



Análisis inmunológico de los resultados del empleo de la cirugía mínimamente invasiva en el cáncer de colon

José Alfredo dos Reis
Neto,* José Alfredo dos
Reis Junior**

* Profesor Titular de Cirugía, Presidente da Associação Latino Americana de Coloproctologia (2001-2003), Presidente da Sociedade Brasileira de Coloproctologia (1982-1983), Secretário do Conselho Mundial de Coloproctologia (1988-2002).

** Mestre em Cirurgia UPESP, Titular da Sociedade Brasileira de Coloproctologia.

Dirección para correspondencia:

José Alfredo dos Reis Neto
E-mail: reisneto@lexxa.com.br
E-mail: reisjr@terra.com.br

Resumen

Objetivo: ¿Es la laparoscopia mejor que la laparotomía o cirugía abierta? en cáncer de colon y su relación a la respuesta inmunológica. Los autores lo demostrarán con el análisis de los estudios revisados por ellos. **Material y métodos:** Estudios prospectivos randomizados efectuados por varios autores: Wu y cols. analizan la función inmunológica después de colectomías realizadas por laparotomía y por laparoscopia, en unos analizándose estudios del suero y del líquido de la cavidad peritoneal midiendo la citoquina sistémica y peritoneal así como las interleucinas IL6 e IL8 del PCR (reacción en cadena de la polimerasa) de la histocompatibilidad HLA-DR y del TNF. Otro autor Hildebret y cols. además de esto también estudian la elastasis, otros autores analizan los niveles de la proteína de superficie CD31, ésta tiene función importante en la expresión de las células T supresoras, esta proteína está involucrada en la transposición transendotelial de las células T que es considerado como un indicador de activación de la célula T supresora, efectuándose estos análisis en preoperatorio de la proteína CD31 y en el postoperatorio en el 1er y 3er día del postoperatorio en cada grupo de pacientes. Un trabajo de Orderman y cols. de 40 pacientes portadores de cáncer colorrectal sometidos al tratamiento quirúrgico, dividiendo dos grupos, uno por vía laparotómica y otro por laparoscopia, evaluando diversos parámetros inmunológicos (WBC, CD4, CD8, HLA-DR, IL-6 y elaboración de citoquina PBMC). Pero más interesante fue la evaluación del nivel de proteína CD31 de acuerdo con lo largo (extensión) de la incisión: cuanto más larga la incisión, más grande la baja del nivel de proteína CD31 en la circulación; otro estudio similar realizado con la proteína CD25, proteína que tiene función similar a la proteína CD31 en la expresión de las células T-supresoras, ha registrado baja importante del nivel de la misma estadísticamente significativa, en el primer día del postoperatorio de los pacientes operados por laparotomía. En los pacientes operados por vía laparoscópica no hubo alteración de los niveles de proteína CD25 en el postoperatorio. Por último, en un estudio con las proteínas relacionadas con el crecimiento tumoral MMP-3 y TIMP-1, comparándose los resultados obtenidos en el pre y postoperatorio (días 1 a 4), ha demostrado un aumento de los niveles de las mismas en pacientes operados por laparotomía. Y la evaluación del nivel del factor del crecimiento endotelial vascular (VEGF), promotor importante de la angiogénesis, auxiliando la cicatrización y concomitantemente en el crecimiento tumoral. **Resultados:** Los resultados han demostrado: A) Significativa variación de interleucina IL-6 en el cuarto día del postoperatorio en los pacientes operados por vía laparotómica en comparación al verificado en los pacientes tratados por vía laparoscópica. B) La expresión de HLA-DR (histocompatibilidad) es significativamente menor en los pacientes operados por vía convencional, en el mismo periodo del postoperatorio. C) Significativas diferencias de los niveles de interleucinas IL-6 e IL-8, en el postoperatorio inmediato (dos horas después de la cirugía), pero se observó que esta variación fue menor en los pacientes operados por laparoscopia. D) El número de leucocitos y de monocitos así como la expresión de HLA-DR (histocompatibilidad) se normalizan más rápidamente después de la cirugía por vía laparoscópica. E) Las diferencias descritas ocurren en un corto periodo de tiempo, así como una menor repercusión inmunológica postoperatoria en la colectomía realizada por vía laparoscópica. F) En las colectomías realizadas por laparoscopia también hubo una reducción del nivel de la proteína MMP-3. En el postoperatorio inmediato variación sin valor estadístico por último. Los niveles elevados de VEGF en el preoperatorio son relacionados con el estadio del cáncer y el pronóstico del paciente, esta diferencia observada en los valores de elevación de VEGF entre los dos grupos fue estadísticamente relevante. **Conclusión:** Toda esta serie de estudios publicados relacionando los valores y las alteraciones inmunológicas en los pacientes operados por vía laparoscópica es significativamente menor la inmunosupresión al aumento de todos los cuatro parámetros

básicos observados. Las más grandes diferencias entre los dos métodos quirúrgicos se encontrarán en los niveles de interleucina IL-6 y de elastasis, así como todas éstas fueron de corta duración. La laparotomía (convencional) es la que ocasionó más alteraciones en la composición del plasma en el postoperatorio. Otra pesquisa interesante, realizada con proteínas inhibidoras del crecimiento tumoral, en particular la IGFBP-3 (inhibidor tumoral que promueve la apoptosis), comparándose los niveles obtenidos en el pre y postoperatorio en pacientes con cáncer colorrectal revelando que la cirugía laparotómica produjo una sensible disminución de IGFBP-3 en el postoperatorio estadísticamente significativa. En relación a la proteína MMP-9 (relacionada al crecimiento tumoral) se ha observado un aumento del nivel de la misma inmediatamente después de la cirugía por laparotomía, nivel que vuelve a la normalidad en 48 h después de la cirugía, esta variación es estadísticamente significativa. Por último la cirugía convencional tiene una significativa elevación en el nivel postoperatorio de VEGF.

