

## El hígado post-tratamiento: cambios tras quimioterapia y radiofrecuencia.

Elena María Molina Terrón\*, Bruno Diéguez González\*\*, Paula María Molina Terrón\*\*\*, Susana Gallego García\*, Isabel Alonso Diego\*, Sara Serrano Martínez\*.

\* MIR. Servicio de Radiodiagnóstico. Hospital Virgen de la Concha. Zamora (España).

\*\* LES. Servicio de Radiodiagnóstico. Hospital Virgen de la Concha. Zamora (España).

\*\*\*MIR. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid (España).

**Correspondencia:** Elena María Molina Terrón. emmolina@saludcastillayleon.es

### RESUMEN

**Introducción y objetivos.** El cáncer es una de las enfermedades más prevalentes en nuestro medio y, como tal, existe un amplio abanico de tratamientos que se han ido desarrollando a lo largo de los años, desde la cirugía, quimioterápicos citotóxicos clásicos o fármacos antineoplásicos de nueva aparición, hasta procedimientos mínimamente invasivos como las terapias ablativas. El seguimiento de los pacientes oncológicos a través de las diferentes técnicas de imagen hará que podamos detectar la respuesta a los mismos y la aparición de posibles efectos indeseables.

**Material y métodos.** Se realiza una revisión de las alteraciones hepáticas producidas en pacientes oncológicos tras el empleo de quimioterapia y terapias ablativas mediante radiofrecuencia, así como de las posibles complicaciones asociadas, efectuando una búsqueda bibliográfica en las principales bases de datos médicas.

**Resultados.** La toxicidad hepática producida por la quimioterapia puede afectar a diferentes niveles y presentarse desde alteraciones leves y asintomáticas que pueden ser reversibles, como la esteato-hepatitis, o cuadros más severos que requerirán un diagnóstico y manejo precoz, como en el caso de la trombosis portal o la necrosis hepática.

La ablación percutánea con radiofrecuencia es el tratamiento de elección en algunos tumores hepáticos

en los que está contraindicada la resección quirúrgica, fundamentalmente en el hepatocarcinoma.

Tras la realización de este procedimiento es necesario establecer un riguroso seguimiento con el objetivo de valorar la respuesta terapéutica y detectar las posibles complicaciones asociadas.

**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. Existen, además, otros tratamientos cada vez más utilizados en algunos tumores, como las técnicas ablativas mediante radiofrecuencia, que producirán unos patrones típicos de respuesta que también deberemos conocer para ser capaces de identificar la presencia o no de enfermedad residual.

### PALABRAS CLAVE

Hígado, tratamiento, toxicidad, quimioterapia, radiofrecuencia.

### ORIGINAL

#### INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS.

La quimioterapia es uno de los tratamientos más empleados en el cáncer y engloba a una gran

variedad de fármacos. En la actualidad los fármacos antineoplásicos incluyen tanto quimioterápicos clásicos como nuevos fármacos que van dirigidos contra dianas moleculares (“targetedtherapies”) [1,2]. Estos fármacos no están exentos de efectos secundarios y pueden dar lugar a alteraciones morfológicas en los diferentes tejidos del organismo. Pueden producirse en cualquier paciente tratado con quimioterapia y muchas veces resulta difícil determinar el agente causal debido a la combinación de fármacos, si bien es menos frecuente con el empleo de las nuevas terapias moleculares [3].

En el caso de los tumores hepáticos, ya sean primarios o secundarios, el abanico de posibilidades terapéuticas es amplio, incluyendo la resección quirúrgica, que constituye el tratamiento estándar con intención curativa, el trasplante hepático o diferentes tratamientos sistémicos. Sin embargo, solo algunos pacientes serán susceptibles de recibir un tratamiento quirúrgico inicial, bien sea por la presencia de enfermedad multifocal, enfermedad extrahepática o comorbilidades asociadas que contraindiquen la cirugía.

