

Isquemia anastomótica por bevacizumab. Casos clínicos

Víctor Cortés Fuentes^{1,a}, Mauricio Díaz B.^{1,b}, José Luis Llanos B.^{1,c}

Late Anastomotic Ischemia Secondary to the Use of Bevacizumab: Clinical Cases

Objective: To present two cases of late anastomotic breakdown by bevacizumab and compare it with the current literature. **Case report:** Two patients with metastatic rectal cancer, with neoadjuvant, surgical and adjuvant management including bevacizumab, presenting anastomotic ischemic complications, evidenced with endoscopy, images and directed biopsies, surgically resolved and taking biopsy of perianastomotic sites with ischemic changes. **Discussion:** There is evidence in the literature reporting late anastomotic ischemia and leaks with the use of bevacizumab. It seems prudent to consider and suspect this complication in a timely manner, especially in patients with risk factors. **Conclusions:** Ischemic events in surgical territories should be considered when using bevacizumab. Greater emphasis on patients with risk factors such as malnutrition, irradiation or male sex. Anastomotic-directed study prior to initiation of bevacizumab should be considered. To highlight bevacizumab suspension and restart times for the evaluation of possible ischemic complications.

Keywords: bevacizumab; Anastomotic breakdown; Rectal Cancer.

Resumen

Objetivo: Presentar dos casos de isquemia anastomótica tardía por bevacizumab y compararlo con la literatura actual. **Casos clínicos:** Se exponen dos pacientes con cáncer de recto metastásico, con manejo neoadyuvante, quirúrgico y adyuvancia que incluye bevacizumab, que presentan complicaciones isquémicas anastomóticas, evidenciadas con endoscopia, imágenes más biopsias dirigidas, resolviéndose en forma quirúrgica y biopsiando sitios perianastomóticos con cambios isquémicos. **Discusión:** Existe evidencia en la literatura que reporta isquemias y filtraciones anastomóticas tardías con el uso de bevacizumab. Parece prudente considerar y sospechar en forma oportuna esta complicación, especialmente, en pacientes con factores de riesgo. **Conclusiones:** Se debe considerar eventos isquémicos en territorios quirúrgicos, al uso de Bevacizumab. Mayor hincapié en pacientes con factores de riesgo como malnutrición, irradiación o sexo masculino. Considerar estudio dirigido anastomótico previo al inicio de bevacizumab. Dar relevancia a los tiempos de suspensión y reinicio de bevacizumab para evaluación de posibles complicaciones isquémicas. **Palabras clave:** bevacizumab; deshicencia anastomótica; cáncer de recto.

¹Unidad de Coloproctología, Departamento de Cirugía, Hospital Clínico Universidad de Chile. Santiago, Chile.

^a<https://orcid.org/0000-0002-0345-9939>

^b<https://orcid.org/0000-0002-9616-5074>

^c<https://orcid.org/0000-0003-1182-0891>

Recibido el 2023-02-06 y aceptado para publicación el 2023-04-26.

Correspondencia a:

Dr. Víctor Cortés Fuentes
janophno11@gmail.com

Introducción

El cáncer colorrectal, a nivel mundial, representa las 3ra causa de mortalidad neoplásica, alcanzando 6,7 a 8,1 por 100.000 habitantes, siendo diagnosticada en 25% en estadios avanzados. A nivel nacional es el 3er cáncer más común, con mortalidad de 7,1 por 100.000 habitantes^{1,2}. A pesar del *screening*, 20% de los pacientes se presentará con metástasis

a distancia³. Algunas series reportan metástasis a distancia postoperatoria en un 40%³. Dentro del manejo aparece el uso de quimioterapia como primera línea o posterior a una resolución quirúrgica³. En la última década se ha alcanzado un progreso respecto del uso de drogas para quimioterapia, encontrándose dentro de este grupo las terapias biológicas, recomendándose para el manejo del cáncer colorrectal metastásico^{4,5}. Dentro de estas terapias se incluye

el uso de bevacizumab, un anticuerpo monoclonal, cuya función es inhibir el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), inhibiendo la angiogénesis. Es la primera droga dirigida donde se ha encontrado evidencia de eficacia para cáncer colorrectal^{5,6}. Se recomienda comúnmente, en combinación con agentes citotóxicos como primera línea en el manejo del cáncer colorrectal metastásico, en forma de adyuvancia o neoadyuvancia⁵.