Palabras clave: Laparoscopia, laparotomía, función inmunológica, cáncer colorrectal.

Abstract

Objective: *It's laparoscopy better than laparotomy or open surgery?, in colon cancer and it's relation to the immunology answer. Authors will demonstrate with the analysis of the studies reviewed by them.* **Material and methods:** *Prospective randomized studies were made by several authors; Wu et al. analyze the immunology function after colectomies realized by laparotomy and by laparoscopy, in some of them they analyzed the serum studies in the blood and peritoneal cytokines as interleukins IL6 of PCR (polymerase chain action) of histocompatibility HLA-DR and the TNF. Another authors; Hildebert et al. Furthermore of this they study the elastolysis. Other authors analyzed the levels of the protein surface CD31. This has the important function in the expression of the suppressors T cell. This protein is involved in the transendothelial transposition that is consider as an indicator of the activation of suppressor T-cell, making this analysis in preoperative and postoperative of the CD 31 protein and in the 1st and 3rd day of postoperative in each patients group. A work of Oderman et al, of 40 patients with colorectal cancer underwent or submitted to surgery treatment, dividing two groups, one by laparotomy and other by laparoscopy, evaluating different immunologic parameters (WBC, CD4, CD8, HLA, DR, IL6 and making cytokine PBMC). But more interesting was the evaluation of the CD31 Protein level according along (extension or length) of the incision. As longer the incision, is bigger the low CD31 protein level in the circulation, Other similar study made with CD25 protein that has the similar function with the CD31 protein in the T-suppressor cells expression, have registered important low of the level of the same significant statistically in the first day of the postoperative of the operated patients by laparotomy. In the operated patients by laparoscopy there wasn't alteration of the CD25 protein levels in the postoperative. Finally in a study with protein relationeds with tumoral MMP-3 and TIMP-1 growth, comparing the results obtainers in the pre and postoperative (days 1 to 4), have demonstrated an increase the level of them in the patients operated by laparotomy and the vascular endothelial growth level factor evaluation (VEGF) important promoter or advancer of the angiogenesis, helping the health bund and concomitance in the tumoral growth.* **Results:** *Results have demonstrate A) Significant variation of IL-6 interleukin in the 4th day of postoperative in patients opered by laparotomy comparing to verified in patients treated with laparoscopy. B) HLA-DR (histocompatibility) expression is significantly minor in patients opered by conventional way in the same post-operative period. C) Significant difference of the interleukins IL-6 and IL-8 levels, in the next postoperative (two hours after the opered), but it was observe that this variation was minor in opered patients with laparoscopy. D) The numbers of leukocytes and monocytes as the HLA-DR, (histocompatibility) expression. They that normalize quickly after the surgery by laparoscopy. E) The describe differences happen in a short time period, also A minor immunologic postoperative repercussion in the colectomy made by laparoscopy also at the colectomias laparotomy there was. Not relationed with statistics worth. Finally high VEGF Level in preoperative are relationed with the cancer stadium and the patient prognostic, this difference observed in the elevation or height of VEGF Levels between the two groups was statistically excellent.* **Conclusion:** *All this studies published, relationating the values and the immunologic alterations in patients opereds by laparoscopy is significantly low the immunosuppressant to the increase of all the 4 basic parameters observed, the biggest differences between the two surgical methods were found in the interleukins IL-6 an elastosis levels, thus all this were of short length. The laparotomy (conventional) is the one that cause more alterations in the plasma composition in the postoperative, another interesting observation was made with inhibitors proteins of tumoral growth, IGFBP-3 (tumoral inhibitor that promote the apotheosis) in particular, comparing the levels gained in the pre and post-operative in colon rectal cancer. The patients revealed that laparotomy surgery produced*

a low of IGFBP-3 in the postoperative statistically significant in the relation to the MMP-9 protein (related to the tumoral growth) has observed a increase level of it immediately after the laparotomy surgery, level, that is normal again in 48 hours after the surgery, this variation is statistically significant. Finally the conventional surgery has significant elevations in the postoperative level of VEGF.

Key words: Laparoscopy, laparotomy, pre and postoperative, immunologic function, colorectal cancer, immunosuppression.

INTRODUCCIÓN

Después de dos décadas de existencia sólo ahora la cirugía laparoscópica para tratamiento de las enfermedades colorrectales parece haber encontrado su reconocimiento.^{3-5,7-10,13,15,16,19,21-23,25,28-31,34-37-39,40,42,43,45-52,54,57,59,62} La utilización de la videolaparoscopia en el tratamiento de las enfermedades cólicas empezó en 1990, e inicialmente en el tratamiento de enfermedades benignas, con cirugías poco agresivas.²¹

Los resultados obtenidos a corto plazo y el entusiasmo de los primeros cirujanos a utilizar la laparoscopia fue la causa para la difusión del método y para su utilización en cirugías de mayor complejidad.

Pero, si por un lado esta difusión rápida del método fue interesante para hacerla conocida, por otra parte ocurrió una serie de problemas por su utilización, sea por cirujanos sin entrenamiento en laparoscopia o en cirugía colorrectal, elevando el índice con esto de conversiones y complicaciones.^{1,2,11,12,14,17,18,24,26,27,33,56}

Realmente, la dificultad técnica que resultó en un grande óbice para las resecciones ampliadas, se originó principalmente por el factor de que en diversos centros el cirujano colorrectal empezó a realizar cirugías videolaparoscópicas sin el debido y adecuado entrenamiento en laparoscopia, resultando en un número muy alto de complicaciones.^{1,2,14,17,18,24,26,27,33,56}

En consecuencia muchos cirujanos siguieron utilizando la cirugía abierta (laparotomía), ya que los resultados de la laparoscopia no eran convincentes.

