

The European contribution to “Sugarbaker’s protocol” for the treatment of colorectal peritoneal carcinomatosis

A. Gómez Portilla, I. Cendoya, I. Olabarria, C. Martínez de Lecea, C. Gómez Martínez de Lecea, A. Gil, E. Martín, J. Muriel, L. Magrach, E. Romero, A. Lirola, N. Guede, N. Moraza, E. Fernández, M. Kvatatze, M. Valdovinos¹, I. Larrabide¹, N. Ruiz de Alegria², J. L. Fernández², C. Castillo², O. Rua² and M. A. Ulibarrena²

Departments of Surgery, ¹Anesthetics, and ²Unit of Intensive Care. Peritoneal Carcinomatosis Programme. Hospital San José. Vitoria, Spain

ABSTRACT

Introduction: in 1981, Dr. PH Sugarbaker, challenging oncological orthodoxy, considered carcinomatosis to be a locoregional stage of the disease that was still susceptible to treatment with curative intent.

To this end he developed a new therapeutic alternative based on the combined treatment.

The macroscopic disease treated by maximum radical oncological cytoreductive surgery (through the peritonectomies described by him), followed by treatment of the residual microscopic disease with the direct intra-abdominal application of intraoperative chemotherapy with locoregional intensification, modulated by hyperthermia and early normothermic postoperative intra-abdominal chemotherapy.

Using this new therapeutic regimen, known as “Sugarbaker’s Protocol”, his group has reported 45% survival rates in carcinomatosis of colorectal origin at 5 years, and, in selected groups of patients, 50% survival rates at 5 years. The scientific community, however, has criticized these results considering that: it is a personal experience, with a not homogenous treatment protocol with developmental modifications over time, that it is a retrospective non-randomized study, and finally that the cytostatics used in his protocol are obsolete. Various European groups have replied to these main criticisms confirming the good results that this new therapeutic alternative offers for patients with carcinomatosis of colorectal origin. The purpose of this article is to present these contributions.

Material and methods: all the articles published in the English language by European groups in the world’s medical literature have been reviewed using the Pubmed-MEDLINE database to identify the relevant articles related to the treatment of carcinomatosis of colorectal origin using cytoreduction and intraperitoneal chemotherapy from January 1980 to January 2008.

Results: the European contribution during these 25 years in favour of the “Sugarbaker’s Protocol” has consisted fundamentally in: a) one multicenter retrospective study; b) two randomized prospective phase III studies; and c) the use of oxaliplatin and irinotecan as new cytostatic agents in the protocols for intraperitoneal chemotherapy.

At the same time, two new transcendental European contributions have been made in which the possibility has been considered of combined simultaneous treatment for patients with hepatic metastases and carcinomatosis, and the introduction, as a selection factor, of patients responsive to intravenous induction chemotherapy within the regimen of sandwich treatment (with systemic neoadjuvant and adjuvant chemotherapy) complementary to intraperitoneal chemotherapy.

Conclusions: the results obtained by European groups using “Sugarbaker’s protocol” and “Elias’ protocol” with oxaliplatin compel us to request that these treatments be considered by all professionals involved in the treatment of patients with colorectal carcinomatosis as the best treatment currently available for this condition. Furthermore a randomized, prospective, multicenter study should be carried out to clarify its value and the degree of scientific evidence. A validation of this treatment will change, in the future, the dogmatic consideration of carcinomatosis as an incurable disease stage.

Key words: Colorectal carcinomatosis. Cytoreductive surgery. Intraperitoneal chemotherapy. Hyperthermia.

Received: 12-09-08.

Accepted: 27-01-09.

Correspondence: A. Gómez Portilla. Director of the Peritoneal Carcinomatosis Programme. Hospital San José. C/ Beato Tomás de Zumárraga, 10. 01008 Vitoria, Spain. e-mail: agomezpor@teleline.es

Gómez Portilla A, Cendoya I, Olabarria I, Martínez de Lecea C, Gómez Martínez de Lecea C, Gil A, Martín E, Muriel J, Magrach L, Romero E, Lirola A, Guede N, Moraza N, Fernández E, Kvatatze M, Valdovinos M, Larrabide L, Ruiz de Alegria N, Fernández JL, Castillo C, Rua O, Ulibarrena MA. The european contribution to “Sugarbaker’s protocol” for the treatment of colorectal peritoneal carcinomatosis. *Rev Enferm Dig* 2009; 101: 97-106.

INTRODUCTION

Dr. P. H. Sugarbaker, challenging oncological orthodoxy in 1981, considered carcinomatosis to be a locoregional disease stage still susceptible to treatment with curative intent (1). To this end he developed a new therapeutic alternative based on the combined treatment. The macroscopic disease treated by maximum radical oncological cytoreductive surgery (CS) (by means of the peritonectomies described by him) (2-4). Followed by treating residual microscopic disease with a direct intraabdominal application of intraperitoneal chemotherapy (IC) with locoregional intraoperative intensification, using hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy (HIIC) and/or administered under normothermia by means of early intraabdominal postoperative chemotherapy (5) (EPIC). With this new therapeutic regimen, known as "Sugarbaker's protocol", his group has published therapy results in patients with carcinomatosis of colorectal origin with survival rates of 45% at 5 years (6), and, in selected groups, of 50% at 5 years (7). The morbidity and mortality associated with this combined treatment is high. Although there is great variation in reported morbidity and mortality rates, with indices of 0-43% for the former and 0-20% for the latter (8-13), those of Sugarbaker's group still remain the best results with a morbidity of 25% and a mortality of 1.5% in carcinomatosis of colorectal origin. More recently other groups have improved these results in carcinomatoses of other origins (14). A majority of patients will suffer from abdominal or systemic recurrence, and will finally die from disease progression, but some may be recovered after a second or further cytoreduction (15,16). Some fortunate patients may exceptionally remain free of disease and be completely cured. The scientific community has criticized these results on the grounds of this being a personal experience with changes over time in the treatment protocol. Also, it is not based on a randomized prospective study, and finally some consider that the cytostatics used in his protocol are obsolete. However various European groups have answered these objections confirming the good results that this new therapeutic alternative offers to patients with carcinomatosis of colorectal origin. The purpose of this article is to present these contributions.

MATERIAL AND METHODS

We reviewed all the articles published in the world's medical literature in English by European groups using the Pubmed-MEDLINE database to identify the relevant articles related to the treatment of carcinomatosis of colorectal origin using cytoreduction and intraperitoneal chemotherapy from January 1980 to January 2008; key words included: colorectal carcinomatosis, cytoreductive surgery, intraperitoneal chemotherapy, and hyperthermia.

RESULTS

During these 25 years, the European contribution against objections to "Sugarbaker's Protocol" has consisted fundamentally in a multicenter retrospective study of the application of CS + IC, two randomized prospective phase III studies, and the use of oxaliplatin and irinotecan as new cytostatic agents in the protocols for IC.

