

Deiscenza di anastomosi coloretale dopo terapia neoadiuvante con bevacizumab. Case report

S. SCABINI, D. PERTILE, R. BOARETTO, E. RIMINI, E. ROMAIRONE,
R. SCORDAMAGLIA, V. FERRANDO

RIASSUNTO: Deiscenza di anastomosi coloretale dopo terapia neoadiuvante con bevacizumab. Case report.

S. SCABINI, D. PERTILE, R. BOARETTO, E. RIMINI, E. ROMAIRONE,
R. SCORDAMAGLIA, V. FERRANDO

Premessa. Nonostante i progressi ottenuti nelle ultime decadi nel trattamento del cancro del retto, la deiscenza anastomotica continua ad essere la principale complicanza chirurgica.

Pazienti e metodi. Si riportano due casi di pazienti con quadro di piccola deiscenza, o forse di microperforazione, dopo resezione anteriore del retto, entrambi trattati con bevacizumab. I pazienti erano affetti da adenocarcinoma del retto inferiore e avevano ricevuto una terapia neoadiuvante secondo il protocollo sperimentale di fase II ROCHE ML 18522 (comprendente Xeloda®, Avastin® e radioterapia). A distanza rispettivamente di uno e due mesi dall'intervento chirurgico di resezione anteriore del retto, con anastomosi ultrabassa e colostomia temporanea, i pazienti hanno presentato un quadro clinico-strumentale di ascesso pelvico presacrale, che ha reso necessari il ricovero e l'instaurazione di una terapia antibiotica, in un caso associata al posizionamento di un drenaggio sotto guida TC.

Risultati. Amedue i pazienti hanno avuto un decorso favorevole ed è stata soppressa la colostomia derivativa a distanza di sei mesi e un anno dall'intervento.

Discussione. Sono state segnalate in corso di terapia con bevacizumab, anticorpo monoclonale contro il VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), perforazioni gastrointestinali "spontanee", anche in pazienti affetti da tumori non digestivi; verosimilmente esse sarebbero indotte dalla capacità del farmaco di inibire la neoangiogenesi.

Conclusioni. Molta attenzione va rivolta agli "effetti indesiderati" del trattamento neoadiuvante combinato del cancro del retto, valutando, in presenza di determinati fattori di rischio, il confezionamento di una colostomia temporanea.

SUMMARY: Leakage of colorectal anastomosis after neoadjuvant therapy with bevacizumab. Case report.

S. SCABINI, D. PERTILE, R. BOARETTO, E. RIMINI, E. ROMAIRONE,
R. SCORDAMAGLIA, V. FERRANDO

Background. Despite progresses achieved in last decades in treatment of rectal cancer, anastomotic leakage remains the main complication.

Patients and methods. We report two cases of patients affected by distal rectal cancer. Both patients received neoadjuvant therapy according to ROCHE ML 18522 experimental protocol (Xeloda®, Avastin® and radiotherapy). After about respectively one and two months after anterior resection of the rectum, with transanal anastomosis and temporary colostomy, presacral abscess occurred. Patients were hospitalized and started antibiotic therapy. In one case it was necessary TC-guided drainage placement.

Results. Both patients had a favourable course and, after respectively 6 months and 1 year, underwent closure of colostomy.

Discussion. "Spontaneous" gastrointestinal microperforation (small leakage) is reported during treatment with bevacizumab, a monoclonal antibody against Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), also in patients with non gastrointestinal tumours. Probably this results from inhibition of neoangiogenesis induced.

Conclusions. Surgeons have to pay attention to adverse effects of combined neoadjuvant treatment of rectal cancer, considering temporary colostomy in presence of particular risk factors.

KEY WORDS: Cancro del retto - Bevacizumab - Anastomosi - Deiscenza.
Rectal cancer - Bevacizumab - Anastomosis - Leakage.

Premessa

Nonostante gli importanti progressi ottenuti nelle ultime decadi nel trattamento chirurgico del cancro del retto per quanto concerne strumentario, tecnica e gestione perioperatoria, la deiscenza anastomotica continua ad es-

sere, per morbilità e mortalità, la complicità principale delle resezioni colo-rettali (1, 2). È stato dimostrato, inoltre, come essa aumenti il rischio di recidiva locale, modificando negativamente la prognosi *quoad vitam* (3). Sono riportati in letteratura molti fattori di rischio di deiscenza, quali le condizioni generali del paziente e particolari situazioni sfavorevoli che possono verificarsi intraoperatoriamente.