¿Cuál es la ventaja de ser utilizada la cirugía laparoscópica en el tratamiento de las enfermedades colorrectales, si se estaba muy satisfecho con los resultados de la conducta anterior?

Un mejor concepto, en principio de este siglo, de lo que es la cirugía laparoscópica y de cómo y cuándo usarla, adecuándola al paciente y a la experiencia del cirujano, cambiando los resultados obtenidos, especialmente en relación al tratamiento del cáncer, resultó en una modificación de conducta.

Un análisis sucinta de la videolaparoscopia en coloproctología permite inducir que sí hay un gran beneficio en la laparoscopia, éste es el paciente.^{3-5,7-10,15,16,19,25,28,29,36,37,39,40,42,43,45-51,52,54,57,59,61,62}

Existen numerosos aspectos positivos que deben ser salientados:

1. Factor estético: este punto es uno de los factores de una rápida recuperación funcional;
2. Factor sintomatológico: el menor trauma abdominal disminuye el dolor y el íleo postoperatorio;
3. Factor socioeconómico: en virtud de un menor periodo de internación y de una recuperación funcional más rápida, el paciente se siente en condiciones de volver a sus ocupaciones habituales más temprano.
4. Factor oncológico: la quimioterapia se puede empezar más precoz en virtud del paciente de readquirir sus condiciones metabólicas y físicas en menor espacio de tiempo.

La grande interrogación a ser aclarada es si los resultados oncológicos serían similares, o quizás mejores. La posibilidad de metástasis en el sitio de los trócares sería una realidad.

Entre tanto, se debe salientar sobre este asunto, que de 164 recidivas en sitios de trócares, registradas en 90 publicaciones, 80 fueron observadas después de colecistectomías – sin diagnóstico pre o intraoperatorio de cáncer colorrectal.^{53,55,58,60}

Numerosos trabajos han demostrado que la recidiva en la pared abdominal, sea en los sitios de los trócares, sea en la incisión laparotómica, en pacientes operados de cáncer colorrectal es similar para ambos métodos quirúrgicos.^{53,55,58,60}

Otro factor importante ha sido relatado en la última década: los resultados obtenidos en cuanto a cura del cáncer colorrectal han sido similares, en ambos los procedimientos, todavía, con ventaja para la cirugía laparoscópica cuando son operados pacientes con tumores menos avanzados.^{5,16,25}

Luego, las ventajas en cuanto a permanencia hospitalaria, al índice de complicaciones tanto en ancianos, como en obesos, asociados a los resultados obtenidos en cuanto a la recidiva neoplásica y a la sobrevida, fueran rápidamente asimiladas por todos, sean médicos o pacientes.

Desde entonces, han sido publicados numerosos trabajos demostrando los beneficios de la cirugía lapa-

roscópica en cuanto a la respuesta inmunológica del paciente.^{6,20,32,38,41,63,64-67}

Evidente que diferentes fueran las razones para estas pesquisas, mas creo que lo fundamental era, la de demostrar claramente las ventajas consecuentes al empleo de una o de otra técnica.

INMUNOLOGÍA

Las respuestas inmunológicas de los pacientes a las agresiones quirúrgicas son importantes determinantes del resultado a ser obtenido: cuanto menos agresivo el procedimiento, o sea, cuanto menor por la alteración de la respuesta inmunológica al acto operatorio, mejora la respuesta del paciente al tratamiento y por consecuencia, más elevada la posibilidad de cura.

Algunos puntos son muy claros sobre este aspecto:

1. Es alto el riesgo de sepsis y de mortalidad postoperatoria en los pacientes anérgicos;
2. Es menor la probabilidad de recesión en pacientes anérgicos con cáncer y la posibilidad de recidiva es elevada;
3. Cirugías consideradas curativas en pacientes con cáncer, que recibieron numerosas transfusiones de sangre, presentan peor pronóstico en cuanto a sobrevida y alto índice de recidiva;
4. Pacientes trasplantados en uso de inmunosupresores, pacientes utilizando medicación inmunosupresora y pacientes con enfermedades relacionadas a inmunosupresión, son propensos a un alto grado de morbimortalidad postoperatoria.

La importancia de la respuesta inmunológica en una enfermedad puede muy bien ser entendida cuando sabemos que en el mundo presente estamos en contacto frecuente con diversos patógenos, y sólo apenas un grupo determinado de individuos tienen síntomas y desarrollan la enfermedad.

Nuestra respuesta inmunobiológica en muchos casos va a depender de una vacunación previa, pero en otras situaciones apenas como parte de una defensa genética transmitida hereditariamente o simplemente de una autodefensa adquirida circunstancialmente.

Una enfermedad una vez adquirida, tiene sus síntomas variables de intensidad según el estado mayor o menor de la proliferación linfocítica, de acuerdo con la función específica de los mediadores celulares de inmunidad o según la respuesta de hipersensibilidad retardada.

Anergia se define como la incapacidad de un individuo en responder a un patógeno agresor con una defensa inmunobiológica efectiva.

Es, pues, importante reconocer que una vez enfermo, el individuo pasa a ser un paciente con baja de su inmunidad, la cual será cada vez menor en virtud de la peor de sus condiciones generales.

Si para la cura de una enfermedad hay que recurrir a una intervención quirúrgica, cuanto menor por la agresión a la inmunobiología individual, mejor el resultado a ser obtenido (*Figura 1*).