A pesar de los beneficios mencionados con su uso, se han reportado eventos adversos, como perforación gastrointestinal, isquemia mesentérica o alteración en la cicatrización de heridas, que si bien son de incidencia baja (0,9-4,4%), podrían reportar importante morbilidad⁷. Dado que la vida media del bevacizumab es de 20 días, éste debería suspenderse 28 días previo a una resolución quirúrgica en el contexto de neoadyuvancia^{7,8}. A su vez se debería iniciar al menos 6 semanas posterior a una cirugía^{9,14}.

Se ha descrito la isquemia y filtración anastomótica colorrectal en forma poco frecuente, desde los 3 meses hasta inclusive 5 años post cirugía con uso de bevacizumab, encontrando en la literatura pocos estudios^{6,11,13}. El fin de este reporte de casos es destacar la necesidad de tener precauciones especiales en el manejo de pacientes usuarios de bevacizumab. Se presentan dos pacientes con dehiscencia anastomótica atribuible al uso de bevacizumab.

Reporte de casos

El primer caso corresponde a un paciente masculino de 54 años, sin antecedentes mórbidos, diagnosticado con cáncer de recto bajo, cuya etapificación revela cT3dN+M0. Inicia neoadyuvancia con FOLFOX (5-FU, Leucovorina, oxiloplatino), luego Radioterapia acortada y posteriormente FOLFOX.

Posteriormente va a cirugía, realizándose resección anterior ultrabaja con TME, laparoscópica más ileostomía de protección. La biopsia definitiva revela ypT2N2aM0. Se administra terapia adyuvante con FOLFOX.

Durante seguimiento, se pesquisa en Tomografía computada de tórax, nódulos pulmonares compatibles con metástasis. Colonoscopias de seguimiento con anastomosis sin lesiones. Se realiza cierre de ileostomía y estudio de mutación K-RAS, iniciándose quimioterapia de segunda línea con FOLFIRI (5-fluorouracilo, irinotecan) más bevacizumab. Durante controles se evidencia proctalgia asociada a rectorragia, 6 meses post inicio bevacizumab. Al tacto rectal, ulcera de características isquémicas en todo el perímetro de la anastomosis. Se realiza colonoscopia (Figura 1) y resonancia magnética de abdomen y pelvis, que muestra defecto de canal anal a izquierda de 2,5 cm, que se extiende en forma cráneo caudal por 3,5 cm (Figura 3). Se realiza exploración bajo anestesia con toma de biopsias más colostomía en asa. Paciente presenta buena evolución clínica. La biopsia reporta proceso inflamatorio crónico, activo y ulcerado. Al presente, el paciente se encuentra aun en seguimiento, sin aparición de lesiones isquémicas.

El segundo caso de este reporte corresponde a una paciente femenina de 59 años, con antecedente de hipertensión arterial, diagnosticada con cáncer de recto medio, cuya etapificación preoperatoria resulta en cT3N+M1a, con metástasis hepáticas, decidiéndose inicio de neoadyuvancia con XELOX (Capecitabina mas oxiloplatino) y radioterapia acortada, para luego realizar resección anterior ultrabaja con TME más ileostomía de protección y hepatectomía segmentaria en un tiempo. La biopsia postoperatoria muestra ypT3N1bM1, decidiéndose adyuvancia con FOLFOX. Durante seguimiento,



Figura 1. Colonoscopia caso 1.



Figura 2. Colonoscopia caso 2.

