

# Eventos adversos de los fármacos antiangiogénicos en pacientes con cáncer colorrectal metastásico (CCRm)

Gómez Aguilera M, López González J, Montero Gómez M, Contreras González MJ, Aranda Aguilar E.  
Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba

## Introducción

El tratamiento del CCRm se basa en combinaciones de quimioterapia y fármacos biológicos dependiendo del perfil molecular y la lateralidad. Aflibercept<sup>1</sup> (proteína de fusión recombinante que actúa como receptor soluble uniéndose a VEGF-A, VEGF-B y factor de crecimiento placentario) es un antiangiogénico aprobado en combinación con FOLFIRI para 2ª línea en CCRm tras progresión a Oxaliplatino<sup>2</sup>. Sin embargo, como tantos otros tratamientos, no está exento de riesgos.

## Anamnesis

Paciente de 71 años, hipertenso, broncopata y obeso, diagnosticado en 2018 de adenocarcinoma infiltrante de células en anillo de sello de colon derecho (ángulo hepático) estadio IV (ganglionar oligometastásico). KRAS/NRAS/BRAF WT. MMS. Considerado irresecable en Comité Multidisciplinar.

-Diciembre 2018: 1ª línea con Capecitabina/Oxaliplatino/Bevacizumab (ensayo PERSEIDA<sup>3</sup>), con RP tras 5º ciclo. Se suspende Oxaliplatino por neurotoxicidad G3, quedando en mantenimiento con 5FU-bevacizumab.

-Mayo 2020 (ILP 17 meses): progresión ganglionar. Por ser paciente frágil (>70 años) inicia 2ª línea con FOLFIRI+Aflibercept (4mg/kg) en ensayo AFEMA<sup>4</sup>.

Agosto 2020: Acude a consulta para administración de 6º ciclo, refiriendo disnea progresiva de días de evolución (inicialmente de grandes esfuerzos, posteriormente de medianos esfuerzos), ortopnea y dolor costal derecho a punta de dedo a pesar de analgesia de primer escalón, que se intensificaba en inspiración y sedestación. Se remite a Urgencias, con posterior ingreso en planta.

## Exploración y pruebas complementarias

- ECOG 2. Normotenso y afebril. Necesidad de gafas nasales a 2l para mantener saturación de 97%. Taquipenico al habla. Resto de exploración anodina salvo crepitantes e hipoventilación basal derecha a la auscultación.
- Analítica completa sin alteraciones.
- Radiografía de tórax: aumento de densidad en base derecha (Imagen 1).

## Tratamiento y evolución

Se realizó TC, hallándose TEP en arteria segmentaria del LID, infarto pulmonar, pequeño derrame pleural, atelectasia subyacente y RP de la enfermedad (Imagen 2).

El paciente evolucionó favorablemente con analgesia, oxigenoterapia y HBPM a dosis anticoagulantes. Ante evento tromboembólico grado 4 (TEP con infarto pulmonar asociado), según protocolo de ensayo clínico se suspendió Aflibercept.

Actualmente continúa tratamiento con FOLFIRI sin toxicidades relevantes ni requiriendo reajuste de dosis. Remitido a Unidad de Trombosis, mantiene Tinzaparina 18000sc/24h.

## Diagnóstico diferencial

|                           |                                                             |
|---------------------------|-------------------------------------------------------------|
|                           | Progresión de la enfermedad                                 |
| Disnea + dolor pleurítico | DP por insuficiencia cardiaca                               |
|                           | TEP                                                         |
|                           | Infección                                                   |
|                           | Complicación de tumor primario no intervenido (perforación) |

