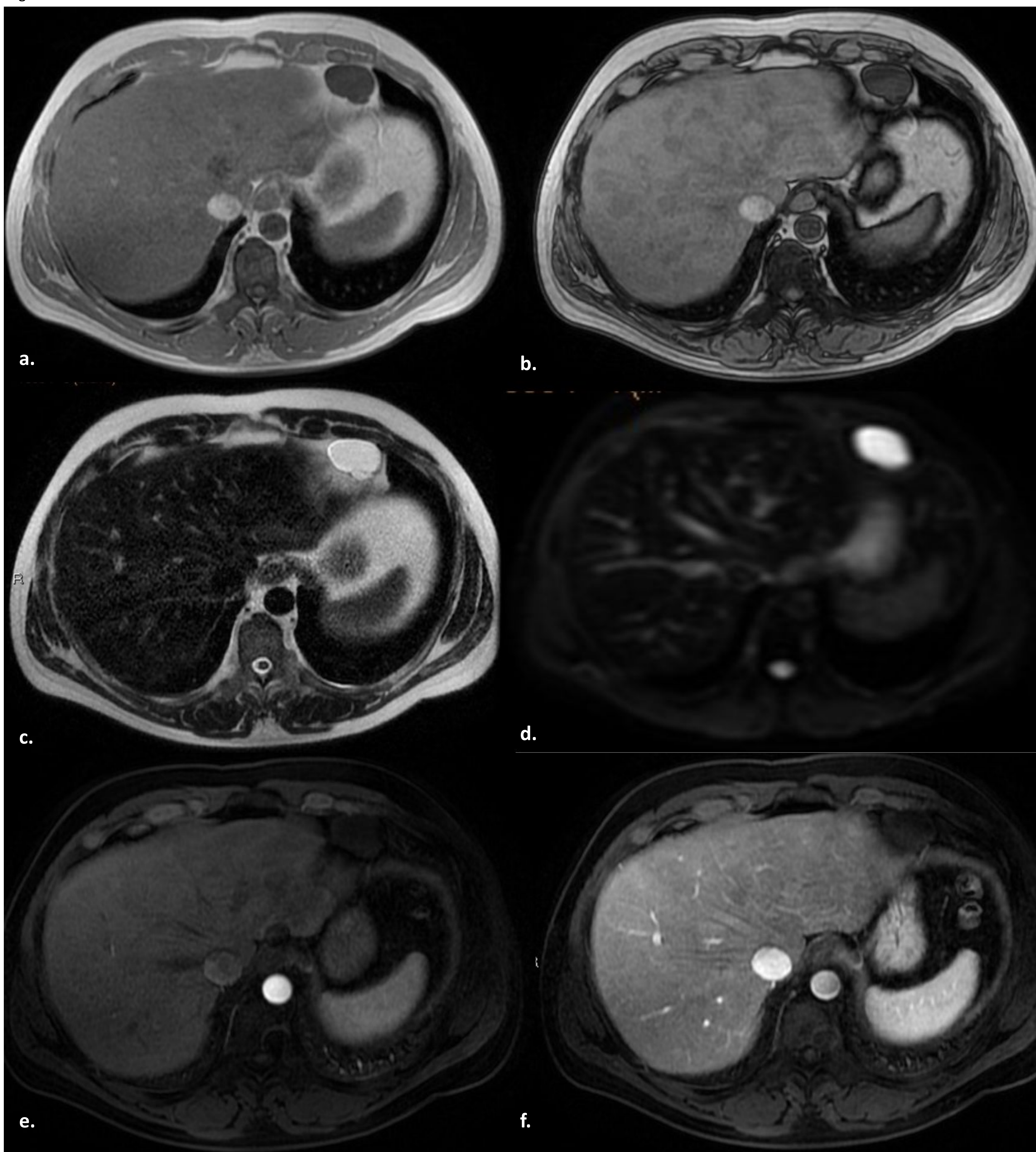


Fig. 5. Imagen de RM para la confirmación de esteatosis focal. **a.** Secuencia potenciada en T1 dual Eco *fase*. **b.** Secuencia potenciada en T1 dual Eco *opuesto de fase*. **c.** Secuencia potenciada en T2 FRFSE con saturación grasa. **d.** DWi (b600). **e.** Secuencia dinámica con contraste intravenoso (gadolinio) en fase arterial. **f.** Secuencia dinámica con contraste intravenoso (gadolinio) en fase portal. Caída de intensidad de señal en la secuencia *opuesto de fase* respecto a *fase* por la grasa intracitoplasmáticas en las imágenes nodulares. Dichas pseudolesiones son isointensas en T2 y no restringen la difusión. Tampoco muestran comportamiento característico de lesión maligna en fases dinámicas. Confirmamos el diagnóstico de esteatosis focal nodular.

La esteatohepatitis solo se puede distinguir de la esteatosis histológicamente.
El desarrollo de cambios grasos en los estudios de TC es un hallazgo importante para informar ya que el desarrollo de hígado graso puede llegar a alterar los planes para la resección quirúrgica.

→ Síndrome de obstrucción sinusoidal (SOS)

- Daño microvascular. Obliteración de pequeñas vénulas hepáticas con fibrosis circundante y **obstrucción de los sinusoides con restos de necrosis de células endoteliales**.
- Frecuente tras la terapia de ablación de médula ósea para **neoplasias malignas hematológicas** y en menor frecuencia en regímenes con **oxaliplatino** para las metástasis hepáticas de cáncer colorrectal.
- Clínica: ictericia, ascitis y hepatomegalia, típicamente en las primeras tres semanas de tratamiento.

Importante morbilidad perioperatoria (hígado azul -friable).

En **ecografía** puede aparecer **hepatoesplenomegalia, edema de la pared vesicular, ascitis, flujo portal disminuido o invertido y flujo varicoso aumentado**.

En la **TC y RM** podremos observar los hallazgos morfológicos visualizados con ultrasonidos (Fig 6.). En los estudios con **contraste** veremos un realce hepático parcheado con **aparición en mosaico**.

Figura 6.



Fig. 6. Imagen de TC sin contraste intravenoso. Hepatomegalia, esplenomegalia y ascitis en un paciente con sospecha de SOS.

En la **RM con contraste hepatobiliar** puede aparecer en la **fase celular hipointensidad reticular** del parénquima hepático (Fig. 7, y 9) debido a la reducción de la expresión del receptor OATP1B3 por daño de los hepatocitos centrolobulillares; también podría simular una lesión focal pero a diferencia de las metástasis en este caso no veremos realce mural en fase arterial o portal, está mal definida en fase hepatobiliar y no presenta restricción en la difusión (Fig. 10).

Figura 7.