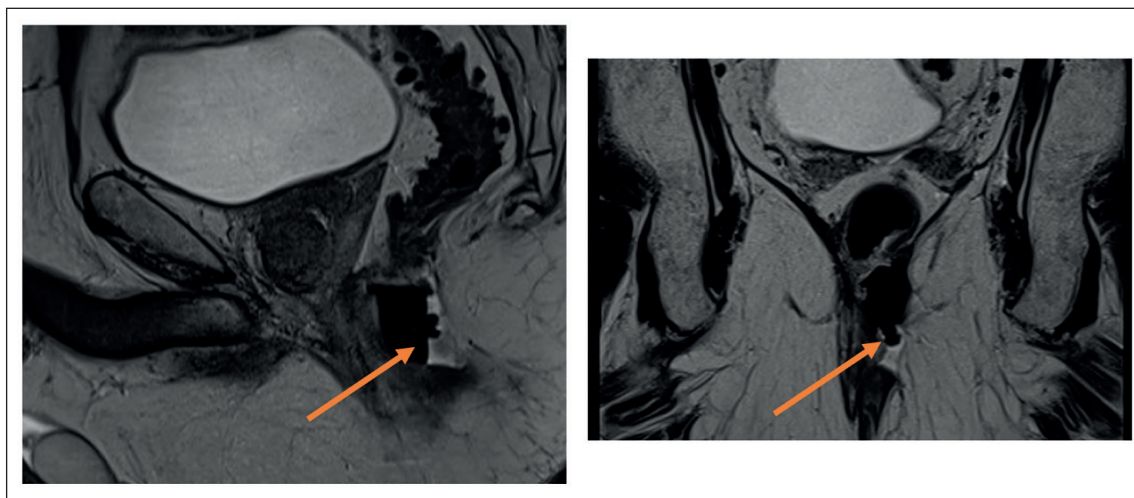


Figura 3. Resonancia magnética caso 1.

TC de tórax presenta recidiva pulmonar con nódulo en lóbulo inferior derecho. Se decide inicio de quimioterapia con FOLFIRI más bevacizumab y realizándose metastasectomía pulmonar. Se decide completar 4 ciclos de FOLFIRI más bevacizumab. 8 meses posterior a inicio, evoluciona con intensa proctalgia, refractaria a manejo. Es ingresada a pabellón para exploración bajo anestesia, donde se evidencia en región anal ulcera en cara anterior y a derecha, con anastomosis indemne, y leucoplaquia que impresiona de origen isquémico, reseccándose lesiones (Figura 2). El estudio histopatológico evidencia mucosa con proceso inflamatorio crónico activo moderado y ulcerado, de origen isquémico. Se suspende bevacizumab y continuó tratamiento solo con FOLFIRI. Evoluciona asintomática y se reconstituye. Posteriormente, el paciente presenta nuevas lesiones metastásicas, falleciendo a su quinto año de seguimiento.

Discusión

Se reportan 2 casos de pacientes que desarrollaron complicaciones anastomóticas en territorios sin recidiva y, aparentemente sanos, estudiados con imagen más colonoscopia, y que aparecen, aproximadamente, 8 meses y 6 meses después del inicio del tratamiento con bevacizumab, en ambos casos, con metástasis pulmonar. Se realizó la misma cirugía, resección anterior ultra baja más ileostomía de protección, recibiendo ambos quimio radioterapia neoadyuvante.

En la actualidad existen estudios en fase II y III sobre el beneficio del uso del bevacizumab en cáncer colorrectal metastásico, combinado con otras drogas citotóxicas, reportando mayor tasa de respuesta, la misma supervivencia libre de enfermedad y mayor conversión de lesiones irresecables, pero no así al ser usado en forma única^{10,14}. En este con-

texto pese a su beneficio, se reportan complicaciones como hipertensión, proteinuria, y perforación intestinal, siendo esta del orden del 0,9% al 4%, pudiendo aparecer o no en relación a anastomosis y alcanzando mortalidades de hasta 21%⁶. Esta complicación puede aparecer hasta 60 meses después de la resolución quirúrgica del cuadro según lo reportado por Machida¹³. Estudios de mayor peso estadístico como BEAT y BRiTE, revelan tasas de perforación gastrointestinal de hasta 2%, con mortalidad de 3% en este grupo de pacientes^{11,12}.