Estudios realizados en animales y humanos, observándose los niveles de citoquinas y proteínas en la sangre, las respuestas a los tests de hipersensibilidad retardada (DHT), analizándose los ensayos de proliferación linfocítica y el análisis de microensayo de linfocitos, así como los estudios de subpoblación de linfocitos y de marcadores, han permitido la conclusión de que existe una menor inmunosupresión después de la cirugía laparoscópica en comparación a la cirugía convencional (*Figura 2*).⁶³⁻⁶⁵

La medición de tests seriados de hipersensibilidad retardada (DHT) realizadas en dos grupos de animales, un grupo operado por laparoscopia y otro por cirugía convencional, midiéndose la función de los mediadores de la inmunidad celular por periodos, en el preoperatorio y en el postoperatorio, realizándose diversas medi-

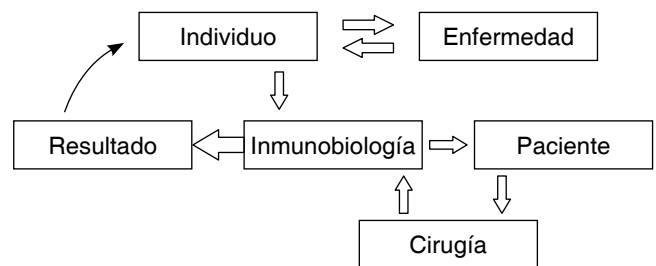


Figura 1. Ciclo de desarrollo de una determinada enfermedad, que baja la defensa inmunológica. El resultado de un determinado procedimiento quirúrgico dependerá de preservar o estimular la inmunidad del paciente.

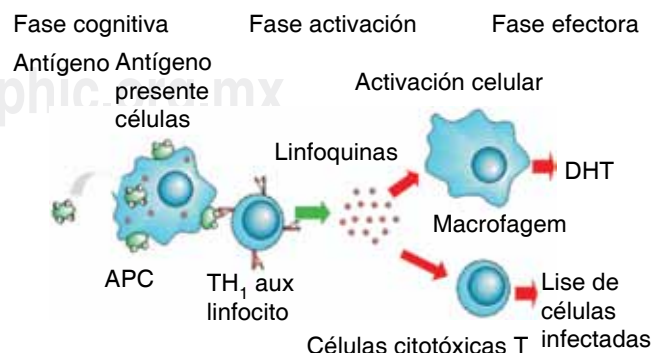


Figura 2. Respuesta DHT.

ciones con el mismo antígeno, se ha observado que el porcentaje de alteraciones registradas a partir del preoperatorio, fueron más significativas en las cirugías realizadas por el método convencional.^{6,20,32,41,63-65}

Se observó que las respuestas obtenidas en los animales sometidos a cirugía laparoscópica fueron similares a la de los animales controles, ocurriendo poca alteración de la inmunidad, en cuanto a que en los animales sometidos a la cirugía convencional ocurre una baja significativa de los tests de hipersensitividad retardada.⁶³⁻⁶⁵

Esta respuesta inferior del DHT después de la cirugía convencional debe ser considerada como una menor habilidad de respuesta inmunológica del paciente, en consecuencia de la agresión quirúrgica.⁶³⁻⁶⁵

Orderman y cols. han estudiado 40 pacientes portadores de cáncer colorrectal, sometidos al tratamiento quirúrgico, un grupo por vía laparotómica y otro por laparoscópica, evaluando diversos parámetros inmunológicos (WBC, CD4, CD8, HLA-DR, IL-6 y elaboración de citoquina PBMC).^{38,64}

Los resultados demostraron:

1. Significativa variación de interleucina IL-6 en el cuarto día de postoperatorio en los pacientes operados por vía laparotómica en comparación al verificado en los pacientes tratados por vía laparoscópica.
2. La expresión de HLA-DR (histocompatibilidad) es significativamente menor en los pacientes operados por vía convencional, en el mismo periodo de postoperatorio.
3. Hay significativa mayor respuesta del aumento de WBC después de la cirugía convencional (postoperatorio de 1 a 4).

Wu y cols. analizaron en un estudio prospectivo y randomizado de la función inmunológica después de colectomías realizadas por laparotomía o por laparoscopia. Fueron randomizados 26 pacientes con estudio del suero y del líquido de la cavidad peritoneal, con medición de la citoquina sistémica y peritoneal, de las interleucinas IL-6 e IL-8, del PCR (reacción en cadena de la polimerasa), de la histocompatibilidad HLA-DR y del TNF.^{66,67} Los resultados observados fueron:

1. Significativas diferencias en los niveles de las interleucinas IL-6 e IL-8, en el postoperatorio inmediato (dos horas después de la cirugía), pero, se observó que esta variación fue menor en los pacientes operados por laparoscopia;
2. El número de leucocitos y de monocitos bien como la expresión de HLA-DR (histocompatibilidad) se normalizan más rápidamente después de la cirugía por vía laparoscópica;

3. Las diferencias descritas ocurren por un corto periodo del postoperatorio;
4. Todas las diferencias son observadas en favor de una menor repercusión inmunológica postoperatoria en la colectomía realizada por vía laparoscópica.

Hildebret y cols. realizaron una pesquisa prospectiva y randomizada en 42 pacientes operados por cáncer o Crohn de colon, analizando los niveles de interleucinas (IL-6 e IL-10), PCR y elastasis.^{20,64}

El análisis de los resultados permitió las siguientes conclusiones:

1. En los pacientes operados por vía laparoscópica es significativamente menor el aumento en todos los 4 parámetros observados;
2. Las más grandes diferencias entre los dos métodos quirúrgicos se encontraron en los niveles de interleucina IL-6 y de elastasis;
3. Todas las diferencias observadas fueron de corta duración.