At the same time, two new transcendental European contributions have come about, in which the possibility has been considered of combined simultaneous treatment for patients with hepatic metastases and carcinomatosis, and the introduction, as a factor for the selection, of patients responsive to intravenous induction chemotherapy within the regimen of sandwich treatment (with systemic neoadjuvant and adjuvant chemotherapy) complementary to IC.

Multicenter international study of the application of CS for the treatment of colorectal carcinomatosis

In 2004 Glehen et al. (17) published the results of a multi-institutional, international, retrospective study of the experience worldwide with this new alternative treatment in patients suffering from colorectal carcinomatosis treated with IC, excluding those with carcinomatosis originating in the appendix. Five hundred and six patients treated in 28 institutions with CS and perioperative IC made up the group for study. With an average follow-up of 53 months, the average survival rate was 19.2 months, with a 72% survival rate at one year, of 39% at three years, and of 19% at five years. Thirty-eight patients had survived for 5 years after cytoreduction, in spite of having diffuse peritoneal carcinomatosis. Cytoreduction extent was the chief determinant factor for the prognosis, as shown in table I.

Table I. Survival according to cytoreduction extent. Multi-institutional International Study (17)

Grade cytoreduction	Patients (%)	Follow-up			Median survival
		1 year	3 years	5 years	
CCR-0	271 (53.5%)	87%	47%	31%	32.4 months
CCR-1	106 (20.9%)	79%	29%	15%	24 months
CCR-2	129 (25.4%)	38%	6%	0%	8.4 months
Global	506	72%	39%	19%	53 months

CCR-0: no visible residual disease; CCR-1 residual disease less than 2.5 mm; CCR-2 residual disease greater than 2.5 cm.

Randomized, prospective phase-III studies of the application of intraperitoneal chemotherapy in the treatment of colorectal carcinomatosis

The main objection raised to "Sugarbaker's protocol" has been that studies were always retrospective and non-randomized. Only two randomized, prospective studies

have been carried out and published so far on this subject (18,19). However, in spite of being ethically and scientifically correct, in the study carried out by the Institut Gustave Roussy, Paris (18), patients refused to be included in the random group for conventional treatment, which led to terminate the study when only 35 patients had been recruited. In spite of that, this study demonstrated the superiority of intraperitoneal chemotherapy over any other available treatment, with survival rates of 60% at 2 years, as well as the superiority of HIIC over EPIC. In the Netherlands Cancer Institute, a phase-III study was completed in patients with carcinomatosis of colorectal origin, which compared intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy. In this study (19), 105 patients were included; the control group received conventional treatment with systemic 5 FU /leucovorin; and the study group received CS, and intraoperative intraperitoneal treatment was administered with mitomycin C (MMC) modulated by hyperthermia and followed by systemic chemotherapy with 5-FU/ leucovorin. In the study group, the grade of oncological cytoreduction achieved was complete (R1), without residual macroscopic disease, in only 18 patients (38%). Residual disease was less than 2.5 mm (R2a) in 21 patients (43%), and in 9 patients (19%) an adequate cytoreduction was not achieved (more than 2.5 mm of macroscopic disease left). Average survival was more than a year in both groups. The average survival was almost twice in the group with cytoreduction plus intraperitoneal chemotherapy as compared with the group treated with systemic chemotherapy (22.4 months compared to 12.6 months). These partial results, in spite of having been achieved with very poor cytoreductions (only 38% of the cytoreductions were the equivalent of complete cytoreduction, CC0-CC1) and having received intraperitoneal chemotherapy exclusively intraoperatively for 60 minutes with MMC, showed such important benefits that it was mandatory to terminate the study, as it would not have been ethically correct to offer treatments other than this new intraperitoneal therapeutic alternative. The grade of cytoreduction obtained was the main prognostic factor in this study. The long-term follow-up of these patients (20) showed survival rates of 75% at one year, 28% at three years, and 19% at 5 years, respectively. Such percentages cannot be reached with any of the presently available treatments.

New cytostatic agents, oxaliplatin and irinotecan, in the CS protocols

The use of oxaliplatin and irinotecan as new cytostatic agents in CS protocols has been developed and introduced by Dr. Elias' group in the Gustave Roussy Hospital, Paris (21-29). In spite of being administered exclusively during HIIC for only 30 minutes, but modulated by hyperthermia at 43 °C, the effectiveness of these drugs was verified. In addition, in the studies with oxaliplatin,

cytoreduction grade was the principal prognostic factor. Thus, when complete cytoreduction was achieved, survival was 83% at one year, 74% at 2 years, and 65% at 3 years. The use of intraperitoneal irinotecan has been hampered by high hematological toxicity in up to 58% of patients, which still necessitates a cautious approach to the use of this cytostatic (25,26). The most recent results published with "Elias' Protocol" using oxaliplatin show that, in the best of situations, complete cytoreduction-CC0, survival reaches 54% of patients at 5 years (27,28). These results are consistent with those published by Sugarbaker. The main advantage of this treatment regimen, known as "Elias' Protocol", is that it enables similar results to be attained without EPIC, even reducing postoperative complications and peritoneal recurrences (18).

Combined simultaneous treatment of patients with hepatic metastases and carcinomatosis

The presence of hepatic metastases has until now put a limit to the treatment of patients with peritoneal dissemination as this is considered to be systemic disease spread via the portal circulation. However, Elias (30-33) has demonstrated that occasionally the simultaneous approach to peritoneal disease in the course of surgery for hepatic metastases proved to be a treatment that was tolerated and effective when a complete cytoreduction of the disease was achieved. Twelve of their initial patients were treated by hepatectomy together with complete cytoreduction of the accompanying peritoneal disease and early postoperative intraperitoneal chemotherapy. There was no mortality or systemic complications from chemotherapy in their series. After an average follow-up of 14.4 months, no recurrence of the peritoneal disease was detected in any patients, and seven of them are free of disease. His position as a hepatic surgeon has created a favorable situation for the combination of hepatectomy and cytoreductive surgery in the treatment of advanced disease in colorectal cancer, and this may currently become a logical and feasible treatment. Some promising survival results have been achieved, 41.5% at 3 years and 26.5% at 5 years in patients with an average of 3.4 hepatic metastases (range 1 to 15) and a peritoneal carcinomatosis index of 12.4 (range 2-25) (33). Other groups have achieved similar results, with survivals of 44% at 4 years in patients treated simultaneously for carcinomatosis and hepatic metastases (34). Thus, we can claim today that the present limit for the treatment of colorectal disease is when the disease is confined to the abdominal cavity (locoregional recurrence, peritoneal dissemination or hepatic metastases), and surgery ensures a radical curative oncological resection of the disease; however, it should always be accompanied by treatment of the residual microscopic disease by the simultaneous administration of perioperative intraperitoneal chemotherapy.