En este grupo de pacientes el manejo de las lesiones hepáticas ha experimentado un gran cambio en los últimos años debido al desarrollo de terapias mínimamente invasivas, entre las que se encuentran las técnicas de ablación tumoral, mediante la aplicación directa de un tratamiento en el interior de la lesión guiado con técnicas de imagen [4,5]. La obtención de imágenes de control tras el procedimiento será fundamental para evaluar el resultado del mismo.

En este trabajo describiremos las diferentes alteraciones morfoestructurales hepáticas producidas tras la administración de fármacos quimioterápicos. En el hígado los cambios más frecuentes se pueden clasificar según las estructuras afectadas en cambios a nivel hepatocelular, biliar y vascular.

Además, abordaremos los hallazgos radiológicos esperados tras el tratamiento del carcinoma hepatocelular mediante el empleo de ablación con radiofrecuencia, la presencia de tumor residual o recidiva local y las posibles complicaciones asociadas.

## MATERIAL Y MÉTODOS.

Se establece una búsqueda bibliográfica en las principales bases de datos médicas con el objetivo de realizar una revisión de las alteraciones hepáticas producidas tras la administración de tratamientos

sistémicos con agentes quimioterápicos y de los cambios esperados tras la aplicación de terapias ablativas mediante radiofrecuencia, así como de sus potenciales complicaciones.

## RESULTADOS.

### CAMBIOS HEPÁTICOS TRAS QUIMIOTERAPIA.

La toxicidad hepática inducida por la quimioterapia puede presentarse de múltiples formas, desde alteraciones eventuales leves potencialmente reversibles hasta cuadros graves que pueden desembocar en una hepatitis fulminante, y pueden afectar al parénquima hepático de forma focal o difusa, así como a la vesícula biliar, vía hepatobiliar o circulación hepática.

Dicha toxicidad puede producirse en cualquier paciente sometido a quimioterapia, no obstante, será difícil determinar el agente responsable. Mediante las diferentes pruebas de imagen utilizadas en el seguimiento y control de los procesos neoplásicos podremos reconocer estos cambios inducidos por las terapias sistémicas empleadas en cada paciente.

### Esteatosis hepática.

La quimioterapia produce un estrés oxidativo tanto en las células tumorales como en las células sanas que da lugar a un acúmulo de grasa en los hepatocitos. En la mayoría de los casos es reversible, pero puede progresar hacia una esteato-hepatitis. Es la alteración hepática más frecuente, con una incidencia real desconocida, y es importante su identificación ya que puede influir en la capacidad de regeneración hepática y alterar el tratamiento quirúrgico posterior.

Está relacionada con una gran variedad de fármacos, pero existe un mayor riesgo en pacientes tratados con Irinotecan y 5-Fluoruracil, fármacos frecuentemente utilizados en el tratamiento de las metástasis de cáncer colorrectal [6,7].

Los hallazgos radiológicos serán los encontrados en el hígado graso (figura 1), con un aumento de la ecogenicidad del parénquima hepático en ecografía, ya sea de forma focal o difusa. Pueden visualizarse áreas parcheadas de respetto graso, de predominio perivesicular [3,8]. 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.**

Es un término que engloba los cambios hepáticos que ocurren en pacientes con tumores primarios o secundarios tratados con ciertos fármacos quimioterápicos. Los cambios producidos son similares a la cirrosis hepática macronodular secundaria a patología hepática crónica, tales como la 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 (figura 2).

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 [3,7].

La pseudocirrosis hepática se produce con mayor frecuencia en el tratamiento de las metástasis hepáticas del carcinoma de mama y colorrectal, siendo menos frecuente en tumores primarios o en hígados no tumorales [3].

### **Síndrome obstructivo sinusoidal.**

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. Es una complicación que se produce de forma típica tras la combinación de quimioterapia ablativa y radioterapia previa a un trasplante alogénico de médula ósea, así como con oxaliplatino [9].