Otros autores analizaron los niveles de la proteína de superficie CD31, de pacientes operados por cáncer de colon, divididos en dos grupos: uno operado por laparoscopia y otro por laparotomía. La proteína CD31 tiene función importante en la expresión de las células T-supresoras. Las células T-supresoras, migrantes de la circulación para la periferia, son expresadas en la proteína CD31.^{6,32,38,41,64}

Esta proteína está involucrada en la transposición tras-endotelial de las células T. El nivel de proteína CD31 puede ser considerado como un indicador de activación de la célula T-supresora.

Fueron efectuados análisis de los niveles de proteína CD31 en el preoperatorio y en el primero y el tercer día de postoperatorio de cada grupo de pacientes.

Los análisis de los resultados han registrado una importante baja del nivel de proteína CD31 tanto en el primero como en el tercer día de postoperatorio de los pacientes operados por laparotomía; esta variación fue considerada como estadísticamente significativa.

Todavía en los pacientes operados por vía laparoscópica no hubo alteración de los niveles de proteína CD31 cuando fueron comparados los resultados verificados en el pre y en el postoperatorio.

Pero, más interesante, fue la evaluación del nivel de proteína CD31, de acuerdo con el largo (extensión) de la incisión: cuanto más larga la incisión, más grande la baja del nivel de proteína CD31 en la circulación (*Figura 3*).⁶³⁻⁶⁵

Estudio similar realizado con la proteína CD25, proteína que tiene función similar a la proteína CD31 en

la expresión de las células T-supresoras, ha registrado baja importante del nivel de la misma, estadísticamente significativa, en el primer día de postoperatorio de los pacientes operados por laparotomía. En los pacientes operados por vía laparoscópica no hubo alteración de los niveles de proteína CD25 en el postoperatorio (Figura 4).^{6,32,38,64}

Otra pesquisa interesante, realizada con proteínas inhibidoras del crecimiento tumoral, en particular la IGFBP-3 (inhibidor tumoral que promueve la apoptosis), comparándose los niveles obtenidos en el pre y postoperatorio en pacientes operados por cáncer colorrec-

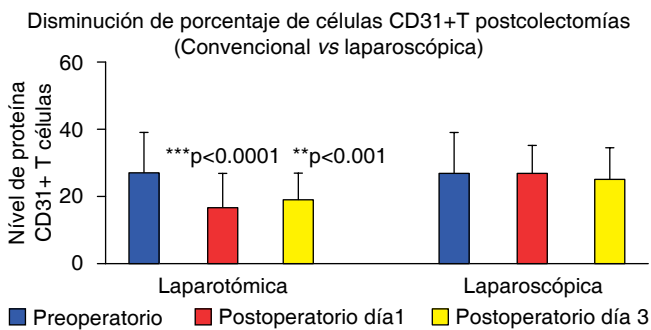


Figura 3. Variación de los niveles de proteína CD31 en el postoperatorio de colectomías.

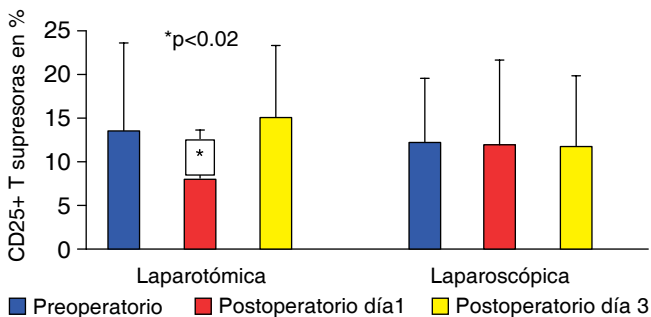


Figura 4. Variación de los niveles de proteína CD25 en el postoperatorio de colectomías.

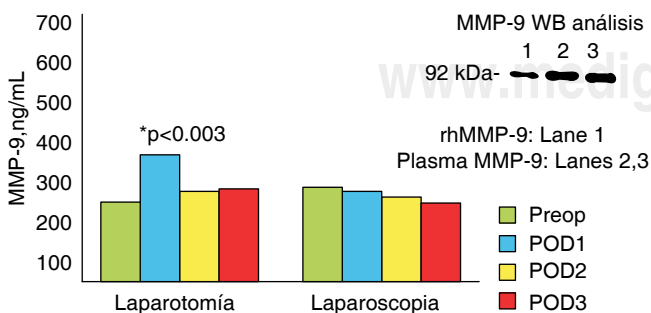


Figura 5. Nivel de MMP-9 en el pre y postoperatorio de pacientes operados de cáncer colorrectal.

tal, sea por cirugía laparotómica o por laparoscópica, ha revelado que la cirugía laparotómica produjo una sensible disminución de IGFBP-3 en el postoperatorio, estadísticamente significativa.⁶³⁻⁶⁵

Entre tanto, en los pacientes operados por laparoscopia la reducción del inhibidor tumoral IGFBP-3 en el postoperatorio fue irrelevante.^{32,64,65}

El estudio con las proteínas relacionadas con el crecimiento tumoral, MMP-9 y TIMP-1, comparándose los resultados obtenidos en el preoperatorio y en el postoperatorio (días 1 a 4), ha demostrado un aumento de los niveles de las mismas en los pacientes operados por laparotomía.

En cuanto a la proteína MMP-9, relacionada al crecimiento tumoral, se ha observado un aumento del nivel de la misma inmediatamente después de la cirugía por laparotomía, nivel que vuelve a normal 48 horas después de la cirugía. Esta variación es estadísticamente significativa ($p < 0.003$).