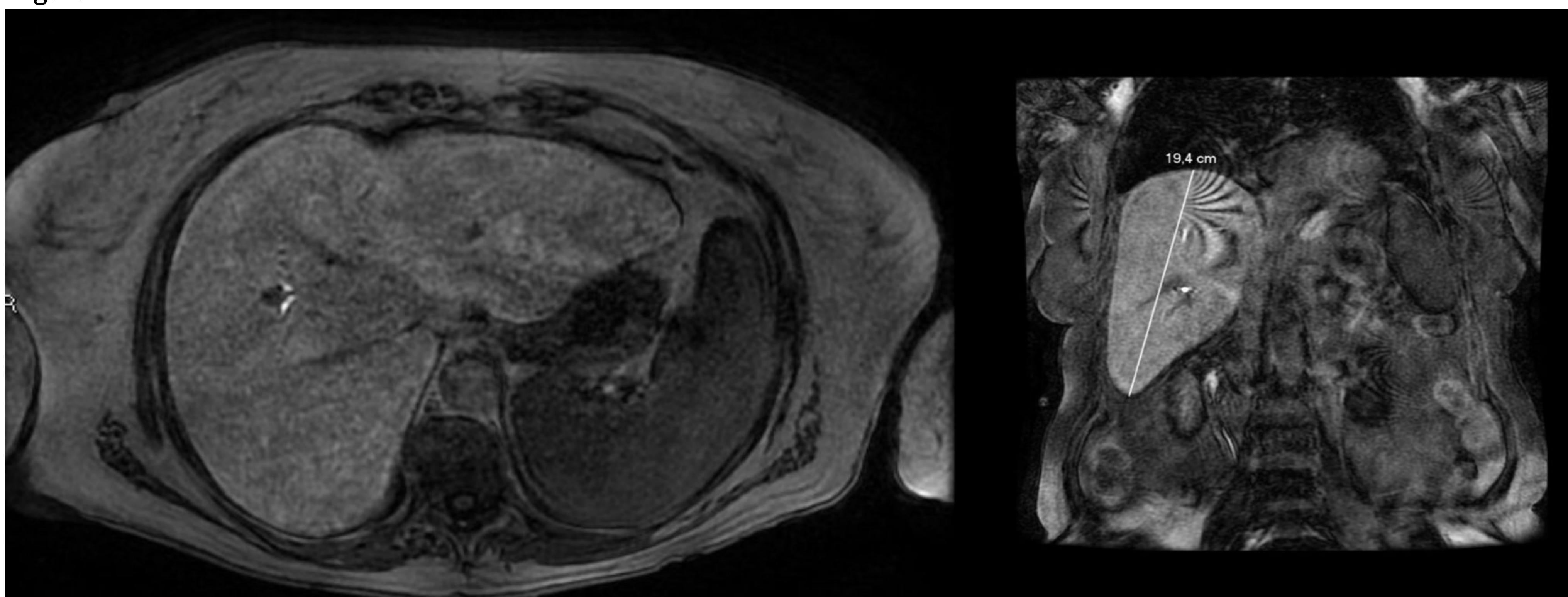


Fig. 7. Imagen de RM con contraste hepatobiliar en fase Celular. Hipointensidad reticular del parénquima hepático.

Figura 8.

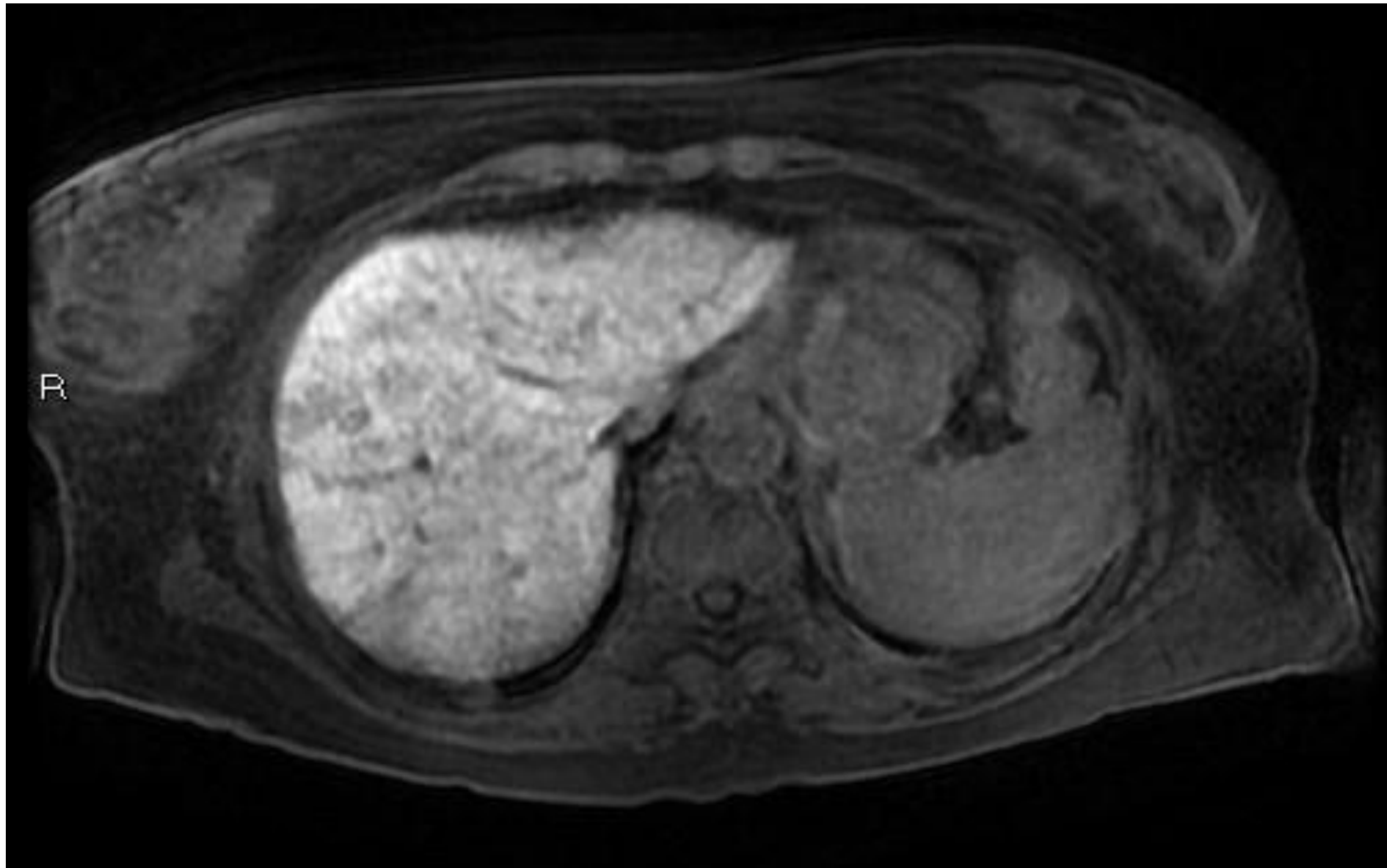


Fig. 8. Imagen de RM con contraste hepatobiliar en fase Celular. Hipointensidad parcheada, mal definida por dificultad para la incorporación del contraste hepatobiliar por daño de los hepatocitos centrolobulillares. El bazo había aumentado 1.5cm respecto a estudios previos.

Figura 9.