Selection of patients responsive to intravenous induction chemotherapy

The criteria for inclusion of candidate patients in this new treatment have classically been as follows: patients aged between 18 and 75 years; with a good general condition, an ECOG of 1 or 2; without limiting comorbidities, this being understood to mean correct cardiorespiratory, hepatic and renal functioning; with a definitive diagnosis of abdominal disease confirmed by histological studies; with no extra-abdominal disease; not having received radiotherapy or chemotherapy within 30 days before cytoreduction, and with a signed informed consent (35). The great demand for this type of treatment, together with institutional limitations for its application, made it advisable to administer intravenous chemotherapy up to the time of applying the combined treatment. Disease progression in this waiting interval is a sign of a poor prognosis. And as with the treatment of hepatic metastases, patients who react well to neoadjuvant induction chemotherapy with a total or partial response are those who achieve best results. Complete cytoreduction is achieved in 90% of them, compared to only 52% in the group of non-responsive patients (36). This could be established as a new criterion in addition to classic criteria for the selection of candidates to receive this new therapeutic alternative, i.e., that patients undergoing neoadjuvant systemic treatment show no disease progression while they are waiting for cytoreductive surgery.

DISCUSSION

There are few studies published on the natural history of carcinomatosis of colorectal origin. Average survival in patients suffering from colorectal carcinomatosis was 5.2 months in the multicenter EVOCAPE study by Sadeghi et al. (37), 6 months according to Chu et al. (38), and 9 months in the most important and recent series by Jayne et al. (39). Since the late fifties 5-FU has been practically the only effective chemotherapeutic option for patients with advanced colorectal cancer (40), and is still considered a basic drug. Although it only induces complete responses in 10% of patients, with an average survival between 9 and 12 months, and only 5% of the patients are alive 3 years later (41).

Five new drugs have changed the treatment horizon for advanced colorectal disease in the last decade: irinotecan, oxaliplatin, capecitabine, bevacizumab, and cetuximab. The combinations of 5-FU/LV with oxaliplatin or irinotecan (CPT-11) added to the target drugs are currently the most active treatments available in advanced colorectal cancer. However, average survival is up to 24 months (42-50). In spite of the advances in chemotherapeutic drugs, satisfactory treatments for peritoneal carcinomatosis are nowhere to be found. The main

reason for these pessimistic results may be that cytostatic drugs do not reach peritoneal metastases in sufficiently high concentrations (51). In contrast to these results, in the worldwide multicenter study with "Sugarbaker's protocol", average survivals of 32.4 months were achieved when complete cytoreductions were carried out (17).

In the Phase-III study of the Netherlands Institute of Cancer, in the group with complete macroscopic cytoreduction and intraperitoneal chemohyperthermia the average survival was 42.9 months (19). Finally, Dr. Sugarbaker's group have reported an average survival of up to 60 months in a selected group of patients in which complete control of the macroscopic disease was obtained, as 50% of their patients have survived more than 5 years (1,7), as shown in figure 1.

There is no doubt that without treatment no patient suffering from carcinomatosis of colorectal origin can be expected to be alive 5 years after diagnosis. The same can be affirmed on patients treated with conventional regimens by systemic chemotherapy protocols; regardless of drugs, regimens, and doses employed, patients living longer than 5 years are anecdotic. However, both with "Elias' protocol" and with "Sugarbaker's protocol" these authors (7,27,28,52-54) have achieved survivals at 5 years of 54 and 50% respectively in selected groups of patients (Fig. 2), results that are unimaginable and unattainable with orthodox conventional treatments.

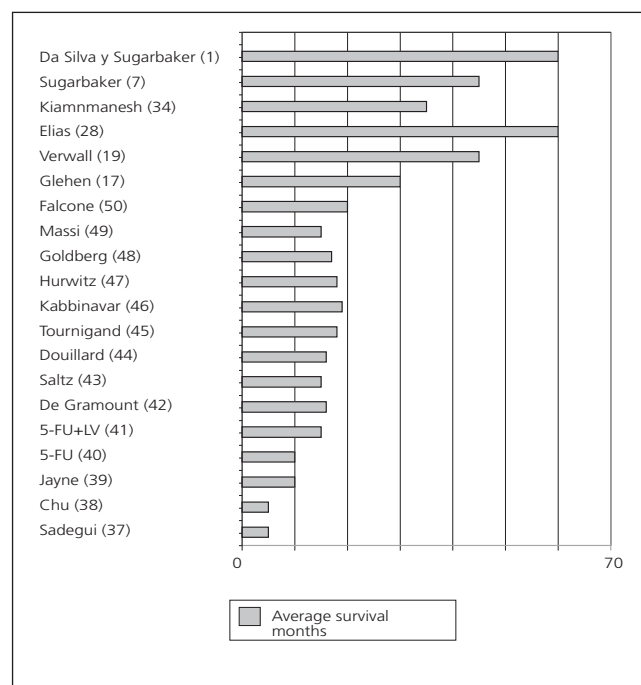


Fig. 1. Average survival in patients with colorectal carcinomatosis according to treatment received.

Mediana de supervivencia en pacientes con carcinomatosis colorrectal según el tratamiento recibido.

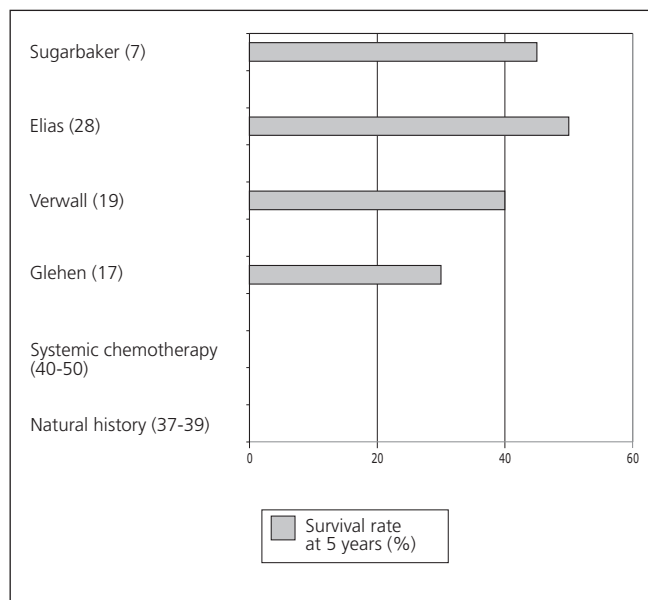


Fig. 2. Survival rates at 5 years in patients with colorectal carcinomatosis according to treatment received.

Porcentaje de pacientes con supervivencia a los 5 años en pacientes con carcinomatosis colorrectal según el tratamiento recibido.