Entre tanto, en las colectomías realizadas por laparoscopia también hubo una reducción del nivel de la misma en el postoperatorio inmediato, pero, variación sin valor estadístico (Figura 5).⁶⁴

Respecto a la proteína TIMP-1, relacionada al crecimiento tumoral, se ha observado un aumento significativo del nivel de la misma en el postoperatorio, días 1 a 3, de los pacientes operados por laparotomía ($p < 0.0003$ día 1 y $p < 0.01$ días 2 a 3), variación de significado estadístico. Todavía esa variación no fue registrada en los pacientes operados por laparoscopia (Figura 6).⁶⁴

Una pesquisa más interesante desarrollada en ese aspecto de alteraciones inmunológicas observadas en las colectomías por cáncer (laparoscópica o laparotómica) fue la evaluación del nivel del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF).⁶³⁻⁶⁵ Este factor es el más importante promotor de angiogénesis, auxiliando la cicatrización y concomitantemente en el crecimiento tumoral, siendo que niveles elevados de VEGF en el preoperatorio son relacionados con el estadio del cáncer y el pronóstico del paciente.

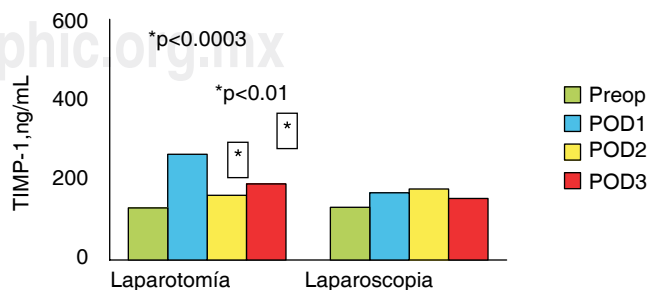


Figura 6. Nivel de TIMP-1 en el pre y postoperatorio de pacientes operados de cáncer colorrectal.

Estudio prospectivo, randomizado, evaluándose los niveles de VEGF en el pre y postoperatorio de pacientes con cáncer colorrectal, comparándose los resultados obtenidos en dos grupos de pacientes, uno operado por laparotomía y otro por laparoscopia, se pudo concluir que en el grupo de enfermos operados por laparotomía hubo una elevación importante del nivel de VEGF, días 1 a 3 después de la cirugía. En los pacientes operados por laparoscopia, también hubo una variación con elevación menos evidente del nivel (desnivel) de VEGF.

Esta diferencia observada en los valores de elevación de VEGF entre los dos grupos fue estadísticamente relevante ($p < 0.0001$).

CONCLUSIÓN

Toda esta serie de pesquisas publicadas, relacionando los valores y las alteraciones inmunológicas observadas en el postoperatorio, comparándose dos métodos quirúrgicos (laparoscopia con laparotomía) fueron conclusivos en algunos puntos:

1. Los diversos estudios sugieren que la laparoscopia se asocia con menor inmunosupresión en el postoperatorio;
2. En muchos aspectos las diferencias son de pequeño valor y ocurren por un corto plazo;
3. La cirugía laparotómica (convencional) es la que ocasionó más alteraciones en la composición del plasma, en el postoperatorio;
4. La cirugía convencional tiene una significativa elevación en el nivel postoperatorio de VEGF.

Por lo tanto, es imposible concluir que estas diferencias observadas en el postoperatorio, entre las dos técnicas quirúrgicas, serían suficientes para cambiar el pronóstico oncológico de un paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Arach SW, Salomon MC, Williamson PR, Goldestein E. Laparoscopic assisted colectomy: Experience during the learning curve. *Coloproctology* 1993; 1: 38-41.
2. Basu A, Wexner SD, Bergamaschi R. Validity of current experimental evidence on laparoscopic surgery for colorectal cancer. *Surg Endosc* 2003; 17: 179.
3. Beart JRW. Laparoscopic colectomy. In: Reis Neto JA. New Trends in Coloproctology, Ed. Revinter. 2000: 11-7.
4. Bergasmachi R. Surgical aspects of uncomplicated disease of the sigmoid colon. In: Reis Neto JA. New Trends in Coloproctology, Ed. Revinter 2000: 283.
5. Braga M, Vignali A, Gianotti L, Zuliani W, Radaelli G, Gruarin P et al. Laparoscopic versus open colorectal surgery: a randomized trial on short-term outcome. *Ann Surg* 2002; 236: 759-66.
6. Brezinschek RI et al. *J Immunol* 1999; 162: 1677-84.
7. Whelan RL. Immunologic ramifications of open & closed surgical methods. 4th International Rectal Cancer Consensus Conference 2006, Lankenau Hospital, Pennsylvania, USA.
8. Campos FG. Complications and conversions in laparoscopic colorectal surgery: results of a multicenter Brazilian trial. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2003; 13: 173-9.
9. Champault GG, Barrat C, Raselli R, Elizalde A, Catheline JM. Laparoscopic versus open surgery for colorectal carcinoma: a prospective clinical trial involving 157 cases with a mean follow-up of 5 years. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2002; 12: 88-95.
10. Chapman AE, Levitt MD, Hewett P, Woods R, Sheiner H, Maddern GJ. Laparoscopic-assisted resection of colorectal malignancies: a systematic review. *Ann Surg* 2001; 234: 590-606.
11. Chen HH, Wexner SD, Iroatulam AJ, Pikarsky AJ, Alabaz O, Nogueras JJ et al. Laparoscopic colectomy compares favorably with colectomy by laparotomy for reduction of postoperative ileus. *Dis Colon Rectum* 2000; 43: 61-5.
12. Cooperman AM, Zucker KA. Laparoscopic guide intestinal surgery. In: Zucker KA. *Surgical Laparoscopic*. 1991, Quality Med Publ Inc. St Louis, MO.
13. Corbitt JD. Preliminary experience with laparoscopic guide colectomy. *Surg Laparosc Endosc* 1992; 2: 79.
14. Dodson RW, Culado MJ, Tangen LE, Bonello JC. Laparoscopic assisted abdomino-perineal resection. *Contemp Surg* 1993; 42: 42-4.
15. Dorrance HR, Docherty GM, O'Dwyer PJ. Effect of surgeon specialty interest on patient outcome after potentially curative colorectal cancer surgery. *Dis Colon Rectum* 2000; 43: 492-8.
16. Feliciotti F, Paganini AM, Guerrieri M, Sanctis A, Campagnacci R, Lezoche E. Results of laparoscopic vs open resections for colon cancer in patients with a minimum follow-up of 3 years. *Surg Endosc* 2002; 16: 1158-61.
17. Franklin ME, Kazantsev GB, Abrego D, Diaz-E JA, Balli J, Glass JL. Laparoscopic surgery for stage III colon cancer: long-term follow-up. *Surg Endosc* 2000; 14: 612-6.
18. Grundmann RT. Measures to prevent complications in colorectal surgery--what is evidence based? *Zentralbl Chir* 2003; 128: 269-72.
19. Harmon JW, Tang DG, Gordon TA, Bowman HM, Choti MA, Kaufman HS et al. Hospital volume can serve as a surrogate for surgeon volume for achieving excellent outcomes in colorectal resection. *Ann Surg* 1999; 230: 404-11.
20. Hartley JE, Monson JR. The role of laparoscopy in the multimodality treatment of colorectal cancer. *Surg Clin North Am* 2002; 82: 1019-33.
21. Hildebrandt et al. *Surg Endosc* 2003;17(2):242-6, in Whelan RL. Immunologic Ramifications of Open & Closed Surgical Methods. 4th International Rectal Cancer Consensus Conference 2006, Lankenau Hospital, Pennsylvania, USA.