Riportiamo due casi di pazienti affetti da adenocarcinoma del retto - sottoposti a resezione con anastomosi ultrabassa e trasversostomia temporanea derivativa dopo terapia neoadiuvante con bevacizumab (Avastin®) e radioterapia - che hanno presentato, a 4-8 settimane dall'intervento, un quadro clinico-strumentale suggestivo di piccola deiscenza con ascesso perirettale.

Sono in effetti segnalate "microperforazioni spontanee" in sede anastomotica o perianastomotica, anche a distanza di più di un anno dall'intervento, in pazienti sottoposti a resezioni colo-rettali trattati con tale farmaco (4). Inoltre, sono descritte rare perforazioni intestinali anche in pazienti in cui esso è stato prescritto per la terapia di neoplasie non gastrointestinali (5).

Pazienti e metodi

Riportiamo i casi di due pazienti, ambedue affetti da adenocarcinoma del retto e trattati come sopra descritto, che hanno manifestato una complicità "microperforativa" del colon-retto nella pelvi.

Caso n. 1

Una donna di 57 anni, in condizioni generali buone, si era sottoposta ad accertamenti per una proctorragia. In anamnesi riferiva videolaparocolecistectomia per litiasi sette anni prima; al momento non erano presenti comorbidità. Era fumatrice (15 sigarette/die) ma negava familiarità per tumori del tratto digerente.

Alla colonscopia si repertava una lesione vegetante e substenosante con margine distale a circa 8 cm e margine prossimale a 11 cm. Venivano effettuati campionamenti biotici che all'esame istopatologico erano descritti come frammenti di adenocarcinoma del retto.

La TC addominale non visualizzava lesioni secondarie a livello epatico, riconoscendo soltanto un ispessimento eccentrico della parete rettale. La radiografia del torace era negativa. All'ecoendoscopia transrettale era visibile la "lesione a scodella", a 6 cm di distanza dal margine anale e che infiltrava, per un'estensione di 1,5 cm, la parete a tutto spessore, con modesto interessamento (5 mm) del tessuto adiposo perirettale. Gli esami ematochimici erano nella norma, eccetto un lieve rialzo del CEA (5,8 µg/l).

Si sottoponeva la paziente a trattamento neoadiuvante secondo il protocollo sperimentale ROCHE ML 18522 (Xeloda® 850 mg/mq due volte/die; Avastin® 5 mg/kg; radioterapia per 45 Gy totali), inserito in uno studio di fase II che si prefigge come obiettivo primario la determinazione della percentuale di remissioni complete e, come obiettivi secondari, in linea generale la risposta clinica del tumore e dei linfonodi, la valutazione degli effetti tossici, la rilevazione della frequenza della conservazione della funzione sfinteriale e, infine, il controllo locale, la sopravvivenza libera da malattia e quella totale.

Al restaging a 2 mesi, la TC *total body* era negativa per localizzazioni secondarie: residuava minimo ispessimento della parete rettale. L'ecoendoscopia transrettale segnalava un ispessimento modesto e "armonico" della parete rettale senza segni ecografici macroscopici di ma-

lattia. Agli esami ematochimici era presente una, seppur lieve, diminuzione del CEA (5.6 µg/l) e un minimo innalzamento del CA 19.9 (35.60 U/ml).

La paziente veniva quindi sottoposta ad intervento di resezione anteriore del retto con anastomosi ultrabassa, appendicectomia e colostomia di protezione. All'esplorazione chirurgica la neoplasia non era palpabile e non si apprezzavano ulteriori lesioni endoaddominali. Si procedeva all'asportazione in blocco del sigma, del retto e del mesoretto. All'esame macroscopico gli anelli dei monconi colico e rettale erano integri. Non si verificavano eventi avversi intraoperatori, quali sanguinamento o perforazione accidentale; tuttavia si riteneva opportuno il confezionamento di una colostomia temporanea sul trasverso.

Il decorso post-operatorio era regolare, con canalizzazione in II giornata, ripresa dell'alimentazione in IV e dimissione in VIII.

All'esame istologico definitivo la lesione originaria aveva macroscopicamente l'aspetto di un'ulcera e le indagini microscopica, ultrastrutturale ed immunohistochimica (MNF) non dimostravano focolai carcinomatosi.