CONCLUSIONS

The results obtained by European groups using Sugarbaker's protocol and Elias' protocol with oxaliplatin compel us to request that these treatments be considered by all professionals involved in the treatment of patients with colorectal carcinomatosis as the best treatment available at present for this condition. Furthermore, a randomized, prospective, multicenter study should be carried out to clarify its worth and the degree of scientific evidence. The validation of this treatment will allow, in the future, to change the dogma of considering carcinomatosis as an incurable stage of disease.

REFERENCES

- Gomez da Silva R, Cabanas J, Sugarbaker PH. Limited survival in the treatment of carcinomatosis from rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2005; 48: 2258-63.
- Sugarbaker PH. Peritonectomy procedures. *Ann Surg* 1995; 221: 29: 42-7.
- Sugarbaker PH. Peritonectomy procedures. *Surg Oncol Clin N Am* 2003; 12: 703-27.
- Sugarbaker PH. Peritonectomy procedures. *Cancer Treat Res* 2007; 134: 247-64.
- Sugarbaker PH. Intraperitoneal chemotherapy and cytoreductive surgery for the prevention and treatment of peritoneal carcinomatosis and sarcomatosis. *Semin Surg Oncol* 1998; 14: 254-61.
- Pestieau SR, Sugarbaker PH. Treatment of primary colon cancer with peritoneal carcinomatosis comparison of concomitant vs. delayed management. *Dis Colon Rectum* 2000; 43: 1341-8.
- Sugarbaker PH. Peritoneal surface oncology: review of a personal experience with colorectal and appendiceal malignancy. *Tech Colo-proctol* 2005; 9: 95-103.
- Esquivel J, Vidal-Jove J, Steves MA, Sugarbaker PH. Morbidity and mortality of cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy. *Surgery* 1993; 113: 631-6.
- Jacquet P, Stephens AD, Averbach AM, Chang D, Ettinghausen SE, Dalton RR, et al. Analysis of morbidity and mortality in 60 patients with peritoneal carcinomatosis treated by cytoreductive surgery and heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy. *Cancer* 1996; 77: 2622-9.
- Stephens AD, Alderman R, Chang D, Edwards GD, Esquivel J, Sebbag G, et al. Morbidity and mortality analysis of 200 treatments with cytoreductive surgery and hyperthermic heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy using the coliseum technique. *Ann Surg Oncol* 1999; 6: 790-6.
- Shen P, Levine EA, Hall J, Case D, Russell G, Fleming R, et al. Factors predicting survival after intraperitoneal hyperthermic chemotherapy with mitomycin C after cytoreductive surgery for patients with peritoneal carcinomatosis. *Arch Surg* 2003; 138: 26-33.
- De Bree E, Witkamp A, Zoetmulder FAN. Intraperitoneal chemotherapy for colorectal cancer. *J Surg Oncol* 2002; 79: 46-61.
- Loggie BW, Fleming RA. Complications of heated intraperitoneal chemotherapy and strategies for prevention. *Cancer Treat Res* 1996; 82: 221-33.
- Kusumura S, Younan R, Baratti D, Costanzo P, Favaro M, Gavazzi C, et al. Cytoreductive surgery followed by intraoperative hyperthermic perfusion. Analysis of morbidity and mortality in 209 peritoneal surface malignancies treated with closed abdomen technique. *Cancer* 2006; 106: 1144-53.
- Gómez Portilla A, Sugarbaker PH, Chang D. Second-look surgery after cytoreduction and intraperitoneal carcinomatosis from colorectal cancer: Analysis of prognostic features. *World J Surg* 1999; 23: 23-9.
- Verwaal VJ, Boot H, Aleman BM, van Tinteren H, Zoetmulder FA. Recurrences after peritoneal carcinomatosis of colorectal origin treated by cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: Location, treatment, and outcome. *Ann Surg Oncol* 2004; 11: 375-9.
- Glehen O, Kwiatkowski F, Sugarbaker PH, Elias D, Levine EA, De Simone M, et al. Cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for the management of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: a multi-institutional study. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3284-92.
- Elias D, Delperro JR, Sideris L, Benhamou E, Pocard M, Baton O, et al. Treatment of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: impact of complete cytoreductive surgery and difficulties in conducting randomized trials. *Ann Surg Oncol* 2004; 11: 518-21.
- Verwaal VJ, Van Ruth S, De Bree E, Van Sloothen GW, Van Tinteren H, Boot H, et al. Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3737-43.
- Verwaal VJ, Van Ruth S, Witkamp A, Boot H, Van Sloothen GW, Zoetmulder FAN. Long term survival of peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Ann Surg Oncol* 2005; 12: 65-71.
- Elias D, Bonnay M, Puizillou JM, Antoun S, Dermirdjian S, El Otomany A, et al. Heated intra-operative intraperitoneal oxaliplatin after complete resection of peritoneal carcinomatosis: pharmacokinetics and tissue distribution. *Ann Surg Oncol* 2002; 13: 267-72.
- Elias D, El Otomany A, Bonnay M, Paci A, Duvreux M, Antoun S, et al. Human pharmacokinetic study of heated intraperitoneal oxaliplatin in increasingly hypotonic solutions after complete resection of peritoneal carcinomatosis. *Oncology* 2002; 63: 346-52.
- Elias D, Sideris L. Pharmacokinetics of heated intraoperative intraperitoneal oxaliplatin after complete resection of peritoneal carcinomatosis. *Surg Oncol Clin N Am* 2003; 12: 755-69.
- Elias D, Pocard M, Sideris L, Ede C, Duvreux M, Boige V, et al. Preliminary results of intraperitoneal chemohyperthermia with oxaliplatin in peritoneal Carcinomatosis of colorectal origin. *Br J Surg* 2004; 91: 455-6.
- Elias D, Matsuhisa T, Sideris L, Liberale G, Drouard-Troalen L, Raynard B, et al. Heated intra-operative intraperitoneal oxaliplatin plus irinotecan after complete resection of peritoneal carcinomatosis: Pharmacokinetics, tissue distribution and tolerance. *Ann Oncol* 2004; 15: 1558-65.

