

Efectos Terapéuticos y Tóxicos de las Drogas Antineoplásicas sobre el Tracto Gastrointestinal

Dr. Israel Montes de Oca *

INTRODUCCION

El propósito de comentar algunos aspectos del uso de las drogas anti-neoplásicas y sus efectos tanto tóxicos, como terapéuticos sobre el sistema gastrointestinal, está en las consideraciones conocidas del pobre porcentaje de sobrevida que tienen los pacientes con tumores del sistema G. I. cuando se emplean los métodos convencionales de tratamientos como son: la cirugía, la radioterapia y por último la quimioterapia. Basta recordar los resultados de las distintas series publicadas de los tratamientos de Carcinoma gastroesofágico, tumores primarios de hígado o de páncreas para pensar que tanto el gastroenterólogo, como el internista se encuentran desalentados al intentar cualquier tipo de tratamiento con esta clase de pacientes. No se ha alcanzado ningún avance para cambiar el pronóstico de sobrevida de la mayoría de estos pacientes. De allí la inquietud que existe en los cientos de investigadores de Oncología, de lograr formas de paliación a estos desafortunados pacientes.

El objetivo principal de este trabajo es proporcionar una información sobre algunos nuevos aspectos que se desarrollan en el campo de la Quimioterapia y su aplicación en el tratamiento en los tumores gastrointestinales. Además de ello se insistirá sobre los principales y distintos efectos terapéuticos y tóxicos sobre el tracto gastrointestinal de las drogas, aún cuando son usadas para otras neoplasias no digestivas.

MATERIALES Y METODOS

En las tablas del 1 al 5, se disponen y explican las distintas drogas actualmente para uso específico en tumores gastrointestinales, agregando

* Instructor en Medicina U. C. V.

en ellas los efectos tóxicos gastroenterológicos más importantes. En el contenido de las mismas tablas se hace mención de la experiencia nuestra de los distintos métodos de administración de las drogas en su forma convencionales, haciéndose una clasificación de las drogas por sus conocidos efectos bioquímicos celulares.

En el grupo de los antimetabolitos están: 5FU, FUDR (Fluoroxuridina), ameptoterina (metotrexato), citosina arabinosa. En los agentes alquilantes: Mostaza nitrogenada (dicloren), (cloramburil), (leukeran), ciclofosfamida (endoxan), thio-tepa y dos nuevas drogas introducidas recientemente como son: Hexametemelamina y BCNU (Nitrosourea). En el grupo miscelaneos: Quinacrina, (atabrina, dauomicina, actinomicina D (cosmegen) y la mitomicina C; nuevas drogas también de recientes adquisición como son la Bleomicina y la hidroxidurea. Observando las tablas 6 y 7, están apuntados los distintos tumores tratados por las drogas y el porcentaje de respuesta objetiva obtenida, siendo necesario comentar que los pacientes tratados fueron evaluados previamente desde el punto de vista clínico o con exámenes de laboratorio y radiológicos cuando la Quimioterapia es usada, cuando ella está indicada o sea aquéllos pacientes que tenían extensión de la enfermedad y donde la cirugía o la radioterapia no tenían posibilidades de ser aplicadas: para ello hemos usado el sistema TNM, recomendado por la Unión Internacional contra el cáncer.

Ninguno de los pacientes había recibido tratamiento quimioterápico previo, considerando como respuesta solo el aspecto objetivo y no el subjetivo: ello incluye medida o tamaño del tumor, o de la metastasis, pruebas de laboratorio, pruebas hepáticas o control radiológico. Desde el punto de vista oncológico para evaluar las repuestas a drogas, no puede considerarse el aspecto subjetivo.

Los nuevos métodos terapéuticos incluyen: la combinación de la quimioterapia con la cirugía y la combinación de drogas. Los métodos de perfusión e infusión (de la arteria hepática y de la vena umbilical), para tumores primarios o metastásicos del hígado la infusión por la hipogástrica para tumores de colon-recto con invasión de las márgenes del ano y la perfusión e infusión del cuello para tumores de la cavidad oral. Todo ello está representado en las Tablas 8, 9 y 10 donde aparecen también las drogas nuevamente empleadas incluyendo especialmente el grupo miscelaneos (actinomicina D, Mitomicina C, daunomicina).

RESULTADOS

Desde el punto de vista tóxico podemos comentar que según nuestra experiencia la administración de drogas en los carcinomas de:

- Colon-Recto = 15 casos.
- Hepato-biliar con metastasis = 4 casos.
- Hepatoma = 2 casos.
- Gástrico = 30 casos.
- Páncreas = 5 casos.
- Carcinoide = 3 casos.

Esófago = 2 casos.

Cavidad oral = 5 casos.