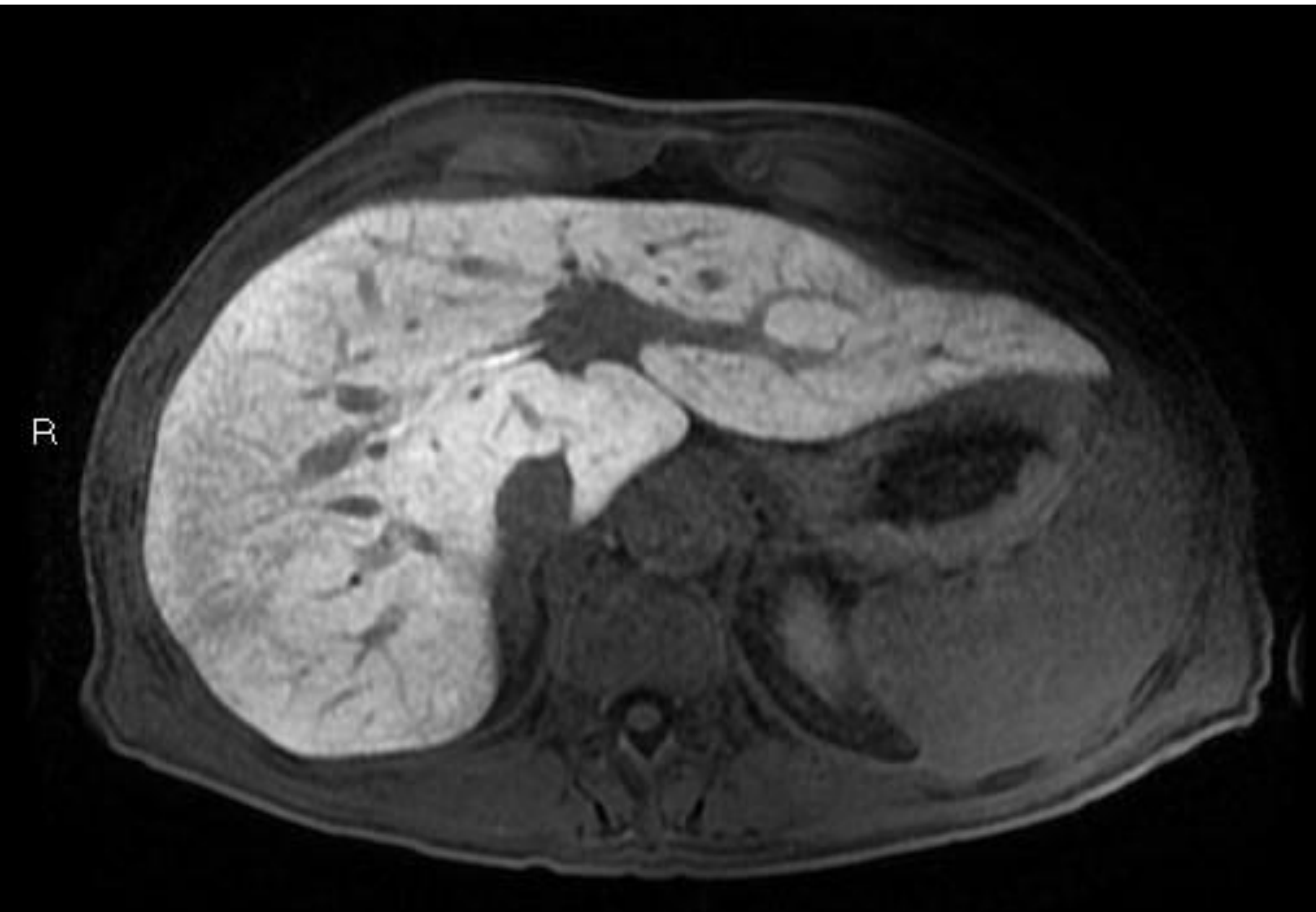


Fig. 9. Hígado de tamaño y morfología normal, con una captación de contraste en fase celular discretamente irregular, en posible relación con síndrome de obstrucción sinusoidal (paciente en tratamiento con oxaliplatino).

Figura 10.

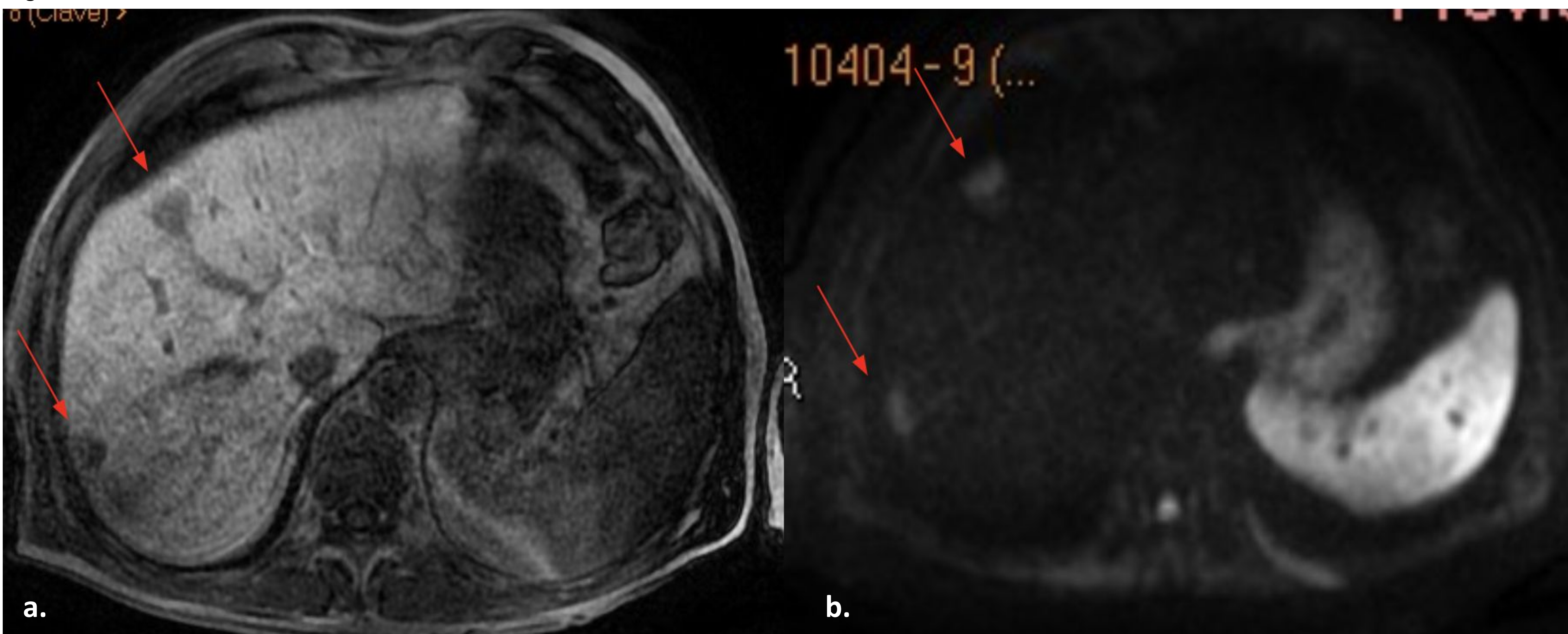


Fig. 10. a. Imagen de RM con contraste hepatobiliar en fase Celular. **b.** Secuencia de DWi. Captación disminuida ligeramente reticular en el parénquima hepático "sano" en paciente con probable SOS (a.). Se observan imágenes hipointensas con contraste hepatobiliar, mejor definidas que muestran restricción a la difusión compatibles con metástasis en segmentos 4 y 6 (flechas rojas) (b.).

→ Pseudocirrosis

- Atrofia y distorsión progresiva del parénquima **macroscópicamente indistinguible de la verdadera cirrosis en fases avanzadas.**
- La ausencia de fibrosis en puente en el diagnóstico anatomopatológico distingue esta condición de la cirrosis verdadera.
- Aparece con mayor frecuencia en pacientes con **cáncer de mama metastásico** o linfoma.

Las características de imagen son **similares a las de las cirrosis verdadera.**

En **ecografía** veremos redistribución de volumen, arquitectura nodular tosta y áreas de retracción capsular.

La **TC** también nos sirve para ver dichos hallazgos morfológicos (Fig. 11).

Figura 11.