21. Jacobs M, Verdeja JC, Goldstein HS. Minimally invasive colon resection. *Surg Laparosc Endosc* 1991; 1(3): 144.
22. Johansen OB, Wexner SD, Noguerras JJ, Jagelman DG. Laparoscopic total abdominal colectomy: a prospective assessment. *Dis Colon Rectum* 1992; 6: 651-5.
23. Kim LH, Chubg KE, Aubuchon P. Laparoscopic – assisted abdominoperineal resection with pullthrough (sphincter saving). *Surg Laparosc Endosc* 1992; 2: 237.
24. Ko CY, Chang JT, Chaudhry S, Kominski G. Are high-volume surgeons and hospitals the most important predictors of in-hospital outcome for colon cancer resection? *Surgery* 2002; 132: 268-73.
25. Lacy AM, Garcia-Valdecasas JC, Delgado S, Castells A, Taura P, Pique JM et al. Laparoscopy-assisted colectomy versus open colectomy for treatment of non-metastatic colon cancer: a randomized trial. *Lancet* 2002; 359: 2224-9.
26. Lange A, RaKinic J, Cagir B, Tpham A, Fry R. Sub-specialization in colon and rectal surgery improves survival in patients with colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2001; 44: A5.
27. Larach SW. Laparoscopic Complications in Colorectal Surgery. Cap 11-5. In: Reis NJA. *New Trends in Coloproctology*. 2000, Ed. Revinter.
28. Lin JT et al. Outcome of colorectal carcinoma in patients under 40 years of age. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20: 900-5.
29. Lin KM, Ota DM. Laparoscopic colectomy for cancer: an oncologic feasible option. *Surg Oncol* 2000; 9: 127-34.
30. Longo WE, Virgo KS, Johnson FE, Oprian CA, Vernava AM, Wade TP et al. Risk factors for morbidity and mortality after colectomy for colon cancer. *Dis Colon Rectum* 2000; 43: 83-91.
31. Lunley J, Stitz R, Stevenson A, Fielding G, Luck A. Laparoscopic colorectal surgery for cancer: intermediate to long-term outcomes. *Dis Colon Rectum* 2002; 45: 867-72.
32. Ma et al. *J Natl Cancer Inst*. 1999; 91: 620. In: Whelan RL. *Immunologic ramifications of open & closed surgical methods*. 4th International Rectal Cancer Consensus Conference 2006, Lankenau Hospital, Pennsylvania, USA.
33. Martling A, Cedermark B, Johansson H, Rutqvist LE, Holm T. The surgeon as a prognostic factor after the introduction of total mesorectal excision in the treatment of rectal cancer. *Br J Surg* 2002; 89: 1008-13.
34. Marusch F, Koch A, Schmidt U, Zippel R, Kuhn S, Simonis E et al. Which factors are responsible for postoperative mortality in colorectal cancer patients? *Zentralbl Chir* 2002; 127: 614-21.
35. Matthiessen P, Hallbook O, Rutegard J, Sjodahl R. Population-based study of risk factors for postoperative death after anterior resection of the rectum. *Br J Surg* 2006; 93(4): 498-503.
36. Maxwell-Armstrong CA, Robinson MH, Scholefield JH. Laparoscopic colorectal cancer surgery. *Am J Surg* 2000; 179: 500-7.
37. Morris FE. Laparoscopic colectomy: Utopia or reality? In: Paua AL, Hashiba K, Bafutto M: *Cirurgia laparoscópica*. Ed. Bandeirante, Goiânia 1993: 237-240.
38. Ordenann et al. Surg Endosc DOI:1007/s004640090032. In: Whelan RL. *Immunologic ramifications of open & closed surgical methods*. 4th International Rectal Cancer Consensus Conference 2006, Lankenau Hospital, Pennsylvania, USA.
39. Patel NA, Bergamaschi R. Laparoscopic surgery: Beyond mere feasibility. *Surgical Clinics of North America*, Ed. Elsevier Saunders feb 2005: 85.
40. Phillips EH, Franklin M, Carrol BJ, et al: Laparoscopic colectomy. *Ann Surg* 1992; 216: 703-7.
41. Prager E et al. *J Immunol* 2001 Feb 15;166(4):2364-71. In: Whelan RL. *Immunologic Ramifications of Open & Closed Surgical Methods*. 4th International Rectal Cancer Consensus Conference 2006, Lankenau Hospital, Pennsylvania, USA.
42. Prystowsky JB, Bordage G, Feinglass JM. Patient outcomes for segmental colon resection according to surgeon's training, certification, and experience. *Surgery* 2002; 132: 663-70.
43. Quilici FA, Reis Neto JA, Cordeiro F, Reis Junior JA. Cirurgia colorretal videolaparoscópica. In: Castro LP, Savassi-Rocha PR, Lacerda Filho A, Conceição SA. *Tópicos em Gastroenterologia. Avanços em Coloproctologia*. 2001, Ed. Medsi.
44. Read TE, Myerson RJ, Fleshman JW, Fry RD, Birnbaum EH, Walz BJ et al. Surgeon specialty is associated with outcome in rectal cancer treatment. *Dis Colon Rectum* 2002; 45: 904-14.
45. Reis NJA. *New Trends in Coloproctology 2000*. Ed. Revinter.
46. Reis NJA. Papel da Videolaparoscopia na Cirurgia Colorretal. *Bol Inf CBC* ano XXXII: 2001: 19-23.
47. Reis NJA, Cordeiro F, Quilici FA, Reis Jr JA. Cirurgia Colorretal por videolaparoscopia versus cirurgia convencional. In: Ramos JR, Regadas FSP, Souza JS. *Cirurgia Colorretal por Videolaparoscopia*. 1997, Ed. Revinter.
48. Reis NJA, Cordeiro F, Quilici FA, Reis Jr. JA, Kagohara OH. Amputação abdominoperineal do reto por videolaparoscopia. *Rev Cir Videoendoscópica* 1997; 1: 22-26.
49. Reis NJA, Quilici FA, Cordeiro F, Reis Jr JA, Kagohara O, Simões JN. Laparoscopic Total Mesorectum Excision. *Journal Soc Laparoendoscopic Surg* 2002; 6: 163-168.
50. Saba AK, Kerlakian GM, Kasper GC, Hearn AT. Laparoscopic assisted colectomies versus open colectomy. *Laparoendosc Surg* 1995; 5: 1-6.
51. Salomón MC. Cirugia laparoscópica del colon. *Rev Argent Coloproct* 1994; 6: 17-21.
52. Sawada T, Matoba S, Hayakawa T. Present status and problems of laparoscopic surgery for colorectal cancer, especially indications and limitations. *Nippon Geka Gakkai Zasshi* 2002; 103: 742-5.
53. Schaeff S et al. Port site recurrences after laparoscopic surgery. A review. *Dig Surg* 1998; 15: 124-34.
54. Schiedeck TH, Schwandner O, Baca I, Baehrelhner E, Konradt J, Kockerling F, Kuthe A, Buerk C, Herold A, Bruch HP. Laparoscopic surgery for the cure of colorectal cancer: results of a German five-center study. *Dis Colon Rectum* 2000; 43: 1-8.