Derrame peritoneal = 9 casos.

Los efectos terapéuticos de las drogas estuvieron muy cerca de los efectos tóxicos de las mismas, cuando ellas fueron empleadas en cursos de tratamiento adecuados, de allí que sea tan difícil separar estos 2 efectos en un buen porcentaje de veces.

Las principales manifestaciones tóxicas estuvieron representadas por estomatitis, diarreas y úlceras gastrointestinales, cuando se usó 5FU. Ulceraciones GI, náuseas, estomatitis, diarrea hemorrágicas y trastornos de funcionalismo hepático (transaminasas) con el uso de Ameptoterina (Metotrexato).

Diarrea, cólicos intestinales, salivación y trastornos de funcionalismo hepático, cuando se usó citosina arabinosa.

Náuseas, vómitos y anorexia cuando se usaron los agentes alquilantes.

Dolor, fiebre e ileo paralítico, cuando se usó Quinacrina en derrame peritoneales.

Náuseas, vómitos y diarreas con Dauomicina. Anorexia, queratitis, úlceras, cuando se usa actinomicina D o Bleomicina.

El trastorno de funcionalismo hepático: transaminasa y bilirrubina, constituyen signos de toxicidad con el uso de la Mitomicina.

Las tablas 6, 7, 8 y 9 muestran los resultados en porcentaje de las respuestas objetivas en los distintos tipos de tumores.

Puede observarse de acuerdo a nuestros resultados que son los carcinomas de Colon-Recto (20%), gástrico (25%), y Carcinóide (33%) los que fueron mejor controlados con este tipo de drogas. Igualmente los pacientes con derrames peritoneales pueden beneficiarse. En 25% con algunas formas de tratamiento. Los resultados en formas de cáncer hepato-biliar, de páncreas y esófago muestran una muy pobre respuesta a las formas distintas de administración de drogas, sea esta en forma sistémica, en combinación de drogas, o ya sea por infusión por vía intraarterial hepática, en 2 pacientes donde hemos empleado este método no se reveló ninguna mejoría objetiva.

DISCUSION

Los resultados nuestros comparados con otras series coinciden en afirmar que no se tienen medios quimioterápicos efectivos contra tumores gastrointestinales y sus metastasis, siendo el FUDR la droga superior en colon-recto que el 5FU (20%) de respuestas.

No se tiene suficiente experiencia en hepato carcinoma biliar con el 5FU; pero parece que el Metotrexato tiene algún efecto beneficioso en esta localización.

Los porcentajes del uso del 5FU en Ca, gástrico son pobre (12%) siendo más halagadores para Mitomicina C (40%), sin embargo creemos necesario tener más experiencia con el uso de esta droga, ya que los japoneses tienen mejores resultados.

Es conveniente confirmar aquí la buena experiencia que se tiene con el uso de los agentes alquillantes en el Síndrome Carcinoide, producidos por tumor carcinoide, además de los clásicos, antiserotonicos como la alfa metil dopa (aldomet) ciprohectadina (Periactin) así como la clorpromazina, otras fenotiazinas pueden ser de valor; pero la ciclofosfamida, thiotepa, clorambucil y 5 FU (como antimetabolito, han demostrado ser útiles en la conducta de estos pacientes, nuestra experiencia en 3. pacientes así lo demuestran.

Los mejores resultados del uso de thiotepa en derrame peritoneal hacen pensar que podría ser la droga de elección en esta condición.

El Metotrexato sigue siendo la droga de elección en carcinoma de cavidad oral.

Se hace igualmente indispensable comentar la necesidad de seguir usando la infusión y perfusión con la administración de nuevas drogas como se muestra en la tabla 6, para poder descartar definitivamente estos métodos como forma de tratamiento.

La combinación de quimioterapia con cirugía o de combinación de ciclos de drogas como se hace actualmente con otros tipos de tumores no gastrointestinales se imponen como otras futuras salidas terapéuticas.

Creemos como otros, conveniente antes del uso de cualquier método de tratamiento con Quimioterapia recurrir a la clasificación clásica de pacientes con mal o con buen riesgo a base de si el paciente tiene pobre nutrición, caquexia, pérdidas de proteínas, irradiación previa o de otros agentes quimioterápicos antes y la aplicación de una cirugía mayor dentro de los 30 días del tratamiento.

Recordar por otra parte que a una particular dosis de estas drogas el efecto sobre el tumor puede ser independiente del tóxico.

La buena experiencia de los japoneses con el uso de la Mitomicina C, en carcinoma de estómago y hepato-biliar obliga a seguir observando el uso de estas drogas para futuras experiencias, igualmente con el uso de la Bleomicina.