Dopo circa un mese dall'intervento comparivano intense algie perianali, con viva dolorabilità durante l'esplorazione rettale. Era presente una modica mucorrea in assenza, peraltro, di manifestazioni flogistiche a livello della cute perineale. Si eseguiva una TC con mezzo di contrasto che rivelava la presenza, in sede presacrale-pararettale, di minima quantità di liquido e aria libera, senza evidenza di formazioni espansive in scavo pelvico e di liquido libero nel Douglas; il quadro deponeva per "microperforazione" a livello colo-rettale con ascesso perianastomotico.

La paziente veniva ricoverata e trattata con terapia antibiotica (meropenem 3 g/die); non si rendevano necessari ulteriori provvedimenti chirurgici e la paziente veniva dimessa dopo 10 giorni.

Circa sei mesi più tardi, in condizioni di completo benessere, dopo aver effettuato uno studio radiologico con clisma opaco che dimostrava l'assenza di stenosi, si procedeva all'intervento di ricanalizzazione pelvi.

Caso n. 2

Un uomo di 52 anni, anch'egli in condizioni generali buone, che lamentava turbe aspecifiche della defecazione e saltuari episodi di ematochezia. Non riferiva precedenti interventi chirurgici. Anch'egli negava familiarità per tumori del tratto gastroenterico.

All'esplorazione rettale era palpabile una neoformazione sulla parete anteriore del retto.

Alla colonscopia si repertava una lesione vegetante e ulcerata, a circa 5 cm dalla rima anale. I campioni biotici confermavano la presenza di un adenocarcinoma del retto.

La TC addominale non riconosceva lesioni a livello epatico o di altri parenchimi, confermando la neoplasia del retto, associata ad ispessimento del tessuto adiposo perirettale sospetto per infiltrazione, con alcuni linfonodi di 6 mm di diametro massimo nello spazio perirettale e altri in sede presacrale di 20 mm, anch'essi sospetti per localizzazione di malattia. La radiografia del torace era negativa. Gli esami ematochimici e i markers tumorali erano nella norma.

Il paziente accettava di sottoporsi al protocollo di terapia neoadiuvante già adottato per la paziente precedente.

Ad una TC addominale effettuata tre mesi dopo, negativa per localizzazioni secondarie, l'ispessimento della parete anterolaterale del retto appariva sostanzialmente invariato, con riduzione dimensionale dei linfonodi pararettali e presacrali. Il paziente veniva quindi sottoposto ad intervento di resezione anteriore del retto con anastomosi ultrabassa, appendicectomia e, anche in questo caso, sebbene non si fossero verificati eventi avversi, si optava per l'esecuzione di una colostomia di protezione.

Il decorso post-operatorio era stato regolare, con canalizzazione in II giornata, rialimentazione in IV e dimissione in IX.

All'esame istologico definitivo la neoformazione, escavata ed ulcerata, della dimensione massima di 2 cm, presentava macroscopica-

mente un margine di *clearing* distale di 3,5 cm. Alla microscopia si confermava la presenza di adenocarcinoma, con marcata fibrosi e reazione desmoplastica, verosimilmente esiti della radio- e chemioterapia, con infiltrazione della parete del viscere fino alla *muscularis propria*. Venivano isolati 17 linfonodi di cui due sedi di metastasi. La neoplasia era stadiata pT3 G2 N1, Duker MAC C2.

Dopo oltre due mesi il paziente si ripresentava alla nostra attenzione con dolori in sede perineale e febbre. Si eseguiva una TC che segnalava la presenza di una raccolta presacrale a contenuto fluido e parzialmente gassoso, verosimilmente di natura ascessuale, del diametro massimo di 58 mm. Si posizionava un catetere di drenaggio 12 Fr sotto guida TC e il paziente veniva ricoverato. Si impostava terapia antibiotica con meropenem 3 g/die. Il drenaggio veniva rimosso dopo 14 giorni, quando i controlli TC dimostrarono la scomparsa pressoché completa della raccolta con notevole miglioramento delle condizioni generali. Successivamente il paziente veniva trattato con terapia adiuvante con acido folico 200 mg/mq e 5-fluoruracile 400 mg/mq in bolo e 600 mg/mq in 22 ore per 12 sedute.

Un anno dopo, in condizioni di completo benessere, il paziente si sottoponeva a clisma-TC che dimostrava un addensamento fibrotico del tessuto presacrale e non evidenziava spandimenti extraluminari del contrasto iodato. Pertanto si procedeva alla chiusura della colostomia.

