

## 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. Valdovinos<sup>1</sup>, I. Larrabide<sup>1</sup>, N. Ruiz de Alegría<sup>2</sup>, J. L. Fernández<sup>2</sup>, C. Castillo<sup>2</sup>, O. Rua<sup>2</sup> y M. A. Ulibarrena<sup>2</sup>

*Servicios de Cirugía, <sup>1</sup>Anestesiología y <sup>2</sup>Cuidados 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 QI, 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 QI, 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 local/regional, 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, entendiendo 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.