Mediante ecografía doppler se observa un 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.

Los hallazgos en TC son una heterogeneidad del parénquima hepático, hepato-esplenomegalia, engrosamiento de la pared vesicular, ascitis, disminución del calibre de la VSH derecha, a veces asociado a signos de hipertensión portal (figura 3).

### **Hepatitis aguda.**

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 [3,6].

Los hallazgos por imagen son inespecíficos, con hepatomegalia, esplenomegalia, esteatosis,

engrosamiento de la pared vesicular, edema periportal o ascitis (figura 4).

### **Esclerosis biliar.**

Complicación descrita sobre todo tras la infusión intraarterial de fluxoridine (FUDR) y con bevacizumab.

Los hallazgos radiológicos son superponibles a los encontrados en la colangitis esclerosante primaria, con 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 [10].

### **Necrosis hepática.**

Es la complicación más grave, con una elevada mortalidad, dando lugar a una insuficiencia hepática aguda. Radiológicamente se manifiesta como una ausencia de realce del parénquima hepático tras la administración de contraste intravenoso con cambios quísticos asociados [3,7].

### **Trombosis portal.**

La trombosis de la vena porta es una complicación muy rara de la quimioterapia. Además, estos pacientes presentan una elevación del factor tisular VII, lo que predispone a la trombosis, lo que constituye un factor de confusión [7].

## **CAMBIOS HEPÁTICOS TRAS RADIOFRECUENCIA.**

La ablación percutánea es el tratamiento de elección en aquellos pacientes con carcinoma hepatocelular en estadio inicial en los que no es posible la resección quirúrgica y el trasplante hepático está contraindicado. Además, constituye una opción terapéutica para intentar evitar la progresión tumoral durante el tiempo de espera al trasplante hepático. La ablación del tumor puede realizarse a través de la instilación de sustancias químicas como el etanol o el ácido acético, o mediante la modificación de la temperatura intratumoral, como es el caso de la radiofrecuencia. Hoy día la ablación mediante radiofrecuencia constituye la técnica de elección, fundamentalmente en tumores > 2 cm, mientras que la inyección percutánea de etanol se lleva a cabo solo

en indicaciones especiales por la localización del tumor o para completar la ablación cuando existe una mínima actividad residual [4,5].

Tras la realización de una ablación con radiofrecuencia es necesario establecer un riguroso seguimiento con el objetivo de valorar la respuesta terapéutica y detectar las posibles complicaciones asociadas (figuras 5, 6 y 7). Estos controles pueden llevarse a cabo mediante ecografía con contraste, TC o RM, si bien la técnica de imagen más empleada en la mayoría de los centros es la TC con contraste con triple fase (arterial, portal y de equilibrio), realizadas inmediatamente después del procedimiento, al mes y controles posteriores cada tres meses [11,12].

### **Ablación completa.**

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 (figura 8). Esta 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 [13,14].

En ocasiones podemos encontrar en el control inmediato una zona central de alta atenuación indicativa de una mayor disrupción celular, así como 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 [11,15] (figura 8).

La morfología de la lesión suele ser redondeada u ovalada, sin embargo, hay que tener en cuenta que, cuando el tumor se encuentra entre estructuras vasculares, puede adquirir un aspecto más irregular por el efecto disipador del calor del flujo sanguíneo.

En los controles radiológicos posteriores, si el procedimiento ha resultado efectivo, es esperado encontrar una involución progresiva de la lesión inicial [16,17] (figura 9).

### **Ablación incompleta y recurrencia.**

Como se ha mencionado anteriormente, si la zona de ablación en la TC 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** [11,15,17].

El tejido tumoral se identifica como una zona de realce nodular en la zona 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.