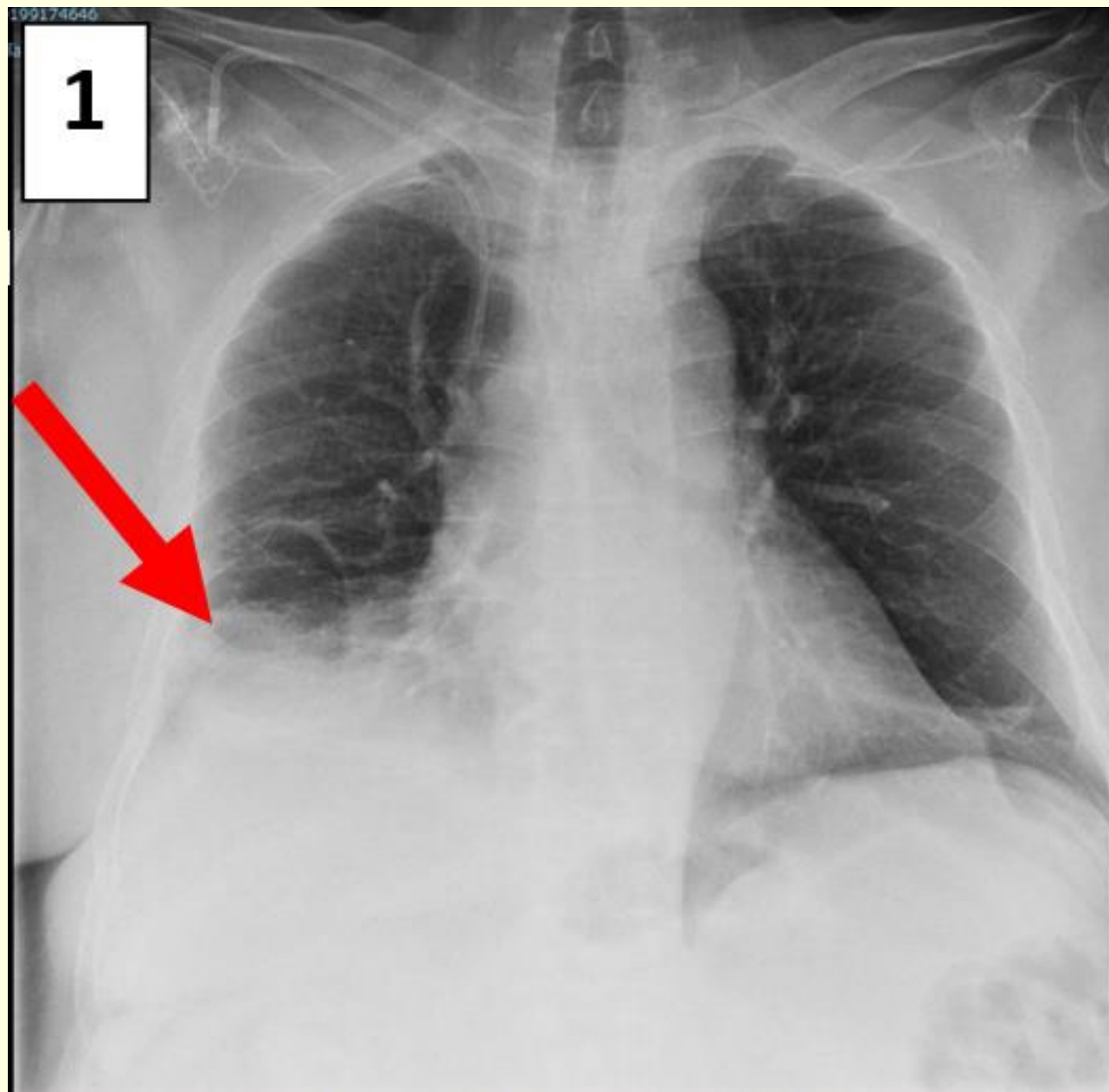


Imagen 1: Aumento de densidad en base pulmonar derecha

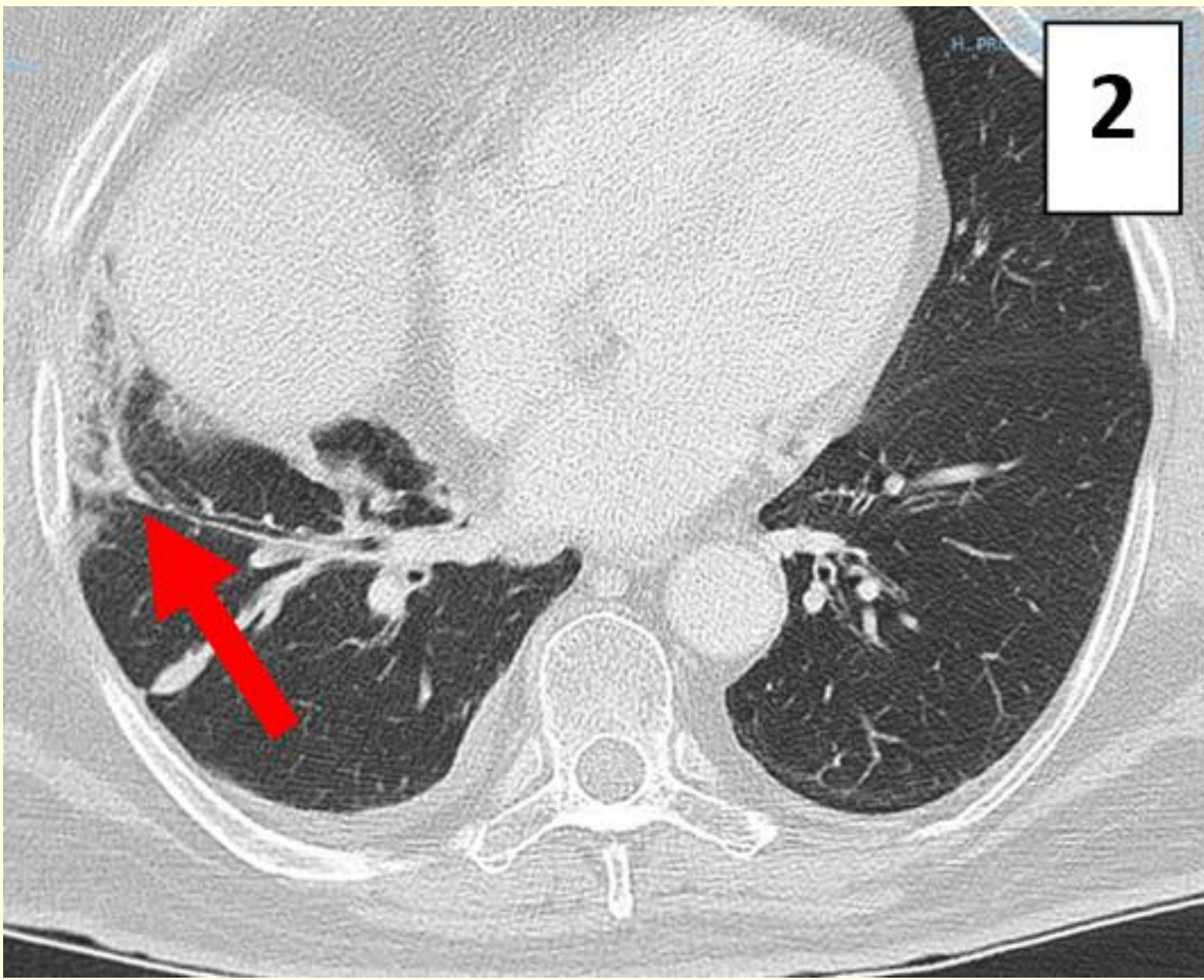


Imagen 2: Infarto pulmonar en lóbulo inferior derecho

|                                                                                                                                                          |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Grado 1:</b> Trombosis Venosa (Ej: trombosis superficial)                                                                                             |
| <b>Grado 2:</b> Trombosis venosa (Ej: TVP no complicada)<br>Intervención médica indicada                                                                 |
| <b>Grado 3:</b> Trombosis (embolismo pulmonar no complicado, trombo cardiaco mural no embólico)<br>Intervención médica indicada                          |
| <b>Grado 4:</b> Riesgo para la vida (embolismo pulmonar complicado, ACV, isquemia arterial, inestabilidad hemodinámica)<br>Intervención urgente indicada |
| <b>Grado 5:</b> Muerte                                                                                                                                   |