26. Elias D, Raynard B, Bonnay M, Pocard M. Heated intra-operative intraperitoneal oxaliplatin alone and in combination with intraperitoneal irinotecan: pharmacologic studies. *EJSO* 2006; 32: 607-13.
27. Elias D, Raynard B, Farkhondeh F, Goéré D, Rouquie D, Ciuchendea R, et al. Peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. Long-term results of intraperitoneal chemohyperthermia with oxaliplatin following complete cytoreductive surgery. *Gastroenterol Clin Biol* 2006; 30: 1200-4.
28. Elias D, Benizri E, DiPietrantonio D, Menegon P, Malka D, Raynard B. Comparison of two kinds of intraperitoneal chemotherapy following complete cytoreductive surgery of colorectal peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 509-14.
29. Elias D, Pocard M, Goere D. HIPEC with oxaliplatin in the treatment of peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Cancer Treat & Research* 2007; 134: 303-18.
30. Elias D, Dube P, Bonvalot S, Meshaka P, Manai M, Cavalcanti A et al. Treatment of liver metastases with moderate peritoneal carcinomatosis by hepatectomy and cytoreductive surgery followed by immediate post-operative intraperitoneal chemotherapy: feasibility and preliminary results. *Hepato-Gastroenterol* 1999; 46: 360-3.
31. Elias D, Goharin A, El Otamany A, Bonvalot S, Meshaka P, et al. Treatment of liver metastases associated with moderate peritoneal carcinomatosis by hepatectomy and cytoreductive surgery followed by immediate intraperitoneal chemotherapy: Results in 22 cases. *J Surg Invest* 2001; 3: 31-6.
32. Elias D, Sideris L, Pocard M, Ouellet JF, Boige V, Lasser Ph, et al. Results in R0 resection for colorectal liver metastases associated with extrahepatic disease. *Ann Surg Oncol* 2004; 11: 274-80.
33. Elias D, Benizri E, Pocard M, Ducreux M, Boige V, Lasser P. Treatment of synchronous peritoneal carcinomatosis and liver metastases from colorectal cancer. *EJSO* 2006; 32: 632-6.
34. Kiammanesh R, Scaringi S, Sabater JM, Caste B, Pons-Kerjean N, et al. Iterative cytoreductive surgery associated with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for treatment of peritoneal carcinomatosis of colorectal origin with or without liver metastases. *Ann Surg* 2007; 245: 597-605.
35. Gómez Portilla A. Carcinomatosis peritoneal. Diez años aplicando la nueva triple terapia combinada. Experiencia personal. *Cir Esp* 2007; 82: 346-51.
36. Elias D, Benizri E, Vernerey D, Eldweny H, Dipietrantonio D, Pocard M. Preoperative criteria of incomplete resectability of peritoneal carcinomatosis from non-appendiceal colorectal carcinoma. *Gastroenterol Clin Biol* 2005; 29: 1010-3.
37. Sadeghi B, Arvieux C, Glehen O, Beaujard AC, Rivipoire M, Baulieux J, et al. Peritoneal carcinomatosis from non-gynecological malignancies: results of the EVOCAPE 1 multicentric prospective study. *Cancer* 2000; 88: 358-63.
38. Chu DZJ, Lang NP, Thompson C, Osteen PK, Westbrook KC. Peritoneal carcinomatosis in nongynecological malignancy: a prospective study of prognostic factors. *Cancer* 1989; 63: 364-7.
39. Jayne DG, Fook S, Loi C, Seow-Choen F. Peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *Br J Surg* 2002; 89: 1545-50.
40. Massacesi C, Pistilli B, Valeri M, Lippe P, Rocchi MBL, Cellerino R, et al. Predictors of short-term survival and progression to chemotherapy in patients with advanced colorectal cancer treated with 5-fluorouracil based regimens. *Am J Clin Oncol* 2002; 25: 140-8.
41. Anonymous: Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer: evidence in terms of response rate. Advanced colorectal cancer meta-analysis project. *J Clin Oncol* 1992; 10: 896-903.
42. De Gramont A, Figuer A, Seymour M, Homerin M, Hmissi A, Cassidy J, et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2938-47.
43. Saltz LB, Cox JV, Blanke C, Rosen LS, Fehrenbacher L, Moore MJ, et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343: 905-14.
44. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, Navarro M, Karasek P, Jandik P, et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer. A multicenter randomised trial. *Lancet* 2000; 355: 1041-7.
45. Tournigand C, André T, Achille E, Lledo G, Flesh M, Mery-Mignard D, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 2004; 22: 229-37.
46. Kabbinnavar FF, Schulz J, McCleod M, Patel T, Hamm JT, Hecht JR, et al. Addition of bevacizumab to bolus fluorouracil and leucovorin in first-line metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase II trial. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3697-705.
47. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2335-42.
48. Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RE, Fuchs ChS, Ramanatham RK, Williamson SK, et al. A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 23-30.
49. Masi G, Marcucci L, Loupakis F, Cerri E, Barbara C, Bursi S, et al. First-line 5-fluorouracil/folinic acid, oxaliplatin and irinotecan (FOLFOXIRI) does not impair the feasibility and the activity of second line treatments in metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2006; 17: 1249-54.
50. Falcone A, Ricci S, Brunetti I, Pfanner E, Allegrini G, Barbara C, et al. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1670-6.
51. Yonemura Y, Fujimura T, Fushida S, Takegawa S, Kamata T, Katayama K, et al. Hyperthermo-chemotherapy combined with cytoreductive surgery for the treatment of gastric cancer with peritoneal dissemination. *World J Surg* 1991; 15: 530-6.
52. Sugarbaker PH. Colorectal carcinomatosis: a new oncologic frontier. *Current Opinion in Oncology* 2005; 17: 397-9.
53. Sugarbaker PH. A curative approach to peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *Seminars in Oncology* 2005; 32: S68-73.
54. Da Silva RG, Sugarbaker PH. Analysis of prognostic factors in seventy patients having complete cytoreduction plus perioperative intraperitoneal chemotherapy for carcinomatosis from colorectal cancer. *J Am Coll Surg* 2006; 203 (6): 878-86.

Aportación europea al “protocolo de Sugarbaker” en el tratamiento de la carcinomatosis peritoneal colorrectal

A. Gómez Portilla, I. Cendoya, I. Olabarria, C. Martínez de Lecea, C. Gómez Martínez de Lecea, A. Gil, E. Martín, J. Muriel, L. Magrach, E. Romero, A. Lirola, N. Guede, N. Moraza, E. Fernández, M. Kvadatzte, M. Valdovinos¹, I. Larrabide¹, N. Ruiz de Alegría², J. L. Fernández², C. Castillo², O. Rua² y M. A. Ulibarrena²

Servicios de Cirugía, ¹Anestesiología y ²Cuidados Intensivos. Programa de Carcinomatosis Peritoneal. Hospital San José. Vitoria

RESUMEN

Introducción: el Dr. P. H. Sugarbaker en 1981, desafiando la ortodoxia oncológica, consideró la carcinomatosis como un estadio locorregional de la enfermedad susceptible todavía de tratamiento con intención curativa.