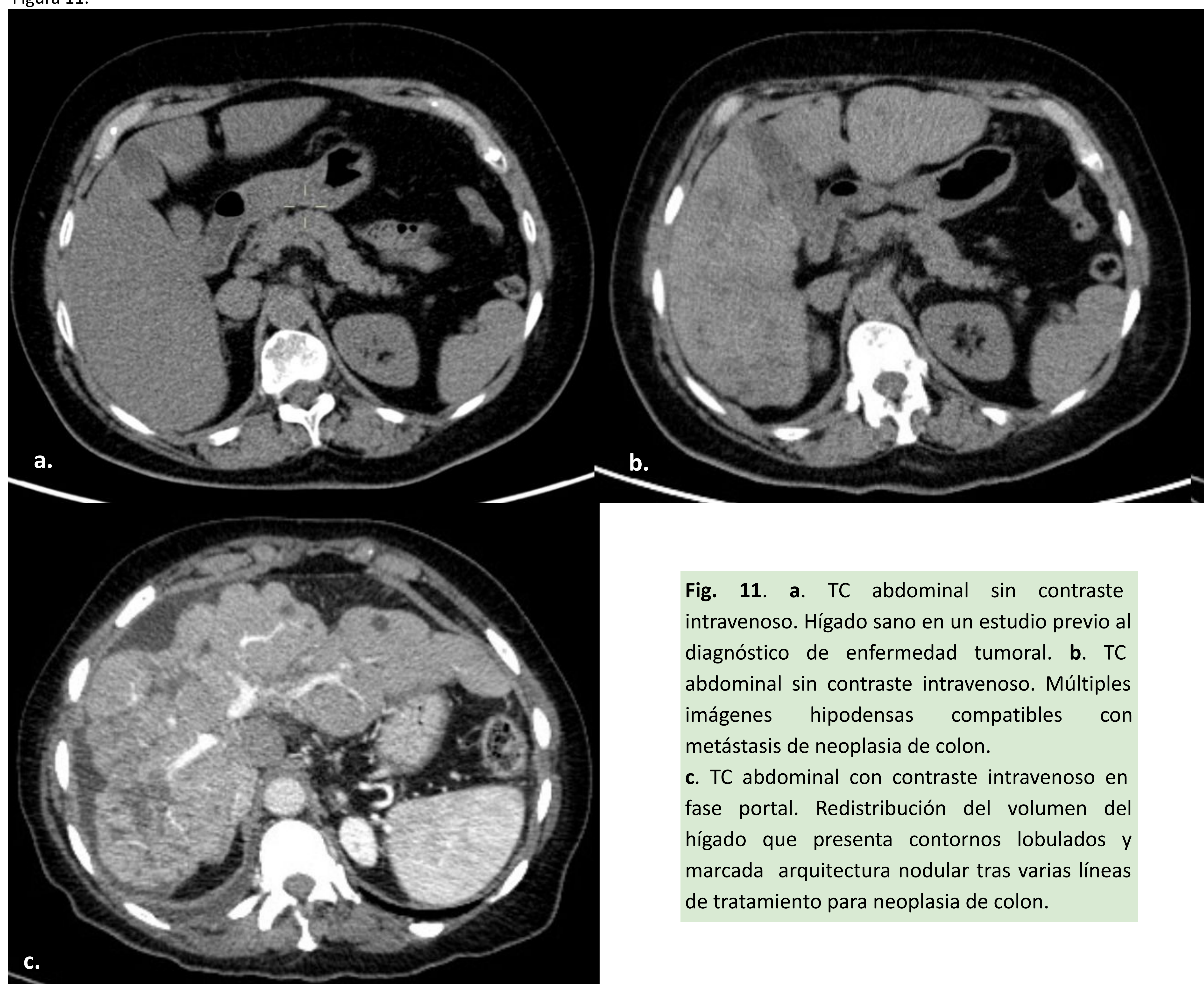


Fig. 11. a. TC abdominal sin contraste intravenoso. Hígado sano en un estudio previo al diagnóstico de enfermedad tumoral. b. TC abdominal sin contraste intravenoso. Múltiples imágenes hipodensas compatibles con metástasis de neoplasia de colon. c. TC abdominal con contraste intravenoso en fase portal. Redistribución del volumen del hígado que presenta contornos lobulados y marcada arquitectura nodular tras varias líneas de tratamiento para neoplasia de colon.

La progresiva heterogeneidad del hígado hace que sea difícil la evaluación de la enfermedad por ultrasonidos y TC por lo que **la RM es la exploración de elección en estos casos.**

Figura 12.

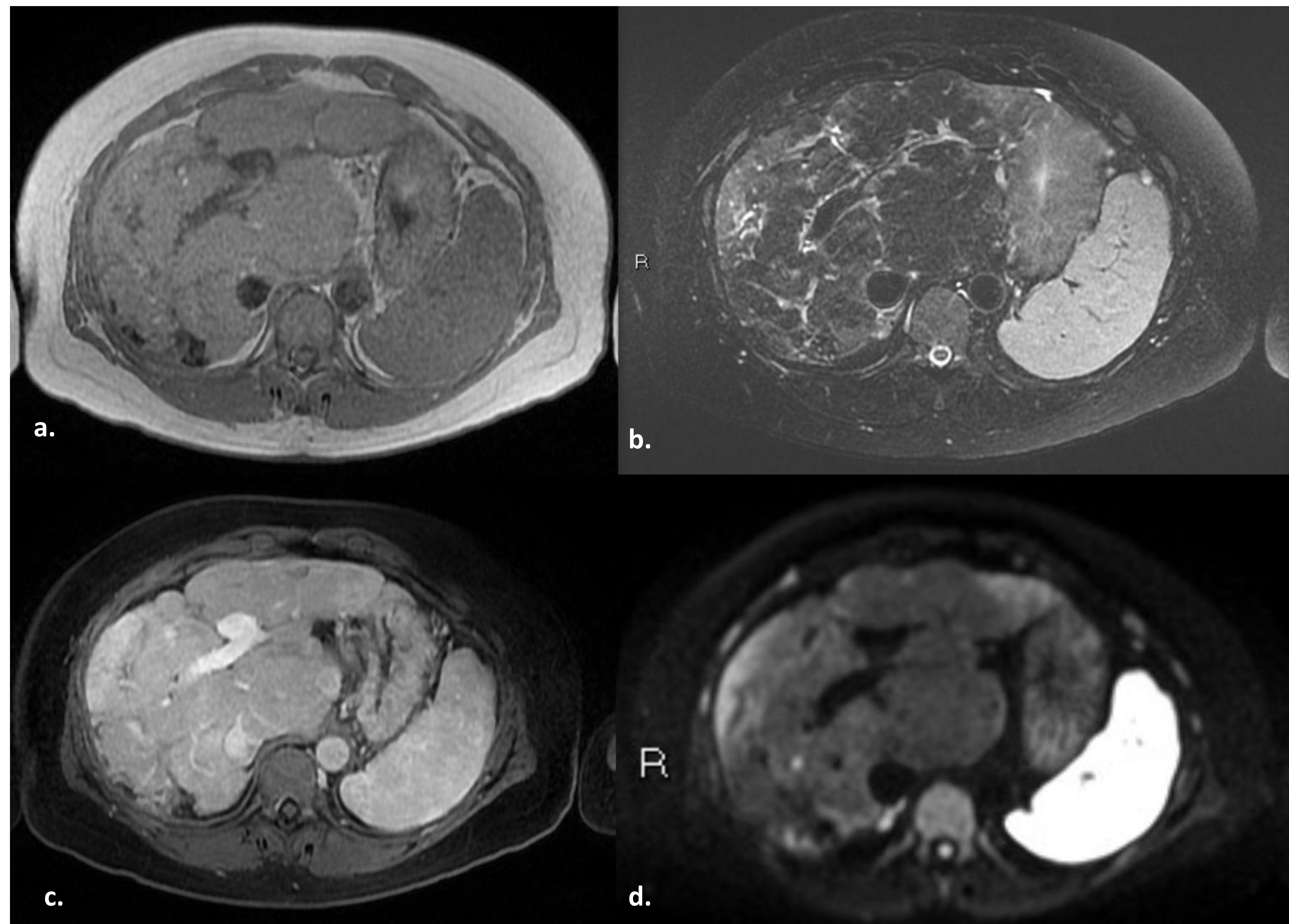


Fig. 12. Estudio de RM. a. Secuencia potenciada en T1 dual Eco fase; b. Secuencia potenciada en T2 FRFSE fat. sat.; c. Secuencia dinámica en fase portal; d. Secuencia DWI. Redistribución de volumen del parénquima hepático con contornos lobulados y estructura nodular. No se observan lesiones definidas con alteraciones en la intensidad en ninguna de las secuencias sugerentes de metástasis.

Figura 13.