Se define **recurrencia** como la 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. Radiológicamente resulta prácticamente indistinguible del tumor residual, observándose un área focal de realce dentro del volumen tumoral [11,15]. No obstante, hay que tener en cuenta que, 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.**

El número de complicaciones asociadas a la radiofrecuencia es bajo, lo que hace que sea un procedimiento relativamente seguro. Las complicaciones más frecuentemente encontradas son transitorias y carecen de una verdadera significación clínica, entre las que se encuentran la dilatación de la vía biliar intrahepática próxima al área tratada, alteraciones transitorias en la perfusión hepática o la presencia de una colección líquida alrededor del tejido necrótico en relación con biloma [18,19].

El absceso hepático es una de las complicaciones más importantes que puede ocasionarse tras un procedimiento ablativo, así como otros menos frecuentes como la formación de un pseudoaneurisma de la arteria hepática o el infarto hepático [18,20].

### **CONCLUSIONES.**

Las enfermedades neoproliferativas constituyen una de las enfermedades más prevalentes y uno de los principales problemas de salud en nuestro medio, y el empleo de terapias sistémicas para su tratamiento es cada vez más frecuente. Es por esto que debemos



estar familiarizados con los diferentes agentes farmacológicos utilizados, su mecanismo de acción y posibles reacciones adversas y toxicidades asociadas. Además, estos fármacos también dan lugar a cambios morfológicos visibles que podremos identificar en las pruebas de imagen de rutina realizadas en estos pacientes, y reconocerlas nos ayudará en la toma de decisiones futuras y a hacer un correcto diagnóstico diferencial con otras patologías y con la presencia de enfermedad tumoral.