Discussione

Bevacizumab è un anticorpo monoclonale contro il Fattore di Crescita dell'Endotelio Vascolare (VEGF). La sua duplice azione consiste nell'inibire la neoangiogenesi, necessaria all'accrescimento del tumore, e modificare la permeabilità vascolare, consentendo una miglior diffusione dei chemioterapici all'interno della massa tumorale (7). Il principale effetto indesiderato di tale farmaco è la perforazione intestinale, descritta anche in pazienti trattati per neoplasie non digestive (ovaio, pancreas, polmone, rene) con incidenza riportata dal 1.7 al 5.6% (5, 6).

In particolare, sono state segnalate deiscenze (non immediatamente in rapporto con l'intervento chirurgico) di anastomosi coloretali e fistole colcutanee a distanza di

più di un anno dall'intervento e dopo 1-10 mesi dall'inizio della terapia con bevacizumab. Molti autori sostengono che la causa di tale fenomeno sia da ricondurre a condizioni di ischemia locale indotte dal farmaco anche su tessuti sani o parzialmente devascularizzati (4-6). Da qui l'osservazione che, anche in assenza di incidenti intra-operatori (quali perforazione iatrogena, anelli anastomotici non intatti, sanguinamento o contaminazione), nei casi già trattati con bevacizumab, soprattutto se associato alla radioterapia, si debba porre l'indicazione alla colostomia temporanea; questa, sebbene alcuni autori sostengano che non ne diminuisca la frequenza (8-10), rende sicuramente meno gravi le conseguenze di una deiscenza anastomotica, per quanto piccola, ed, eventualmente, di una microperforazione non dimostrabile in rapporto con l'anastomosi.

Conclusioni

La straordinaria efficacia della terapia neoadiuvante permette attualmente di portare all'intervento chirurgico anche pazienti con cancro del retto in remissione completa di malattia.

A ciò vanno aggiunti i progressi in campo chirurgico: in particolare, la Total Mesorectal Excision (TME), quale metodica standard nelle resezioni colo-rettali per cancro del retto, ha portato un notevole miglioramento della prognosi per questi pazienti. Inoltre, grazie soprattutto all'avvento delle suturatici meccaniche, la necessità di interventi di amputazione addomino-perineale si è fatta rara se non eccezionale.

Tuttavia molta attenzione va posta a quelli che sono gli "effetti indesiderati" della terapia neoadiuvante, tra cui anche la deiscenza anastomotica, valutando l'opportunità, in presenza di questi fattori di rischio, di una colostomia temporanea di protezione.

Bibliografia

1. Matthiessen P, Hallbook O, Andersson M, Rutegard J, Sjobahl R. Risk factors for anastomotic leakage. *Colorectal Dis* 2004;6:462-9.
2. Carlsen E, Schlichting E, Guldvog I, Johnson E, Heald RJ. Effect of introduction of total mesorectal excision for the treatment of rectal cancer. *Br J Surg* 1998;85:526-9.
3. Choi HK, Law WL, Ho JW. Leakage after resection and intraperitoneal anastomosis for colorectal malignancy: analysis of risk factors. *Dis Colon Rectum* 2006;49:1719-25.
4. August DA, Serrano D, Poplin E. "Spontaneous" delayed colon and rectal anastomotic complications associated with bevacizumab therapy. *J Surg Oncol* 2008;97(2):180-5.
5. Badgwell BD, Camp ER, Feig B, Wolff RA, Eng C, Ellis LM, Cormier JN. Management of Bevacizumab-associated bowel perforation: a case series and review of literature. *Ann Oncol* 2008;19(3):577-82.
6. Collins D, Ridgway PF, Winter DC, Fennelly D, Evoy D. Gastrointestinal perforation in metastatic carcinoma: a complication of bevacizumab therapy. *Eur J Surg Oncol* 2008; 14.
7. Thornton AD, Ravnu P, Winslet M, Chester K. Angiogenesis inhibition with Bevacizumab and the surgical management of colorectal cancer. *Br J Surg* 2006;93:1456-63.
8. Ibister WH. Anastomotic leak in colorectal surgery: a single surgeon experience. *ANZ J Surg* 2001;71:516-20.
9. Golub R, Golub RW, Cantu R, Stein HD. A multivariate analysis of factors contributing to leakage of intestinal anastomoses. *J Am Coll Surg* 1997;184:364-72.
10. Alves A, Panis Y, Trancart D, Regimbeau JM, Pocard M, Valleur P. Factors associated with clinically significant anastomotic leakage after large bowel resection: multivariate analysis of 707 patients. *World J Surg* 2002;26:499-502.