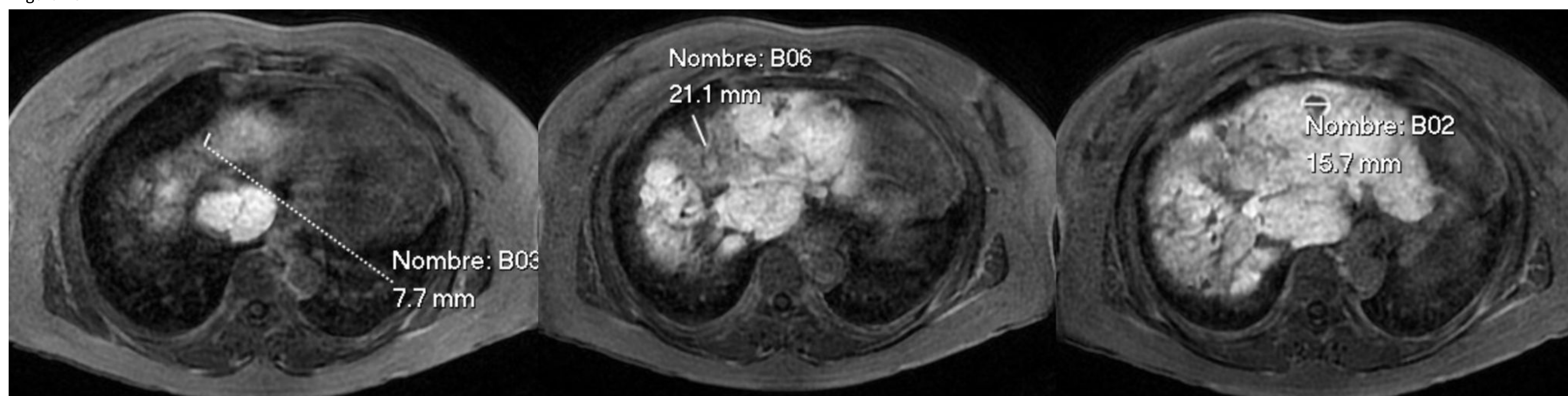


Fig. 13. RM hepática con contraste hepatobiliar el fase celular. Existen estructuras nodulares que se muestran hipointensas respecto al resto del parénquima sugerentes de metástasis, incapaces de incorporar el contraste hepatoespecífico.

→ Peliosis hepática

- Es un trastorno muy raro que causa **dilatación sinusoidal** y la presencia de múltiples espacios lacunares llenos de sangre dentro del hígado. El tamaño de las lesiones puede variar de 1 mm a varios centímetros.
- Generalmente es asintomático aunque puede llegar a cursar con hepatomegalia, ascitis, hipertensión portal, colestasis e insuficiencia hepática.

Las lesiones focales se mostrarán hipoecoicas en la ecografía, iso- o hipoatenuantes en la TC sin contraste, iso o hipointensos en la RM potenciada en T1 e iso o hiperintensas en la RM potenciada en T2. Puede aparecer un aumento de la vascularización arterial después del contraste, pero los patrones de realce son variables.

→ Hiperplasia nodular regenerativa

- Aparición de nódulos hiperplásicos de regeneración tras un daño microvascular.
- Cuando los nódulos son visibles, lo habitual es que sean similares al parénquima hepático adyacente en sus características de imagen y realce.
- En algunos casos, los nódulos muestran un aumento de la vascularización, pero **su naturaleza benigna puede confirmarse por su captación normal de agentes de contraste de RM específicos para el hígado.**

Figura 14.



Fig. 14. TC de abdomen con contraste intravenoso en fase arterial tardía. Lesiones nodulares hipervascularizadas en un paciente tras el tratamiento con oxaliplatino para neoplasia de colon. No se realizaron otras secuencias dinámicas por lo que en el contexto clínico correspondiente se sugiere hiperplasia nodular regenerativa y se solicita RM con contraste hepatoespecífico para su confirmación.

Figura 15.



Fig. 15. Imágenes de RM para la caracterización de las lesiones descritas en la TC de la Fig. 14. **a.** Secuencia potenciada en T1 Dual Eco fase. **b.** Secuencia potenciada en T1 Dual Eco opuesto de fase. **c.** Secuencia potenciada en T2 FRFSE con saturación grasa. La lesión de la TC puede ser visualizada en las secuencias de desplazamiento químico (a. y b.) donde presenta un comportamiento contrario al resto del parénquima hepático esteatósico (caída de intensidad de la secuencia opuesto de fase). Podemos ver la lesión como una imagen nodular (flecha roja) hipointensa en a.; hiperintensa en b.; y discretamente hiperintensa en c. En la Fig 16. se muestra su comportamiento dinámico.

Figura 16.

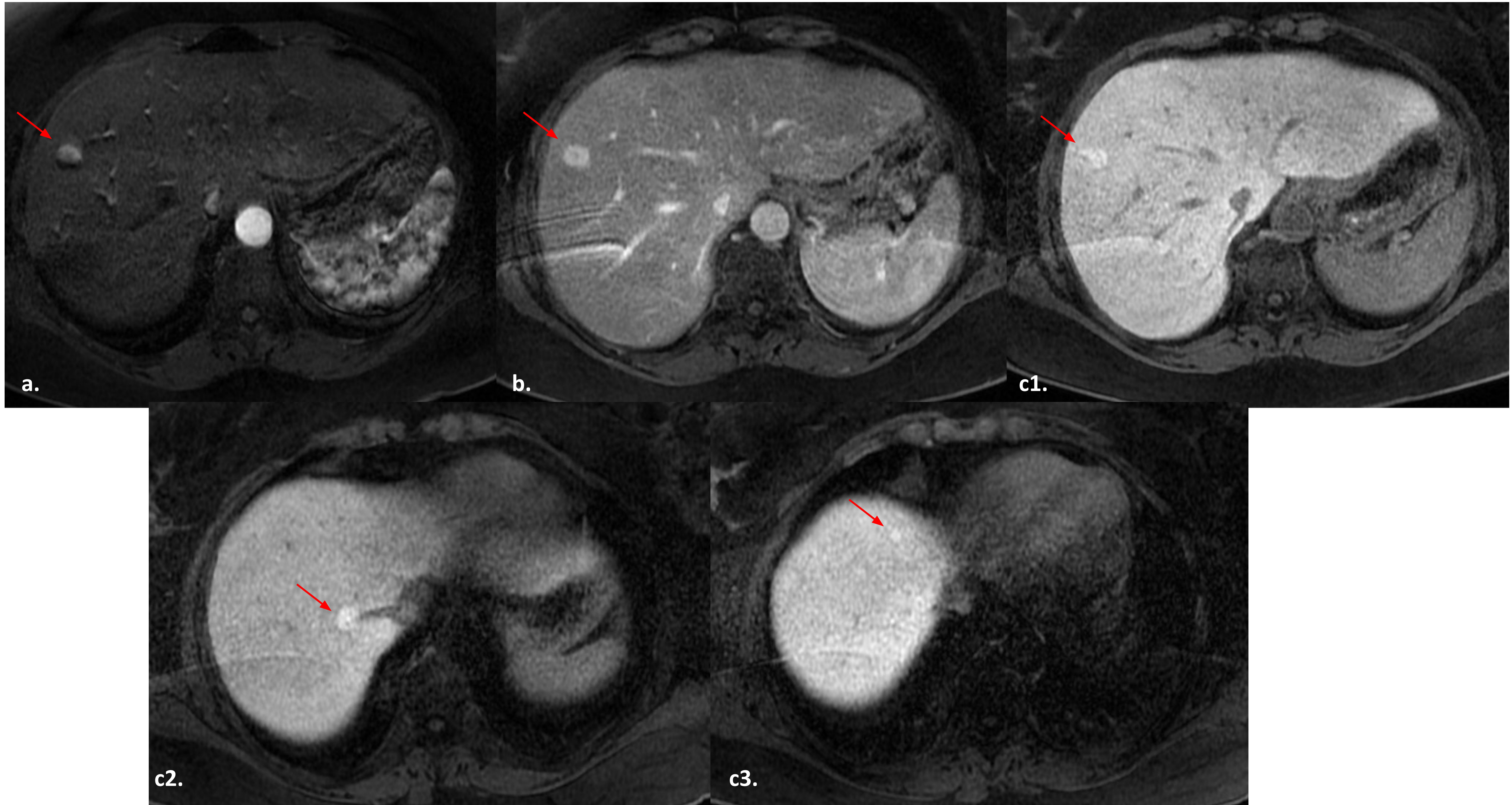


Fig. 16. Imágenes de RM con contraste intravenoso hepatoespecífico para la caracterización de las lesiones descritas en la TC de la Fig. 14. Secuencias dinámicas en fase portal (a.), arterial (b.) y celular (c). Respecto a TC previa se confirma la presencia de tres lesiones focales de comportamiento hipervasculares precoz, con realce mantenido en fase portal e hipervasculares en fase tardía con contraste hepatoespecífico (c.1.; c.2.; c.3.), lo que sugiere lesiones benignas de estirpe hepatocitaria, tipo hiperplasia nodular regenerativa probablemente secundaria a tratamiento quimioterápico con oxaliplatino.