Para ello desarrolló una nueva alternativa terapéutica basada en el tratamiento combinado. La enfermedad macroscópica mediante la máxima cirugía citorreductora radical oncológica (merced a las peritonectomías por él descritas), seguido del tratamiento de la enfermedad microscópica residual con la aplicación directa intraabdominal, de quimioterapia de intensificación locorregional, intraoperatoria modulada por hipertermia y de quimioterapia intraabdominal normotérmica postoperatoria precoz. Con este nuevo esquema terapéutico, conocido como “Protocolo de Sugarbaker”, su grupo ha publicado supervivencias en carcinomatosis de origen colorrectal de 45% a 5 años y en grupos selectos de pacientes supervivencia de 50% a 5 años. La comunidad científica, sin embargo, ha criticado estos resultados al considerar que: se trata de una experiencia personal, con un protocolo de tratamiento no homogéneo con modificaciones evolutivas en el tiempo, tratarse de un estudio retrospectivo no randomizado, y finalmente considerar que los citostáticos empleados en su protocolo son obsoletos. Diversos grupos europeos han dado respuesta a las principales objeciones, confirmando los buenos resultados que esta nueva alternativa terapéutica ofrece en pacientes con carcinomatosis de origen colorrectal. El objetivo de este trabajo es presentar estas aportaciones.

Material y métodos: se han revisado todos los artículos publicados en lengua inglesa por grupos europeos en la literatura médica mundial usando la base de datos Pubmed-MEDLINE para identificar los artículos relevantes relacionados con el tratamiento de la carcinomatosis de origen colorrectal mediante citorreducción y quimioterapia intraperitoneal desde enero de 1980 a enero de 2008.

Resultados: durante estos 25 años, la aportación europea como respuesta a las objeciones al “Protocolo de Sugarbaker” ha consistido fundamentalmente en: a) un estudio multicéntrico retrospectivo; b) dos estudios randomizados prospectivos fase III; y c) en la utilización del oxaliplatino e irinotecán como nuevos agentes citostáticos en los protocolos de quimioterapia intraperitoneal. Paralelamente se han producido dos nuevas aportaciones europeas trascendentales al considerar la posibilidad del tratamiento conjunto simultáneo en pacientes con metástasis hepáticas y carcinomatosis, y al introducir como factor de selección a los pacientes respondedores a quimioterapia intravenosa de inducción, dentro del esquema del tratamiento sándwich (con quimioterapia sistémica neoadyuvante y adyuvante) complementaria a la quimioterapia intraperitoneal.

Conclusiones: los resultados obtenidos por los grupos europeos utilizando el “protocolo de Sugarbaker” y el “protocolo de Elias” con oxaliplatino, nos obligan a solicitar que estos tratamientos sean considerados por todos los profesionales, involucrados en el tratamiento de pacientes con carcinomatosis colorrectal, como el mejor tratamiento disponible en la actualidad para esta patología, y permita la realización de un estudio randomizado prospectivo multicéntrico que esclarezca su valía y grado de evidencia científica. La validación de este tratamiento, permitirá en el futuro cambiar el dogma de considerar a la carcinomatosis como un estadio incurable de la enfermedad.

Palabras clave: Carcinomatosis colorrectal. Cirugía citorreductora. Quimioterapia intraperitoneal. Hipertermia.

INTRODUCCIÓN

El Dr. P. H. Sugarbaker desafiando la ortodoxia oncológica consideró, en 1981, la carcinomatosis como un estadio locorregional de la enfermedad susceptible todavía de tratamiento con intención curativa (1). Para ello desarrolló una nueva alternativa terapéutica basada en el tratamiento combinado. La enfermedad macroscópica mediante máxima cirugía citorreductora (CC) radical oncológica (merced a las peritonectomías por él descritas (2-4), seguido del tratamiento de la enfermedad microscópica residual con la aplicación directa intraabdominal, de quimioterapia intraperitoneal (QI) de intensificación locorregional, modulada por hipertermia mediante la quimioterapia intraperitoneal intraoperatoria hipertérmica (QIIH) y/o administrada en normotermia mediante la quimioterapia intraabdominal postoperatoria precoz (QIPP) (5). Con este nuevo esquema terapéutico, conocido como “Protocolo de Sugarbaker”, su grupo ha publicado resultados en el tratamiento de pacientes con carcinomatosis de origen colorrectal con supervivencias de 45% a 5 años (6), y en grupos seleccionados de pacientes supervivencia de 50% a 5 años (7). La morbimortalidad asociada con este tratamiento combinado es alta. Si bien hay una gran variabilidad en la morbilidad y la mortalidad publicadas, con índices del 0-43% y el 0-20%, respectivamente

(8-13), los mejores resultados siguen siendo los del grupo de Sugarbaker con una morbilidad del 25% y una mortalidad del 1,5% en carcinomatosis de origen colorrectal, y más recientemente, otros grupos han mejorado sus resultados en carcinomatosis de otros orígenes (14). La mayoría de los pacientes sufrirán una recurrencia abdominal y/o sistémica y finalmente morirán por progresión de la enfermedad, pero en algunas ocasiones podrá incluso rescatarse nuevamente mediante un segunda o sucesiva citorreducción (15,16), y algunos afortunados excepcionalmente quedarán libres de enfermedad alcanzando la curación.

La comunidad científica ha criticado estos resultados al considerar que se trata de una experiencia personal, con cambios evolutivos en el tiempo del protocolo de tratamiento, no ser un estudio randomizado prospectivo, y finalmente considerar que los citostáticos empleados en su protocolo son obsoletos. Sin embargo diversos grupos europeos han dado respuesta a estas objeciones, confirmando los buenos resultados que esta nueva alternativa terapéutica ofrece a los pacientes con carcinomatosis de origen colorrectal. El objetivo de este trabajo es presentar estas aportaciones.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se han revisado todos los artículos publicados en lengua inglesa, por autores de grupos europeos en la literatura médica mundial usando la base de datos PubMed-MEDLINE para identificar los artículos relevantes relacionados con el tratamiento de la carcinomatosis de origen colorrectal mediante citorreducción y quimioterapia intraperitoneal desde enero de 1980 a enero de 2008, utilizando como palabras clave: carcinomatosis colorrectal, cirugía citoreductora, quimioterapia intraperitoneal e hipertermia.

RESULTADOS

Durante estos años, la aportación europea como respuesta a las objeciones al "Protocolo de Sugarbaker" ha consistido fundamentalmente en un estudio multicéntrico retrospectivo de aplicación de CC + QI, dos estudios randomizados prospectivos fase III, y en la aplicación del oxaliplatino e irinotecán como nuevos agentes citostáticos en los protocolos de QI. Paralelamente se han producido dos aportaciones europeas trascendentales al considerar la posibilidad del tratamiento conjunto simultáneo de pacientes con metástasis hepáticas y carcinomatosis, y al introducir como factor de selección a los pacientes respondedores a quimioterapia intravenosa de inducción, dentro del esquema del tratamiento sándwich (con quimioterapia sistémica neoadyuvante y postoperatoria adyuvante) complementaria a la QI.