Seguir las recomendaciones del uso del FUDR en vez de 5 FU por carcinoma de Colon-recto y sus metastasis, así como para las localizaciones hepato-biliares metastasicas.

Es de fundamental reconocimiento la experiencia de Sullivan de Boston en la infusión y perfusión con Metotrexato en el sistema hepato biliar con una respuesta que llega hasta el 25%.

La combinación terapéutica de Quimioterapia (Thiotepa) y cirugía

parece tener efectos beneficiosos en la sobrevida de pacientes con carcinoma de estómago.

El uso de la infusión hipo gástrica con 5FU para carcinoma invasivo del ano parece ser una nueva forma de beneficiar a los enfermos.

No creemos que con los recursos terapéuticos actuales podemos asegurar mayor sobrevida en estos pacientes. La sobrevida no fue modificada por el uso de los distintos métodos de tratamiento empleados por nosotros. No obstante creemos que el futuro puede reservar grandes sorpresas con los cambios que deben sucederse en la investigación de nuevas drogas, para así poder lograr el mayor beneficio a estos pacientes aunque creemos que lo más importante sería el control de la enfermedad por el diagnóstico precoz o por algo superior como es el completo conocimiento de los factores etiológicos.

CONCLUSIONES

1. No se obtienen respuestas paliativas suficientes hoy en ninguna de las formas de tratamiento en carcinoma gastrointestinal.
2. FUDR (Fluoruridina) es superior al 5FU en carcinoma gástrico.
3. Metotrexato (antimetabolito) es una droga a usar en carcinoma oral.
4. Los agentes Alkilantes, tienen sus efectos en síndrome carcinoide, junto con el 5FU.
5. La Mitomicina C, sería la droga a estudiar junto con las combinaciones.
6. Se estudian los efectos tóxicos y terapéuticos de las distintas drogas.

Se hace valoración de nuevas formas de tratamiento como son la Infusión y perfusión hepática e hipogástrica así como también. La Quimioterapia combinada a cirugía y de combinación de drogas.

ESQUEMA DE COMBINACIONES EN CARCINOMA GASTRICO

	Dosis	% Respuesta Objetiva
Ciclofosfamida	6-3 mg/kg/día x 4 300 mg/m ² / y 5 días	
Vincristina	0,02 mg/kg/día x 4 1 mg/m ² 2º y 5º día	50
5 FU	10 mg/kg/día x 4 días 300 mg/m ² /día x 5 días	

TABLA I
ANTIMETABOLITOS

Droga	Dosis	Efecto o Toxicidad
5FU	15 mg/kg x 5-7,5 mg x 3	Estomatitis
	12 mg/kg x 4-6 mg alterna	Diarrea
Distintos esquemas	5 mg/kg x 3-7,5 mg/ kg x 6	Ulceras GI
	10 mg/kg 1 mes de in- tervalo	
	7,5 mg/kg-semanal	
5FU	0,3 mg/kg/día x 3 se- manas	

TABLA II
ANTIMETABOLITOS

Droga	Dosis	Efecto o Toxicidad
Ameptopterina (Metotrexato)	2,5-5 mg/día oral	Ulceraciones GI náuseas, estomatitis
	2,5-10 mg/kg c/2-3 semanas	Diarrea hemorrágica
	0,6 mg/kg 2 x semana 0,2 mg x 4 (Parenteral)	Necrosis hepática
Citosina Arabinosa	3 mg/kg	Diarrea, cólicos intestinales, saliva- ción, funcionalismo hepático

TABLA III
AGENTES ALKILANTES

<u>Droga</u>	<u>Dosis</u>	<u>Efecto o Toxicidad</u>
Mostaza nitrogenada (Dicloren)	0,2-0,4 mg/kg IV	Naúsea, vómitos
Clorambucil (Leukerman)	0,2 mg/kg	
Ciclofosfamida (Endoxan)	3-5 mg/kg	Naúsea, vómitos
Thio-Tepa	02 mg/kg x 5 IV	Anorexia, vómitos
Hexametilmelamina	10-12 mg/kg/día x 21 días	Naúsea, vómitos
BCNU (Nitrosourea)	250-375 mg/m ² 3-6 días	Naúsea, vómitos

TABLA IV
MISCELANEOS

<u>Droga</u>	<u>Dosis</u>	<u>Efecto o Toxicidad</u>
Quinacrina (Atabrina)	100-200 mg/día x 5	Dolor, fiebre, Meo Paralítico
Daunomicina	0,8-1 mg/kg x 4 1 mg/kg c/2 días	Naúsea, vómito
Bleomicina	450-700 mg	Fiebre, Anorexia Estomatitis
Hidroxiurea	100-150 mg	