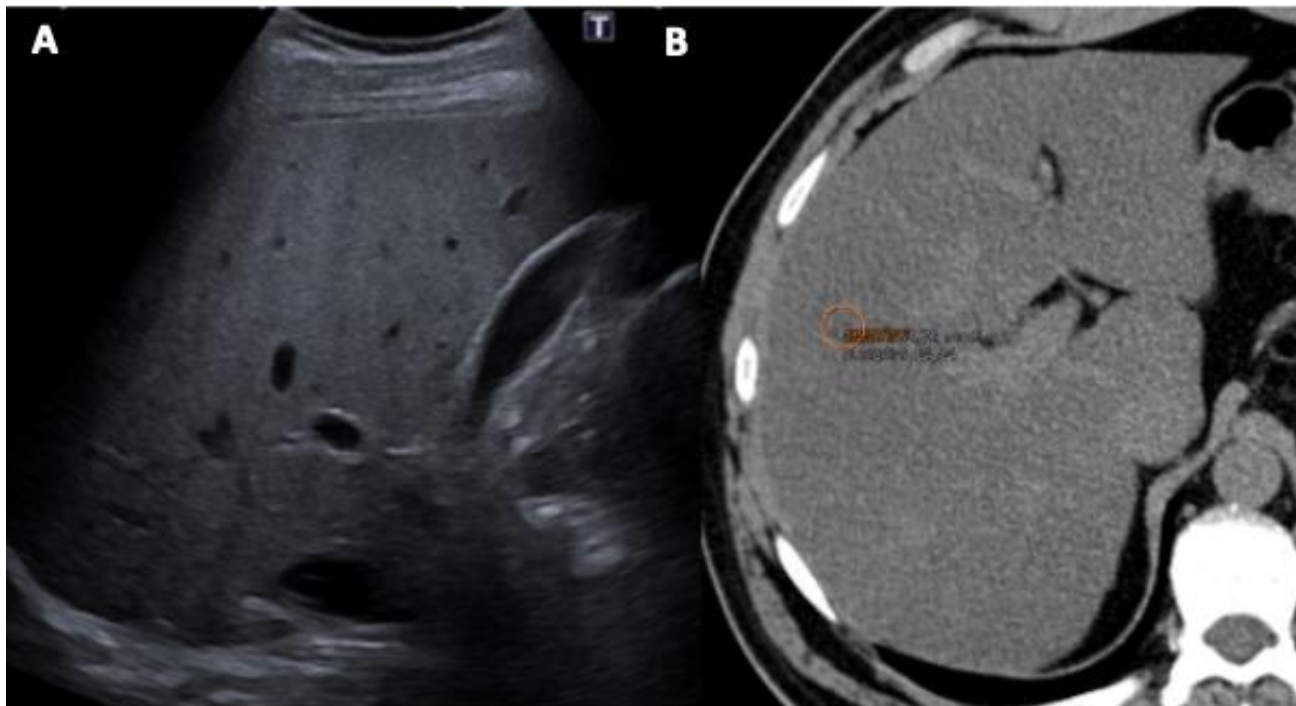
Igualmente, en los últimos años se han desarrollado nuevas técnicas empleadas en el tratamiento de algunos tumores, como es el caso de las técnicas de ablación usadas en tumores hepáticos, fundamentalmente en el hepatocarcinoma. Conocer los patrones de respuesta típicos nos permitirá diferenciar una ablación exitosa de la presencia de tejido residual o recurrencia tumoral, con la necesidad de realizar un nuevo procedimiento ablativo u otros tratamientos complementarios.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Bar J, Onn A. Combined anti-proliferative and anti-angiogenic strategies for cancer. *Expert OpinPharmacother* 2008;9(5): 701-715.
2. Dickson MA, Schwartz GK. Development of cell-cycle inhibitors for cancer therapy. *CurrOncol* 2009;16:36-43.
3. Torrisi JM, Schwartz LH, Gollub MJ, Ginsberg MS, Bosl GJ, Hricak H. CT findings of chemotherapy-induced toxicity: what radiologists need to know about the clinical and radiologic manifestations of chemotherapy toxicity. *Radiology* 2011;258(1):41-56.
4. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of alcohol-related liver disease. *J. Hepatol.* 2018;69:154-181.
5. Forner A, Reig M, Varela M, Burrel M, Feliu J, Briceño J, et al. Diagnóstico y tratamiento del carcinoma hepatocelular. Actualización del documento de consenso de la AEEH, SEOM, SERAM, SERVEI y SETH. *MedClin.* 2016; 146(11):1-22.
6. Sharma A, Houshyar R, Bhosale P, Choi J, Gulati R, Lall C (2014) Chemotherapy induced liver abnormalities: an imaging perspective. *ClinMolHepatol* 20:317-326
7. Robinson PJ. The effects of cancer chemotherapy on liver imaging. *EurRadiol* 2009;19(7):1752-1762.
8. Fernandez FG, Ritter J, Goodwin JW, Linehan DC, Hawkins WG, Strasberg SM. Effect of steatohepatitis associated with irinotecan or oxaliplatin pretreatment on resectability of hepatic colorectal metastases. *J Am Coll Surg* 2005;200:845-853.
9. Seo AN, Kim H. Sinusoidal obstruction syndrome after oxaliplatin-based chemotherapy. *ClinMolHepatol* 2014;20:81-84.
10. PhongkitkarunS, KobayashiS, VaravithyaV, Huang X, Curley SA, Charnsangavej C. Bile duct complications of hepatic arterial infusion chemotherapy evaluated by helical CT. *ClinRadiol* 2005;60(6): 700-709.
11. Park M, Rhim H, Kim Y, et al. Spectrum of CT findings after radiofrequency ablation of hepatic tumors. *Radiographics* 2008; 28: 379-390.
12. Carcinoma treated with percutaneous radiofrequency ablation: evaluation with follow-up multiphase helical CT. *Radiology* 2001;221:447- 454.
13. Gazelle GS, Goldberg SN, Solbiati L, Livraghi T. Tumor ablation with radio-frequency energy. *Radiology* 2000; 217:633- 646.
14. Goldberg SN, Grassi CJ, Cardella JF, et al. Image-guided tumor ablation: standardization of terminology and reporting criteria. *Radiology* 2005;235: 728 - 739.
15. Choi H, Loyer EM, Dubrow RA, et al. Radiofrequency ablation (RFA) of liver tumors: Assessment of therapeutic response and complications. *Radiographics.* 2001;21:S41-S54.
16. 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
17. Kim SK, Lim HK, Kim YH, et al. Hepatocellular carcinoma treated with