Estudio multicéntrico internacional de la aplicación de la QI como tratamiento de carcinomatosis colorrectal

Glehen y cols. (17) publicaron en 2004 los resultados del estudio multicéntrico internacional retrospectivo con la experiencia mundial sobre esta nueva alternativa de tratamiento en pacientes afectos de carcinomatosis colorrectal, excluidas las carcinomatosis de origen apendicular, tratados con QI. Quinientos seis pacientes procedentes de 28 instituciones tratados con CC y QI perioperatoria constituyeron el objeto del estudio. Con un seguimiento medio de 53 meses, la supervivencia media fue de 19,2 meses, con supervivencias al año, tres y cinco años de 72, 39 y 19%, respectivamente, habiendo superado 38 pacientes los 5 años desde su citorreducción, a pesar de tratarse de carcinomatosis difusas peritoneales. El grado de citorreducción conseguido fue el principal factor determinante pronóstico, tal y como se muestra en la tabla I.

Estos resultados esperanzadores tuvieron un coste de morbilidad de 22,9% y mortalidad de 4%.

Tabla I. Supervivencia según grado de citorreducción. Estudio Multicéntrico Internacional (17)

Grado citorreducción	Pacientes (%)	Supervivencia			Supervivencia mediana
		1 año	3 años	5 años	
CCR-0	271 (53,5%)	87%	47%	31%	32,4 meses
CCR-1	106 (20,9%)	79%	29%	15%	24 meses
CCR-2	129 (25,4%)	38%	6%	0%	8,4 meses
Global	506	72%	39%	19%	53 meses

CCR-0: no enfermedad residual visible; CCR-1: enfermedad residual menor de 2,5 mm; CCR-2: enfermedad residual mayor de 2,5 cm.

Estudios randomizados prospectivos fase III con la aplicación de la quimioterapia intraperitoneal como tratamiento de carcinomatosis colorrectal

La principal objeción que se ha planteado al "Protocolo de Sugarbaker", ha sido que se trataba siempre de estudios retrospectivos no aleatorizados. Sólo dos son los estudios prospectivos randomizados que se han realizado y publicado hasta la actualidad sobre el tema (18,19), pero a pesar de tratarse de estudios ética y científicamente correctos, en el estudio del Instituto Gustave Roussy de París (18), los pacientes se negaban a ser incluidos en el grupo de tratamiento convencional por el azar, lo que llevó a abandonar el estudio cuando tan sólo se había conseguido reclutar 35 pacientes. A pesar de ello este estudio sirvió para poner de manifiesto la superioridad del tratamiento con quimioterapia intraperitoneal frente a cualquier tratamiento hasta ahora conocido, con supervivencias de 60% de los pacientes a los 2 años y la superioridad de la QIIIH respecto a la QIIP. En el Instituto Nacional del Cáncer de Holanda, sí que se pudo realizar y

finalizar un estudio fase III en pacientes con carcinomatosis de origen colorrectal comparando la aplicación de quimioterapia intraperitoneal *versus* la quimioterapia sistémica. En este estudio (19), 105 pacientes entraron a formar parte, comparando en el grupo control el tratamiento convencional con 5-FU/leucovorín vía sistémica, frente al grupo de estudio en el que además de una CC se aplicaba tratamiento intraoperatorio intraperitoneal con MMC modulada por hipertermia seguido de quimioterapia sistémica con 5-FU/leucovorín. En el grupo de estudio el grado de citorreducción oncológica obtenido fue completa (R1), sin enfermedad macroscópica residual, en tan sólo 18 pacientes (38%). La enfermedad residual fue < 2,5 mm (R2a) en 21 de los pacientes (43%), y no se consiguió una citorreducción adecuada, dejando enfermedad macroscópica > 2,5 mm en 9 pacientes (19%). La mediana de supervivencia de ambos grupos ha sido superior al año. La mediana de supervivencia en el grupo de citorreducción + quimioterapia intraperitoneal fue casi el doble de la obtenida en el grupo de tratamiento con quimioterapia sistémica (22,4 frente a 12,6 meses). Estos resultados parciales, a pesar de haberse conseguido con citorreducciones muy pobres (solamente 38% de las citorreducciones equivalían a una citorreducción completa tipo CC0-CC1) y de aplicarse la quimioterapia intraperitoneal exclusivamente intraoperatoriamente, durante 60 minutos con MMC, han presentado unos beneficios tan importantes en este grupo de pacientes que ha obligado a cerrar el estudio por no ser éticamente correcto mantener tratamientos diferentes a esta nueva alternativa terapéutica intraperitoneal. El grado de citorreducción obtenido también ha sido el principal factor pronóstico de este estudio. El seguimiento a largo plazo de estos pacientes (20) ha permitido comprobar cómo se han conseguido supervivencias al año, tres y cinco años de 75, 28 y 19% respectivamente, porcentajes inalcanzables con ninguno de los tratamientos conocidos en la actualidad.

Nuevos agentes citostáticos, oxaliplatino e irinotecán, en los protocolos de QI

La utilización del oxaliplatino e irinotecán como nuevos agentes citostáticos en los protocolos de QI, han sido desarrollados e introducidos por el grupo del Dr. Elias del Hospital Gustave Roussy de París (21-29). La eficacia de estas drogas fue constatada mediante su aplicación, a pesar de administrarse exclusivamente durante la QIH, durante sólo 30 minutos, si bien moduladas por hipertermia a temperaturas de 43 °C. También en los estudios con oxaliplatino el grado de citorreducción obtenido ha sido el principal factor pronóstico, y cuando se consiguió una citorreducción completa la supervivencia obtenida ha sido de 83, 74 y 65% a 1 año, 2 y 3 años, respectivamente. La utilización del irinotecán intraperitoneal, se ha visto gravada con una elevada toxicidad hematológica hasta en el 58% de los pacientes, lo que obliga a considerar la

utilización de este citostático todavía con prudencia (25,26.). Los resultados más recientes publicados con el "Protocolo de Elias" con oxaliplatino, aportan en la mejor de las situaciones, citorreducción completa CC0, supervivencias de 54% de los pacientes a 5 años (27,28). Estos resultados son superponibles a los publicados por Sugarbaker. La principal ventaja de este esquema de tratamiento conocido como "Protocolo de Elias" es que permite alcanzar resultados similares obviando la QIIP, disminuyendo incluso las complicaciones postoperatorias y las recurrencias peritoneales (18).