TABLA V
M I S C E L A N E O S

Droga	Dosis	Efecto o Toxicidad
Actinomicina D (Cosmegen)	15 gamma/kg x 5 1-2 mg semanal Dosis variables en perfusión e infusión	Anorexia, estomatitis vómitos, diarrea, quelitis, ulceración GI
Mitomicina C	5 meg/kg x 6 com- pletar 50 mg. 250 mg/kg/semanal 125 meg/kg/semi- semanal 1-2 meg/kg (infusión) por 3-12 días	Trastornos función hepática

TABLA VI
NUEVOS METODOS TERAPEUTICOS

Vía	Drogas	% Respuesta objetiva
Infusión-perfusión (Hepático-Umbilical)	Act. D. Metotrexato 5FU	20
Hipogástrica	Metotrexato 5FU	18 10
Infusión-perfusión Cuello	Metotrexato	18

TABLA VII
NUEVOS METODOS TERAPEUTICOS

Método	Drogas	% Respuesta objetiva
QT + Cirugia	Thio Tapa	50
Combinación de drogas	5FU + Metotx	25-30
	AA + 5FU	
	AA + Misceláneos	

TABLA VIII
EFFECTOS TERAPEUTICOS

Tumor o Mt	Nº casos	Drogas	% Respuesta Objetiva
Colón/Recto	18	5 FU/METOTX	20
Hepato/biliar	6	5 FU, FUDR	7
		Metotx, Endoxan	
Gástrico	30	5 FU-Mitc, Endoxan	25
Páncreas	3	ACT D, 5 FU	5
		MIT C	
		BCNU	

TABLA IX

Tumor o Mt	Nº casos	Droga	% Respuesta objetiva
Carcinoide	3	Agentes Alkilantes	33
		5 FU	
Esófago	2	MIT C	15
Derrame Peritoneal	9	Quimacrina	20
		Thio-Tepa	25
		5 FU	10
Cavidad oral	5	METOTX	22

BIBLIOGRAFIA

1. Progress in Antimicrobial and Anticancer Chemotherapy. Proceedings of the international Congress of Chemotherapy 1968.
2. LERNER H. J. et al. Hydroxyurea (NSC-32065) Intermittent Therapy in Malignant Disease. Cancer Chemotherapy. Vol. 53, No. 6, pág. 385, December 1969.
3. MOORE G. E. et al. Effects of Mitomycin C (NSC-26980) in 346 patients with advanced cancer C. Chemotherapy Vol. 52, N° 6, pág. 675. 1958.
4. TUCKER W. G. et al. Preliminary trials with combination therapy of cyclophosphamide (NSC-26271), Vincristine (NSC-67374), and 5 Fluorouracil (NSC-19893) C. Chemotherapy Vol. 52, N° 5, pág. 593, September 1968.
5. ANSFIELD, F. J. Clinical Study of Mitomycin C (NSC-26980) in colorectal cancer C. Chemotherapy Vol. 53, N° 5, pág. 287, October 1969.
6. REGELSON W. Chemotherapy of gastrointestinal cancer pág. 84 in. Cancer Chemotherapy Fifteenth Hahnemann Symposium Grune-Stratton. New York 1968.
7. MOERTEL C. G. Therapy of advanced gastrointestinal cancer with BCNU. Chir Pharmacol ther. 652-656. 1968.
8. LABELLE, J.; LUCAS R. J. Eisenstein MD. et al. Arch Surg 96 (4) 683-692, 1968. Hepatic artery catheterization for chemotherapy.
9. KENNEDY B. J. TNM Classification for stomach cancer. Cancer Vol. 26, N° 5, pág. 971. November 1970.
10. SULLIVAN, R. F. MILLER, E. ZUNEK, W. K., y RODRIGUEZ, F. R. Clinical effects of prolonged (continuous) infusion of streptonigrin (NSC-45383) in advanced Cancer. Cancer Chemotherapy Rep 33: 27, 1963.
11. SULLIVAN, R. D., OBERFIELD R. A. Protected ambulatory infusión cancer. Chemotherapy of the liver and biliary system a progress in liver diseases. Popper and Schaffer. E. Grune y Stratton New York, pág. 461, 1970.
12. SUCRE ALEMAN, A. Quimioterapia del Cáncer de las vías digestivas 1965 por publicarse.
13. BAQUERO GONZALEZ, R. MAZZIOTA MIRABAL, R. y NOVOA RAFALLI, J.: Consideraciones sobre el tratamiento del cáncer avanzado del tubo digestivo con el 5-Gluorouracilo. GEN.: 18: 267, 1964.
14. Nexamethylmelamine (NSC-13875) Chemotherapy fact sheet, february 1951. Public by National Cancer Institute U. S. A.