Tabla 1: Clasificación de la enfermedad tromboembólica<sup>6</sup>

## Discusión y conclusión

Según el estudio CALGB/SWOG-80405<sup>5</sup>, el pilar del tratamiento de 1ª línea del CCR derecho es la combinación de quimioterapia y la terapia antiangiogénica, realizando el uso de Aflibercept en 2ª línea y relegando la terapia anti-EGFR a líneas posteriores.

Aunque el Aflibercept asociado a FOLFIRI ha demostrado mayor eficacia en comparación con pacientes que no recibieron este antiangiogénico<sup>2</sup>, no está exento de complicaciones<sup>1</sup> (infecciones, hipertensión, fístulas, perforación intestinal, fenómenos tromboembólicos... Tabla 1<sup>6</sup>).

Los antiangiogénicos no están claramente relacionados con eventos tromboembólicos venosos (ETV), pero sí aumentan el riesgo de eventos tromboembólicos arteriales<sup>2</sup> (ETA).

Ante un ETV grado 3 debe suspenderse el Aflibercept e iniciar anticoagulación<sup>6</sup>. Podría reintroducirse una vez estabilizada la situación, al menos dos semanas después, si no hay complicaciones hemorrágicas.

Sin embargo, un ETV grado 4, ETA o nuevo fenómeno tromboembólico en pacientes anticoagulados/antiagregados, obligan a suspender permanentemente el Aflibercept<sup>6</sup>; su reintroducción en caso de ETA podría considerarse en pacientes seleccionados.

**Conclusión:** La terapia antiangiogénica aporta beneficio clínico en pacientes seleccionados. El estudio de estos fármacos y el conocimiento de sus efectos adversos nos permite un correcto manejo de su toxicidad, permitiendo una intervención a tiempo sin que ello comprometa la supervivencia de los pacientes. Además, es importante individualizar el riesgo en cada paciente, ya que en determinados casos podríamos continuar o reintroducir los antiangiogénicos.

## Bibliografía

1. Ficha técnica ZALTRAP (aflibercept). [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zaltrap-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zaltrap-epar-product-information_es.pdf)

2. Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, et al. Addition of Aflibercept to Fluorouracil, Leucovorin, and Irinotecan Improves Survival in a Phase III Randomized Trial in Patients With Metastatic Colorectal Cancer Previously Treated With an Oxaliplatin-Based Regimen. J. Clin. Oncol. 2012; 30(28):3499-506.

3. Determination of RAS Mutation Status in Liquid Biopsies in Subjects With RAS Wild-type. PERSEIDA Study (PERSEIDA). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02792478. Last Update Posted: June 30, 2020

4. Study to Assess the Efficacy and Safety of Treatment With FOLFIRI-aflibercept Compared to Initial Treatment With FOLFIRI-aflibercept (for 6 Cycles) Followed by Maintenance With 5FU-aflibercept, in an Elderly Population With mCRC After Failure of an Oxaliplatin-based Regimen (AFEMA). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03279289. Last Update Posted: October 29, 2020

5. Alan P. Venook, Donna Niedzwiecki et al. CALGB/SWOG 80405: Phase III trial of irinotecan/5-FU/leucovorin (FOLFIRI) or oxaliplatin/5-FU/leucovorin (mFOLFOX6) with bevacizumab (BV) or cetuximab (CET) for patients (pts) with KRAS wild-type (wt) untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum (MCR). J. Clin. Oncol. 2014.

6. Manual de Manejo de toxicidades asociado al uso de la combinación de FOLFIRI+AFLIBERCEPT, 2ª EDICIÓN. González Flores E, González Astorga B, Delgado Ureña M. ISBN: 978-84-606-7141-1.