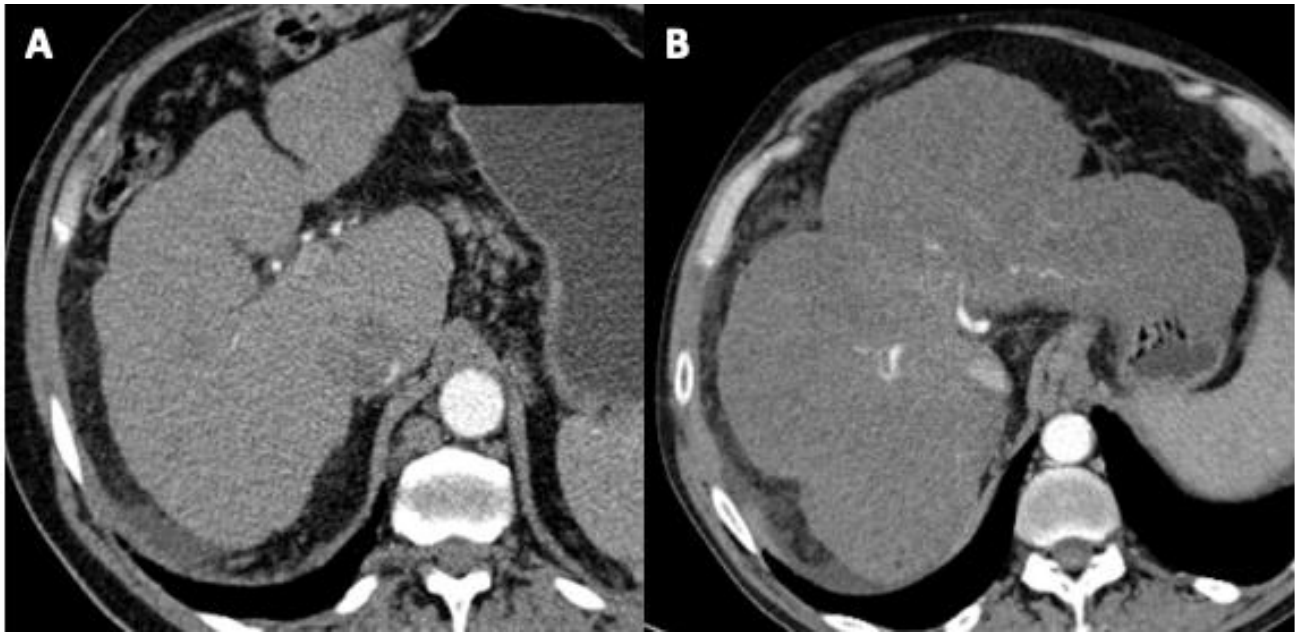
- radiofrequency ablation: spectrum of imaging findings. *RadioGraphics* 2003;23:107-121.
18. Rim H, Yoon KH, Lee JM, et al. Major complications after radio-frequency thermal ablation of hepatic tumors: spectrum of imaging findings. *RadioGraphics* 2003;23:123-134.
19. Livraghi T, Solbiati L, Meloni MF, Gazelle GS, Halpern EF, Goldberg SN. Treatment of focal liver tumors with percutaneous radiofrequency ablation: complications encountered in a multicenter study. *Radiology* 2003; 226:441- 451.
20. 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.