La isquemia y filtración anastomótica es una de las complicaciones que reporta más morbimor-

talidad, ocurriendo por lo general dentro de los primeros 30 días del post operatorio, alcanzando incidencias de hasta 15%. Si bien es claro el reporte respecto a la perforación gastro intestinal, hasta la fecha no existen estudios de grandes cohortes respecto a dehiscencias anastomóticas, más si series de casos descritos en la literatura^{6,7,9}. O'Hare resume los hallazgos de 6 reportes, con 11 casos de pacientes que presentaron complicaciones anastomóticas isquémicas derivadas del uso de bevacizumab⁶. Al revisar en forma más exhaustiva, encontramos varios reportes de complicaciones con relación a la anastomosis (Tabla 1). En dicha tabla vemos

Tabla 1. Resumen de publicaciones en contexto de isquemia por bevacizumab

	Localización del tumor	Cirugía	Irradiación previa	Historia de filtración previa	Tipo de complicación	Tiempo de aparición de complicación
Abbrederis	Colon derecho	Colectomía derecha	No	No	Dehiscencia anastomótica	10 meses
Adenis	Recto bajo	Proctocolectomía	Sí	Sí	Dehiscencia anastomótica	22 meses
August	Recto medio	Resección anterior Baja	Sí	Sí	Dehiscencia anastomótica	24 meses
August	Recto medio	Resección anterior Baja	No	Sí	Dehiscencia anastomótica	33 meses
August	Colon derecho	Colectomía derecha	No	No	Fístula colocutanea	5 meses
Bege	Recto medio	Resección anterior Baja	Sí	Sí	Dehiscencia anastomótica	52 meses
Bege	Recto medio	Resección anterior Baja	Sí	Sí	Dehiscencia anastomótica	57 meses
Bege	Recto medio	Resección anterior Baja	Sí	No	Dehiscencia anastomótica	21 meses
Bege	Recto medio	Resección anterior Baja	Sí	No	Dehiscencia anastomótica	11 meses
Borzomati	Recto medio	Resección anterior Baja	Sí	Sí	Dehiscencia anastomótica	33 meses
Garant	Recto medio	Resección anterior Baja	No	No	Dehiscencia anastomótica	36 meses
Jafari	Recto bajo	Resección anterior Ultrabaja	Sí	No	Dehiscencia anastomótica	8 meses
Jafari	Recto medio	Resección anterior Baja	Sí	No	Dehiscencia anastomótica	9 meses
Jafari	Recto medio	Resección anterior Baja	Sí	No	Dehiscencia anastomótica	6 meses
Jafari	Recto bajo	Resección anterior Ultrabaja	Sí	No	Dehiscencia anastomótica	16 meses
Ley	Recto medio	Resección anterior Baja	Sí	No	Fístula rectovaginal	30 meses
Lordick	Recto medio	Resección anterior Baja	No	No	Dehiscencia anastomótica	4 meses
Lordick	Recto medio	Resección anterior Baja	Sí	No	Úlcera anastomótica	17 meses
Machida	Recto superior e inferior	Resección anterior Ultrabaja	Sí	No	Dehiscencia anastomótica + fístula colovesical	60 meses
O'hare	Recto medio	Resección anterior Baja	Sí	No	Dehiscencia anastomótica	17 meses
Placer	Recto medio	Resección anterior Baja	Sí	No	Dehiscencia anastomótica	37 meses
Placer	Recto medio	Resección anterior Baja	Sí	No	Dehiscencia anastomótica	4 meses
Pocard	Recto medio	Resección anterior Baja	Sí	Sí	Dehiscencia anastomótica	65 meses

que un 91,34 % de los pacientes corresponden a tumores de recto, que, al diferenciar, encontramos un 14,3% en recto inferior, un 81% en recto medio y un 4,7% (que corresponde a un caso), de presentación sincrónica. Destaca también que un 78,3% de los pacientes recopilados en la Tabla 1 recibieron neoadyuvancia, mientras que un 21,7% fueron a tratamiento en recidivas durante el seguimiento. Un 8,6% corresponden a tumores de colon derecho que fueron a terapia biológica durante el seguimiento (estos no se incluyen en la Tabla 1). Estas características en particular se condicen con lo descrito en nuestros casos, donde las lesiones anatómicamente fueron ubicadas en recto medio y ambas fueron a neoadyuvancia. En este mismo contexto, cabe destacar que se suma un segundo factor de riesgo a la potencial dehiscencia anastomótica, siendo este el uso de radioterapia, donde habría cierto grado de sinergia con el uso de bevacizumab, incluso en casos alejados al tratamiento inicial¹⁴. Otros factores como dificultad operatoria, anastomosis baja y género masculino parecieran estar más asociados a la falla anastomótica temprana, más que tardía como en este caso^{13,15}.