Figura 17.

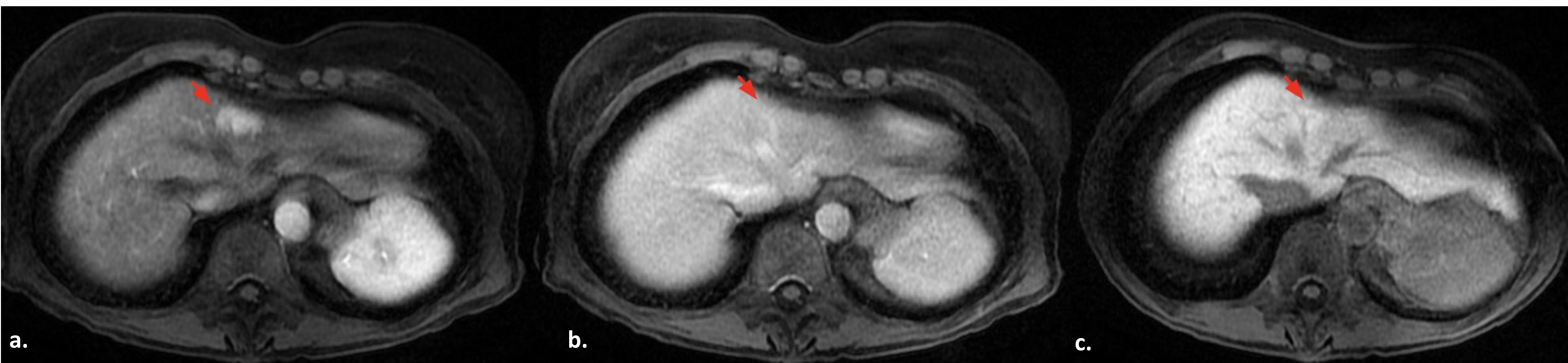


Fig. 17. Imágenes de RM con contraste intravenoso hepatoespecífico. Secuencias dinámicas arterial (a.), portal (b.) y celular (c.). Lesión hipervasascular de 2.3 cm en segmento 4, con realce mantenido en fase portal e isointensa en secuencia hepatocelular sugerente de hiperplasia nodular focal; de nueva aparición en paciente tras el tratamiento con plaquitaxel-herceptin para el cáncer de mama.

Figura 18.



Fig. 19. Imagen ecográfica de una lesión nodular de nueva aparición en los controles post-tratamiento con oxaliplatino para metástasis de neoplasia primaria colorectal. La lesión de muestra iso o discretamente hiperecogénica respecto al parénquima hepático. Se completa estudio con RM de hígado con contraste hepatoespecífico.

Figura 19.

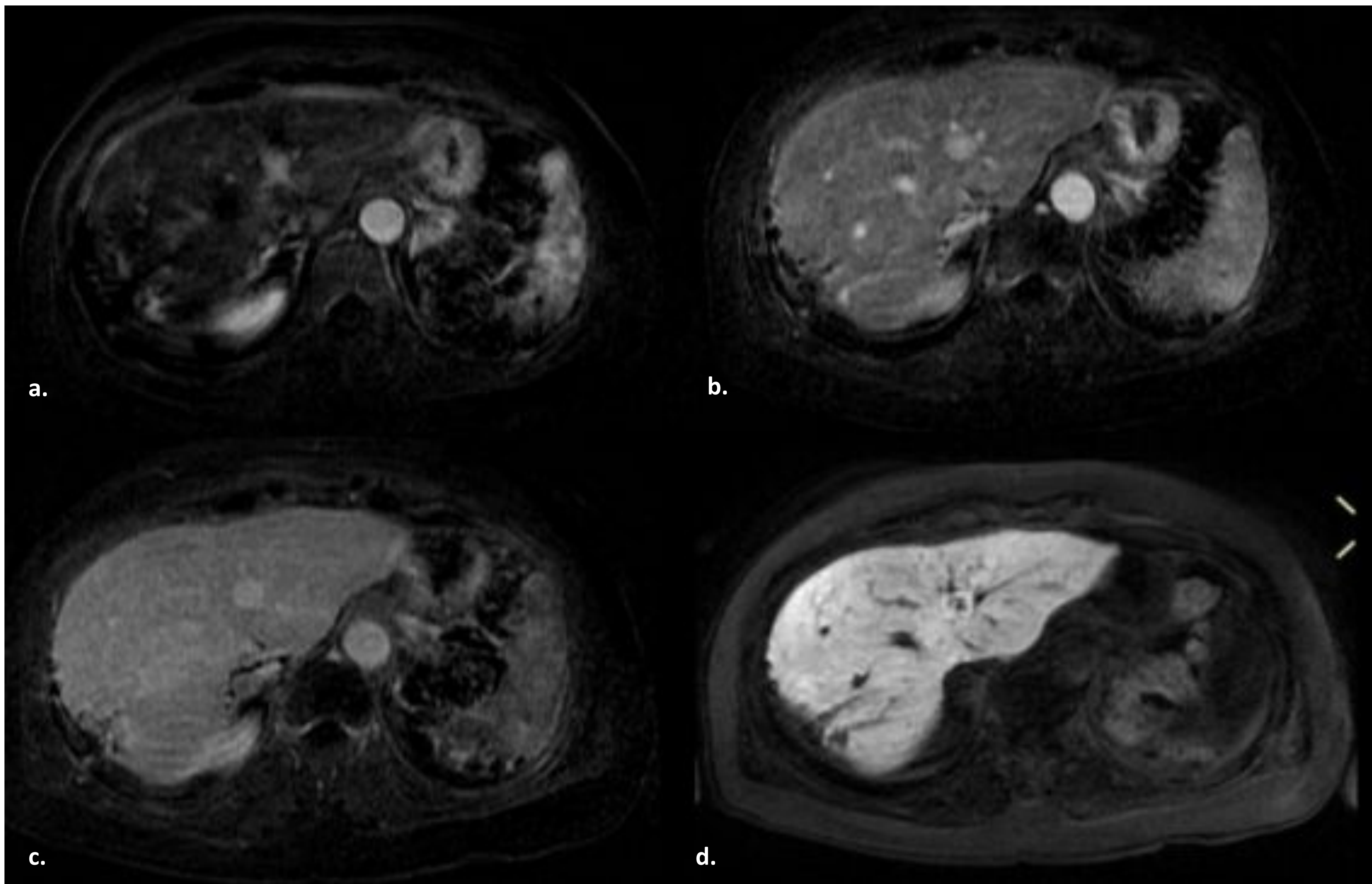


Fig. 19. Imágenes de RM con contraste intravenoso hepatoespecífico. **a., b. y c.** Secuencias de sustracción de las secuencias dinámicas arterial, portal, y tardía, respectivamente. **d.** Secuencia en fase celular. La imagen descrita en la ecografía se corresponde con un nódulo de unos 15mm en segmento 4 adyacente a la vena suprahepática izquierda. En las secuencias dinámicas presenta un comportamiento hipervascolar en fase arterial, con persistencia del realce en fases portal y tardía; así mismo se muestra hipervascolar con predominio periférico en fase celular. Dicha lesión es compatible con hiperplasia nodular regenerativa en probable relación con adyuvancia con oxaliplatino por neoplasia primaria de colon.