## TABLAS Y FIGURAS



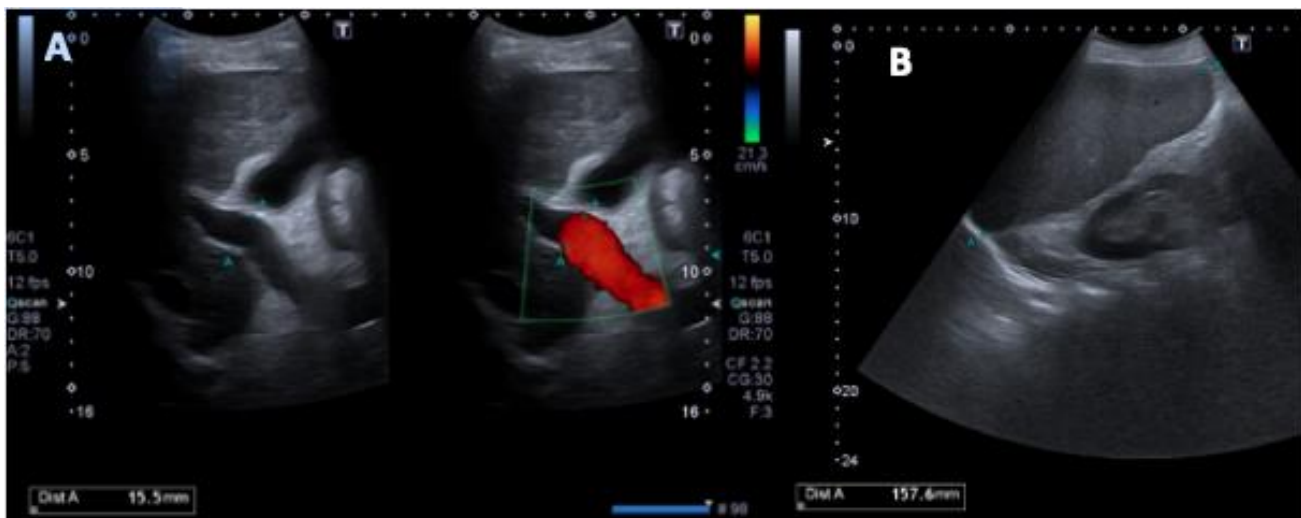
**Figura 1.** Esteatosis hepática difusa. A. Ecografía abdominal donde se visualiza un aumento difuso de la ecogenicidad del parénquima hepático. B. En la TC abdominopélvica realizada sin contraste intravenoso se observa una disminución de la densidad parenquimatosa con valores de atenuación inferiores a 40 UH.

*(Servicio de Radiodiagnóstico. Complejo Asistencial de Zamora).*



**Figura 2.** 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.

(Servicio de Radiodiagnóstico. Complejo Asistencial de Zamora).



**Figura 3.** 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.

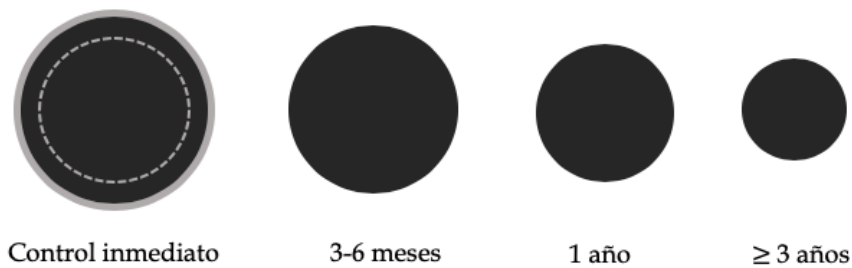
(Servicio de Radiodiagnóstico. Complejo Asistencial de Zamora).