En nuestros casos, vemos que la isquemia anastomótica ocurre a los 8 meses en el primer caso y 6 meses en el segundo caso, siendo ambos pacientes con tumores localizados en recto medio y siendo ambos tributarios de tratamiento con radioterapia preoperatoria, como se describe en la mayoría de los casos reportados. La media de aparición de este tipo de lesiones se reporta a los 24,5 meses, con un rango entre 4 a 65 meses. Nuestros pacientes se encuentran dentro de este rango.

Como se mencionó anteriormente, el bevacizumab es un anticuerpo monoclonal que tiene como objetivo inhibir la molécula VEGF⁸. Esta molécula es una glicoproteína homodimérica con un peso molecular de 45 kda, que actúa como mediador clave de la angiogénesis en tejidos normales uniendo dos receptores VEGF (VEGF receptor-1 y VEGF receptor-2), expresados en el endotelio vascular, además poseería un rol en la angiogénesis tumoral. Se ha hipotetizado que el bevacizumab actúa tanto privando a la célula tumoral de su sustento vascular, para crecer y sostenerse en su crecimiento de más allá de 2 mm, y además mejorando la entrega local de quimioterapia. En este contexto se ha visto que el uso de bevacizumab no reporta diferencias en beneficios al ser usado en forma aislada en comparación a su uso en combinación con otras drogas citostáticas⁵. Con relación a su influencia en la fisiología de la anastomosis, se ha visto en estudios animales, que las presiones de llenado, la cantidad

de vasos de neoformación, la formación de miofibroblastos (y por ende colágeno) medida a través de la formación de ARN de alfa-actina de musculo liso en el sitio de anastomosis se ve disminuida con el uso de bevacizumab^{12,13}. No obstante, existen estudios en roedores donde tal efecto no estaría presente, aparentemente dado por la biología propia de este tipo de organismo¹³. Actualmente, no existe claridad respecto del impacto las vías moleculares de inhibición del VEGF a través del bevacizumab, dado que el proceso de cicatrización anastomótica es complejo y no depende solo de factores vasculares, no obstante pareciera ser que en lo macroscópico el bevacizumab no afectaría solo procesos de angiogénesis durante la proliferación celular en tejido neoplásico, sino que también en tejido sano, además del desbalance de diferenciación de miofibroblastos, disminuyendo la cantidad de colágeno en tejido anastomótico^{12,15}.

Conclusiones

Pareciera ser prudente considerar eventos isquémicos en territorios manipulados quirúrgicamente, al usar de bevacizumab, con mayor razón en pacientes con factores de riesgo como malnutrición, sexo masculino o irradiación, particularmente, en este último, pues la remodelación de tejidos en territorios irradiados se puede prolongar por tiempo indeterminado. Se debería considerar estudio dirigido con colonoscopia, RM o enemas contrastados previo al inicio de bevacizumab, a modo de monitoreo y seguimiento de probables eventos adversos. Se debería considerar los tiempos de suspensión y reinicio de bevacizumab para evaluación de posibles complicaciones isquémicas.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que en este manuscrito no se han realizado experimentos en seres humanos ni animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Financiación: Ninguna.

Conflictos de interés: Ninguno.

Aprobado por el comité de ética del Hospital clínico de la Universidad de Chile.

Taxonomía CRediT de contribución a la autoría

1. Conceptualización: Víctor Cortés, Mauricio Díaz
2. Curación de datos: Víctor Cortés
3. Análisis formal: Víctor Cortés, Mauricio Díaz, Jose Luis Llanos
4. Adquisición de fondos: (--)
5. Investigación: Víctor Cortés, Mauricio Díaz
6. Metodología: Víctor Cortés, Mauricio Díaz
7. Administración del proyecto: Víctor Cortés
8. Recursos: Víctor Cortés
9. Software: Víctor Cortés
10. Supervisión: Mauricio Díaz, Jose Luis Llanos
11. Validación: Víctor Cortés, Mauricio Díaz, Jose Luis Llanos
12. Visualización: Víctor Cortés
13. Redacción - borrador original: Víctor Cortés
14. Redacción - revisión y edición: Víctor Cortés, Mauricio Díaz, Jose Luis Llanos.