→ Colangitis esclerosante

- La colangitis esclerosante inducida por quimioterapia es el resultado de una **lesión isquémica en los conductos biliares, tras la infusión de quimioterapia intraarterial con floxuridina**, aunque también se han notificado algunos con 5-FU.
- Se ven afectados principalmente los **conductos perihiliares; es decir al hepático común y bifurcación**: mientras que existe una relativa preservación de los conductos intrahepáticos periféricos y el colédoco distal.

El aspecto de las imágenes es muy similar al de la colangitis esclerosante primaria donde se aprecia estrechamiento segmentario de los conductos biliares. Pueden aparecer hallazgos sutiles como edema periductal y estrías de grasa en el ligamento hepatoduodenal, realce de la pared del conducto biliar, pared engrosada (eje corto, 0,1,5 mm) o estenosis con una luz menor de 3 mm.

El desarrollo de esclerosis biliar durante la quimioterapia puede requerir la infusión de corticoides junto al quimioterápico o a la reducción de la dosis del mismo. Si existe obstrucción puede ser necesario la colocación de un stent.

TOXICIDAD INTESTINAL

→ Enteritis

- Puede aparecer en el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico, por ejemplo con el 5-FU más la leucovorina, que se administra sistémicamente, y la floxuridina, que se administra generalmente mediante infusión arterial hepática.
- Las terapias dirigidas al factor de crecimiento epidérmico (anti-EGFR) pueden producir enteritis y erupción cutánea acneiforme (como información adicional al radiólogo que lo interprete).
- La enteritis se manifiesta con dolor, sangrados y/o diarrea; puede ser difusa o de predominio en íleon distal.

Hallazgos radiológicos:

- En las imágenes de radiología simple podríamos ver **asas dilatadas, niveles hidroaéreos y engrosamiento** de la pared intestinal.
- En la TC los signos clásicos de enteritis son **engrosamiento** de la pared con atenuación de la densidad uniforme con **edema submucoso e hiperemia de la mucosa y serosa** (Fig. 20).

- Diagnóstico diferencial: Otras entidades como la isquemia y la enteritis por radiación pueden tener una apariencia similar.

Figura 20.

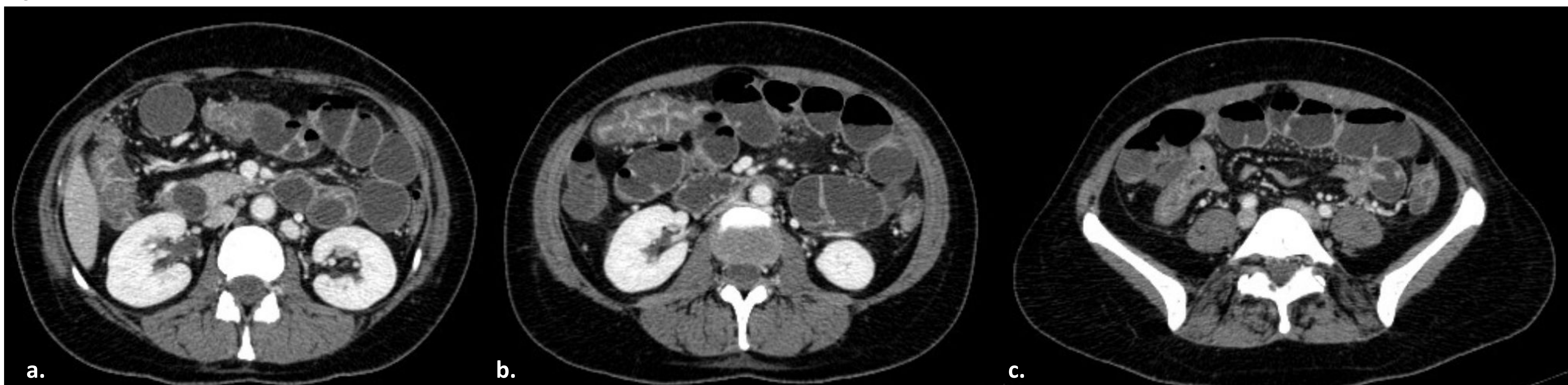


Fig. 20. Engrosamiento moderado (unos 11 mm) de un segmento de colon que se extiende desde el ángulo hepático (a) hasta la mitad del colon transverso(b). Discreto engrosamiento de la pared de un segmento de íleon distal, localizado en la FID (c), que alcanza un espesor de unos 7 mm y una longitud aproximada de 6 cm.

→ Otros eventos adversos gastrointestinales

- **Pneumatosis**: tratamiento de **neoplasias malignas hematológicas** o **bevacizumab**. Hallazgo radiológico de gas subseroso o submucoso en la pared del intestino delgado o grueso. La pneumatosis puede ser asintomática y encontrarse en las imágenes de control de rutina mostrándose en ocasiones con aire en la vena porta en ausencia de una verdadera isquemia transmural (Fig. 21).

Se recomienda un enfoque conservador no quirúrgico en pacientes sin signos de peritonitis o sepsis.

Figura 21.

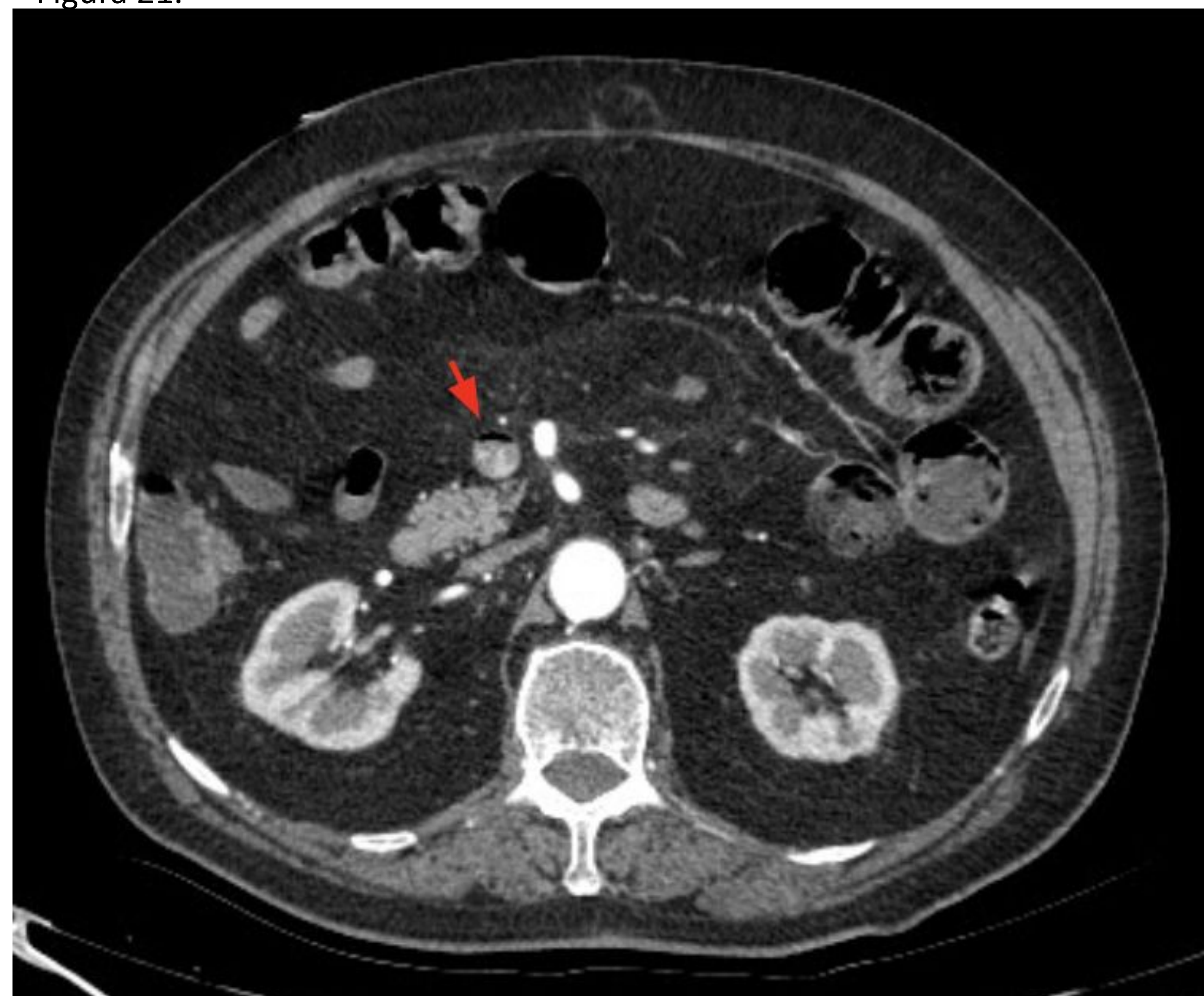


Fig. 21. TC de abdomen con contraste iv en fase arterial. Neumatosis portal asintomática sin causa evidente (flecha roja).