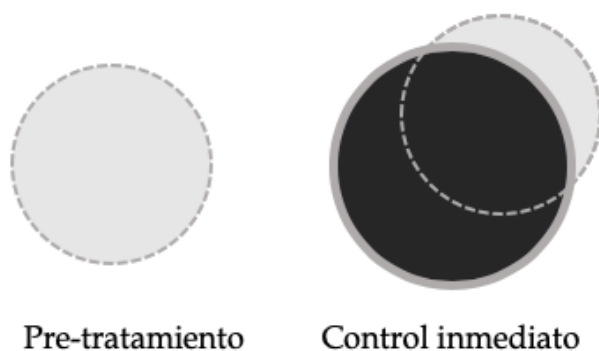


**Figura 4.** Hallazgos radiológicos sugestivos de hepatitis aguda. A. Ecografía abdominal donde se muestra una disminución de la ecogenicidad del parénquima hepático, con áreas focales hiperecogénicas, que dan lugar al clásico patrón “en cielo estrellado”. B. Engrosamiento difuso de la pared vesicular, 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.

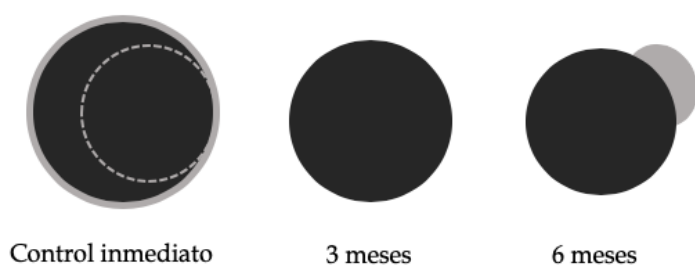
*(Servicio de Radiodiagnóstico. Complejo Asistencial de Zamora).*



**Figura 5.** 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.



**Figura 6.** Ablación incompleta. En el primer control tras el tratamiento ablativo se visualiza tejido tumoral residual en la periferia de la lesión.

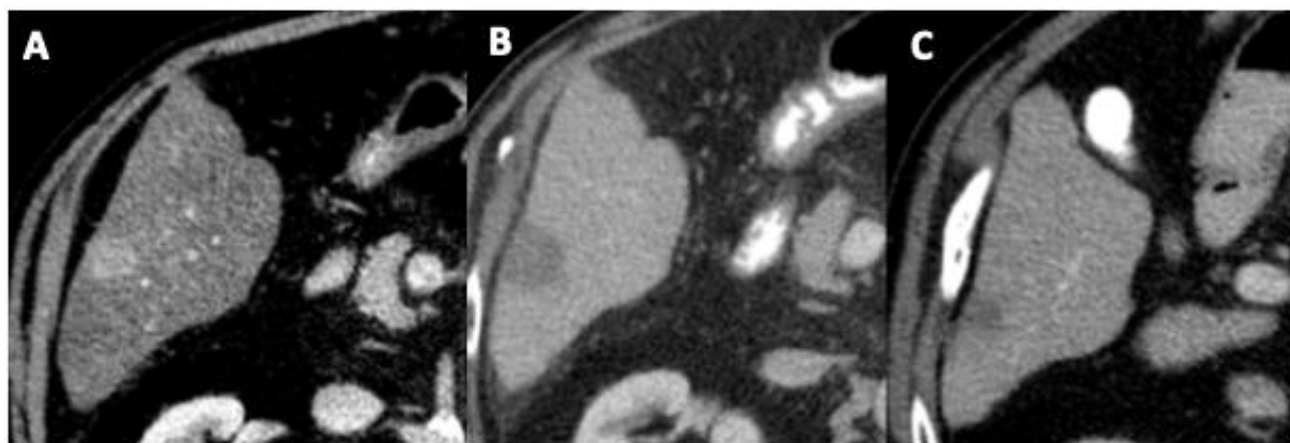


**Figura 7.** Recurrencia tumoral. Si el margen ablativo tampoco es lo suficientemente amplio, puede aparecer un realce nodular en la periferia de la lesión en los estudios de control, compatible con progresión local del tumor.



**Figura 8.** Primer control de TC abdominopélvica con contraste intravenoso 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.

*(Servicio de Radiodiagnóstico. Complejo Asistencial de Zamora).*



**Figura 9.** 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.

*(Servicio de Radiodiagnóstico. Complejo Asistencial de Zamora).*