Tratamiento conjunto simultáneo de pacientes con metástasis hepáticas y carcinomatosis

La presencia de metástasis hepáticas ha supuesto hasta ahora un límite en el tratamiento de enfermos con diseminación peritoneal al considerarla como enfermedad sistémica diseminada vía hematogena portal. Sin embargo Elias (30-33), ha demostrado que en ocasiones el abordaje simultáneo de la enfermedad peritoneal en el transcurso de cirugías de metástasis hepática ha sido un tratamiento tolerado por sus pacientes y eficiente cuando consigue una citorreducción completa de la enfermedad. Doce de sus pacientes iniciales fueron tratados mediante hepatectomía junto con citorreducción completa de la enfermedad peritoneal acompañante y quimioterapia postoperatoria precoz intraperitoneal. No hubo mortalidad en su serie ni complicaciones sistémicas por la quimioterapia. Después de un seguimiento medio de 14,4 meses no se ha puesto de manifiesto recurrencia de la enfermedad peritoneal en ninguno de los pacientes y 7 de ellos están libres de enfermedad. Su condición de cirujano hepático ha propiciado que la combinación de hepatectomía y cirugía citorreductora en el tratamiento de la enfermedad avanzada del cáncer colorrectal pueda ser en el momento actual un tratamiento lógico y realizable. Se han conseguido unos prometedores resultados de supervivencia de 41,5% a los 3 años y de 26,5% a los 5 años en pacientes con una media de 3,4 metástasis hepáticas (rango 1 a 15) y con un índice de carcinomatosis peritoneal de 12,4 (rango 2-25) (33). Otros grupos han conseguido resultados similares, con supervivencias de 44% a 4 años en pacientes tratados simultáneamente de carcinomatosis y metástasis hepáticas (34), por lo que hoy podemos aseverar que el límite actual del tratamiento de la enfermedad colorrectal es aquel en que estando la enfermedad confinada a la cavidad abdominal (recurrencia locoregional, diseminación peritoneal o metástasis hepáticas), la cirugía asegure una resección curativa radical oncológica de la enfermedad, pero siempre acompañada del tratamiento de la enfermedad microscópica residual mediante la administración simultánea de quimioterapia intraperitoneal perioperatoria.

Selección de pacientes respondedores a quimioterapia intravenosa de inducción

Clásicamente los criterios de inclusión de pacientes candidatos a este nuevo tratamiento han sido: pacientes con edad entre 18 y 75 años; con buen estado general, ECOG 1 ó 2; sin comorbilidades limitantes, entendiéndose por ello una correcta función cardiorrespiratoria, hepática y renal; con diagnóstico de certeza de la enfermedad abdominal confirmado por estudio histológico; sin enfermedad extraabdominal; que no hubieran recibido radioterapia o quimioterapia los 30 días anteriores a la citorreducción, y con consentimiento informado firmado (35). La importante demanda de este tipo de tratamiento unido a las limitaciones institucionales para su aplicación, aconsejó administrar quimioterapia intravenosa hasta el momento de la aplicación del tratamiento combinado. La progresión de la enfermedad en este intervalo de espera es un signo de mal pronóstico. Y al igual que en el tratamiento de las metástasis hepáticas, son los pacientes buenos respondedores a la quimioterapia neoadyuvante de inducción, con respuesta total o parcial, los que mejores resultados ofrecen. Se consiguieron unas citorreducciones completas en el 90% de ellos, frente a tan sólo el 52% en el grupo de pacientes no respondedores (36); pudiendo establecerse como un nuevo criterio de selección de candidatos a recibir esta alternativa terapéutica a los criterios clásicos establecidos, el que los pacientes sometidos a tratamiento sistémico neoadyuvante, demuestren una no progresión de la enfermedad durante el intervalo de espera al tratamiento citorreductor.

DISCUSIÓN

Pocos son los estudios publicados sobre la historia natural de la carcinomatosis de origen colorrectal. La mediana de supervivencia observada en pacientes afectados de carcinomatosis colorrectal fue de 5,2 meses en el estudio multicéntrico EVOCAPE de Sadeghi y cols. (37), de 6 meses para Chu y cols. (38), y de 9 meses en la serie más importante y reciente de Jayne y cols. (39). Desde finales de los años 50 el 5-FU ha sido prácticamente la única opción quimioterápica eficaz en pacientes con cáncer avanzado de colon y recto (40), y todavía se considera la droga fundamental. Aunque en la práctica sólo produce respuestas completas en el 10% de los pacientes, con una media de supervivencia entre 9 y 12 meses y solamente 5% de los pacientes están vivos a los 3 años (41). Cinco nuevas drogas han cambiado el horizonte del tratamiento de la enfermedad colorrectal avanzada en la última década: irinotecán, oxaliplatino, capecitabina, bevacizumab y cetuximab. Las combinaciones de 5-FU/LV con oxalipla-

tino o irinotecán (CPT-11) sumados a los fármacos diana, son en la actualidad los tratamientos disponibles más activos en el cáncer avanzado colorrectal. Sin embargo las medianas de supervivencia obtenidas no superan los 24 meses (42-50).

A pesar de los avances en las drogas quimioterápicas, no se dispone de tratamientos satisfactorios para la carcinomatosis peritoneal. La principal razón de estos resultados pesimistas puede ser que las drogas citostáticas administradas no actúan en las metástasis peritoneales en concentraciones suficientemente altas (51). Frente a estos resultados, en el estudio multicéntrico mundial con el "Protocolo de Sugarbaker" se obtuvieron una mediana de supervivencia de 32,4 meses cuando se alcanzaron citorreducciones completas (17). En el estudio fase III del Instituto del Cáncer de Holanda, en el grupo con citorreducción macroscópica completa y quimiohipertermia intraperitoneal, la mediana de supervivencia fue de 42,9 meses (19). Finalmente el grupo del Dr. Sugarbaker ha publicado en este grupo selecto de pacientes, en los que consigue el control completo de la enfermedad macroscópica, una mediana de supervivencia de hasta 60 meses, pues 50% de sus pacientes superan los 5 años (1,7), tal y como refleja la figura 1. Lo que no hay duda es que sin tratamiento no se puede esperar que ningún paciente afecto de carcinomatosis de origen colorrectal alcance los 5 años desde el diagnóstico. Puede afirmarse lo mismo de pacientes tratados con esquemas convencionales mediante protocolos de quimioterapia sistémica, independientemente de las drogas, los esquemas, y las dosis que se empleen, siendo anecdóticos los pacientes que superan los 5 años. Sin embargo tanto con el "Protocolo de Elias" como con el "Protocolo de Sugarbaker" estos autores (7,27,28,52-54), han conseguido supervivencias a 5 años del 54 y 50% en grupos seleccionados de pacientes (Fig. 2), resultados inimaginables e inalcanzables con los tratamientos ortodoxos convencionales.

CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos por los grupos europeos utilizando el "Protocolo de Sugarbaker" y el "Protocolo de Elias" con oxaliplatino, nos obligan a solicitar que estos tratamientos sean considerados por todos los profesionales, involucrados en el tratamiento de pacientes con carcinomatosis colorrectal, como el mejor tratamiento disponible en la actualidad para esta patología. Permita la realización de un estudio randomizado prospectivo multicéntrico que esclarezca su valía y grado de evidencia científica. La validación de este tratamiento permitirá en el futuro cambiar el dogma de considerar a la carcinomatosis como un estadio incurable de la enfermedad.