Bibliografía

1. Siegel R, Jiemin M, Zhaohui Z, Ahmedin J. Cancer statistics 2014. CA Cancer J Clin. 2014;64:9-29.
2. Bellolio F, Peña J, Ríos J, Castillo, C. Guía de práctica clínica cáncer colorrectal en personas de 15 años y más, Biblioteca MINSAL. 2018; 1-75.
3. Benson A, Venook A, Al-Hawary A, Azad N, Chen YJ, Ciombor KK, et al. Cáncer de recto, versión 2.2022, Pautas de práctica clínica en oncología de NCCN. J Natl Compr Canc Netw. 2022;20:1139-67. doi: 10.6004/jncn.2022.0051.
4. Argilés G, Tabernero J, Labianca R, Hochhauser D, Salazar R, Iveson T, et al. ESMO Guidelines Committee, Localised colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, Annals on Oncology 2020;3:1291-305.
5. Botrel T, Gontijo de Oliveira L, Paladini L, Augusto O, Clark C. Efficacy and safety of bevacizumab plus chemotherapy compared to chemotherapy alone in previously untreated advanced or metastatic colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis, BMC Cancer 2016;16:1-19.
6. O'Hare T, McDermott R, Hannon R. Late anastomotic breakdown with bevacizumab in colorectal cancers, a case-based review, Ir Med Sci. 2018;187:333-6.
7. Akkouche A, Sidéris L, Leblanc G, Leclerc Y, Vafiadis P, Dubé P. Complications after colorectal anastomosis in a patient with metastatic rectal cancer treated with systemic chemotherapy and bevacizumab. J Can Chir. 2008;51:52-3.
8. Van Cutsem E, Rivera F, Berry E, Kretschmar A, Michael M, DiBartolomeo M, et al. Safety and efficacy of first-line bevacizumab with FOLFOX, XELOX, FOLFIRI and fluoropyrimidines in metastatic colorectal cancer: the BEAT study Annals of Oncology 2009;20:1842-7.
9. Bege T, Lelong B, Viret F, Turrini O, Guiramand J, Topart D, et al. Bevacizumab-Related Surgical Site Complication Despite Primary Tumor Resection in Colorectal Cancer Patients. Ann Surg Oncol. 2009;16:856-60.
10. Salvatore L, Bria E, Sperduti I, Hinke A, Hegewisch-Becker S, Aparicio T, et al. Bevacizumab as maintenance therapy in patients with metastatic colorectal cancer: A meta-analysis of individual patients' data from 3 phase III studies. Cancer Treatment Reviews 2021;97(102202):1-7.
11. Grothey A, Sugrue M, Purdie D, Dong W, Sargent D, Hedrick E, et al. Bevacizumab Beyond First Progression Is Associated With Prolonged Overall Survival in Metastatic Colorectal Cancer: Results From a Large Observational Cohort Study (BRiTE), J Clin Oncol. 2008;26:5326-34.
12. Nakamura H, Yokoyama Y, Uehara K, Kokuryo T, Yamaguchi J, Tsuzuki T, et al. The effects of bevacizumab on intestinal anastomotic healing in rabbits, Surg Today 2016;46: 1456-63.
13. Machida E, Miyakura Y, Takahashi J, Tamaki S, Ishikawa H, Hasegawa F, et al. Bevacizumab is associated with delayed anastomotic leak after low anterior resection with preoperative radiotherapy for rectal cancer: a case report. Surgical Case Reports 2019;5: 1-5.
14. Tang W, Ren L, Liu T, Ye Q, Wei Y, He G, et al. Bevacizumab Plus mFOLFOX6 Versus mFOLFOX6 Alone as First-Line Treatment for RAS Mutant Unresectable Colorectal Liver-Limited Metastases: The BECOME Randomized Controlled Trial. J Clin Oncol.2020;38:3175-84.
15. Lubezky N, Winograd E, Papoulas M, Lahat G, Shacham-Shmueli E, Geva R, et al. Perioperative Complications After Neoadjuvant Chemotherapy With and Without Bevacizumab for Colorectal Liver Metastases. J Gastrointest Surg. 2013;17: 527-32.