- **Perforación**: es infrecuente pero potencialmente mortal. Se ha relacionado con el tratamiento con **bevacizumab** tanto en el cáncer de ovario como en el de colon. Los mecanismos sugeridos son alteraciones vasculares, afectación tumoral de la serosa y condiciones intestinales predisponentes como diverticulitis, cirugía previa o enteritis por radiación. (Fig. 22)

Figura 22.

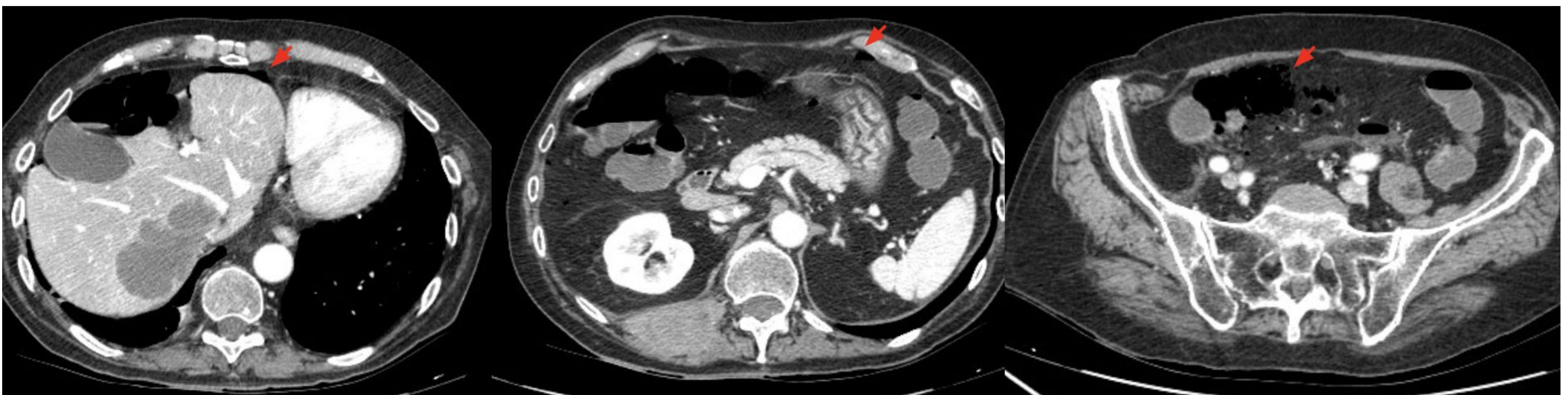


Fig. 22. TC de abdomen con contraste iv en fase portal. Signos evidentes de neumoperitoneo (flechas rojas) compatibles con perforación, sin otros hallazgos, en paciente en tratamiento con bevacizumab.

- **Dilatación intestinal:** El íleo es una complicación bien conocida de algunos agentes quimioterapéuticos clásicos como la **vincristina** y puede atribuirse a la neurotoxicidad del sistema nervioso autónomo en el tracto gastrointestinal. (Fig. 23)
- **Sangrado intratumoral:** Los **tumores del estroma gastrointestinal** suelen ser masas hipervasculares grandes que realzan en las imágenes de TC con contraste y que suelen contener áreas de necrosis o hemorragia en el momento de la presentación. La hemorragia intratumoral inducida por quimioterapia debe sospecharse clínicamente tras la disminución de la hemoglobina durante las primeras 4 a 8 semanas de **tratamiento con imatinib** y se ha observado en hasta el 5% de los pacientes con tumores voluminosos del estroma gastrointestinal que reciben dicho tratamiento.

Figura 23.

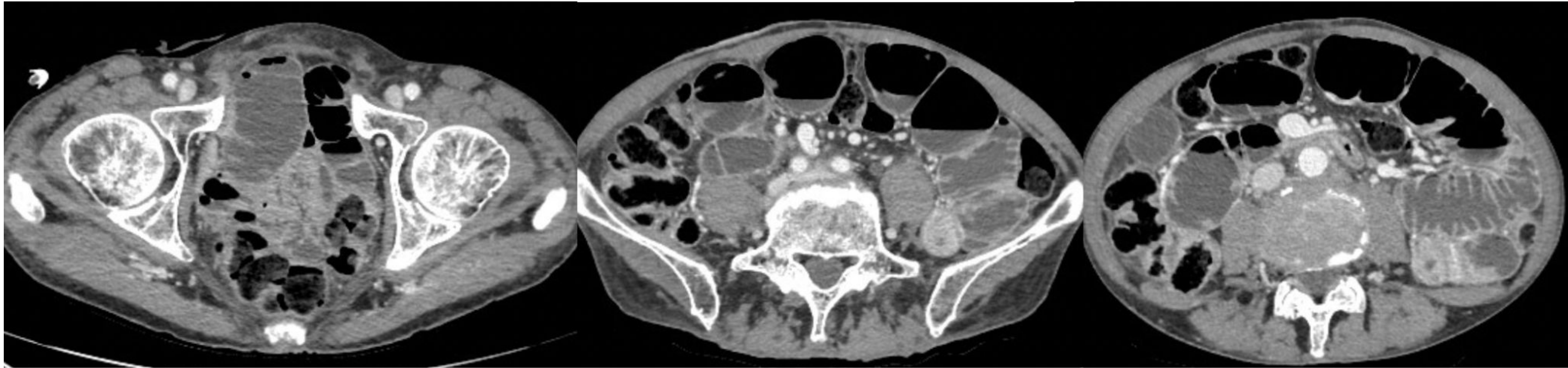


Fig. 23. TC de abdomen con contraste iv en fase portal. Dilatación generalizada de asas de delgado sin causa evidente de obstrucción en paciente en tratamiento con cisplatino.

3. CONCLUSIONES

En el seguimiento del paciente oncológico se ponen de manifiesto numerosos efectos adversos abdominales de la quimioterapia y su reconocimiento en las pruebas de imagen es importante para el manejo de estos pacientes.



Referencias bibliográficas

1. Robinson PJA. The effects of cancer chemotherapy on liver imaging. *Eur Radiol* [Internet]. 2009;19(7):1752–62. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00330-009-1333-6>
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* [Internet]. 2011;258(1):41–56. Available from: <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.10092129>
3. Iannaccone R, Federle MP, Brancatelli G, Matsui O, Fishman EK, Narra VR, et al. Peliosis hepatis: spectrum of imaging findings. *AJR Am J Roentgenol* [Internet]. 2006;187(1):W43-52. Available from: <http://dx.doi.org/10.2214/AJR.05.0167>
4. Ramanathan S, Raghu V, Virmani V, Sheikh A, Al Heidous M, Tirumani S. Unveiling the unreal: Comprehensive imaging review of hepatic pseudolesions. *Clin Imaging* [Internet]. 2021;80:439–53. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinimag.2021.09.008>
5. You S-H, Park BJ, Kim YH. Hepatic lesions that mimic metastasis on radiological imaging during chemotherapy for gastrointestinal malignancy: Recent updates. *Korean J Radiol* [Internet]. 2017;18(3):413. Available from: <http://dx.doi.org/10.3348/kjr.2017.18.3.413>