55. Silecchia G, Perrotta N, Giraudo G, Salval M, Parini U, Feliciotti F, Lezoche E, Morino M, Melotti G, Carlini M, Rosato P, Basso N. Abdominal wall recurrences after colorectal resection for cancer. Results of the Italian registry of laparoscopic colorectal surgery. *DCR* 2002; 45: 1172-7.
56. Singh KK, Aitken RJ. Outcome in patients with colorectal cancer managed by surgical trainees. *Br J Surg* 1999; 86: 1332-6.
57. Staib L, Link KH, Blatz A, Beger HG. Surgery of colorectal cancer: surgical morbidity and five- and ten-year results in 2400 patients-monoinstitutional experience. *World J Surg* 2002; 26: 59-66.
58. Stocchi L, Nelson H. Wound recurrences following laparoscopic-assisted colectomy for cancer. *Arch Surg* 2000; 135: 948-58.
59. Vasilev K, Ivanov P, Gurbev G. Laparoscopic versus conventional colorectal surgery--a comparative trial. *Acta Chir Iugosl* 2002; 49: 77-8.
60. Zmora O, Weiss EG. Trocar site recurrence in laparoscopic surgery for colorectal cancer. Myth or real concern? *Surg Oncol Clin N Am* 2001; 10: 625-38.
61. Weeks JC, Nelson H, Gelber S, Sargent D, Schroeder G. *Clinical outcomes of surgical therapy (COST) study group*. Short-term quality-of-life outcomes following laparoscopic-assisted colectomy vs open colectomy for colon cancer: a randomized trial. *JAMA* 2002; 287: 321-8.
62. Wexner SD, Johansen OB. Laparoscopic bowel resection: Advantages and limitation. *Ann Med* 1992; 24: 105.
63. Whelan RL. VEGF and Surgery. *The Problem and one possible solution*. 4th International Rectal Cancer Consensus Conference, 2006, Lankenau Hospital, Pennsylvania, USA.
64. Whelan RL. *Immunologic Ramifications of Open & Closed Surgical Methods*. 4th International Rectal Cancer Consensus Conference 2006, Lankenau Hospital, Pennsylvania, USA.
65. Whelan RL et al. Postoperative cell mediated immune response is better preserved after laparoscopic vs open colorectal resection in humans. *Surg Endosc* 2003; 17: 972-8. Epub 2003
66. Wu FP, Sietses C, von Blomberg BM, van Leeuwen PA, Meijer S, Cuesta MA. Systemic and peritoneal inflammatory response after laparoscopic or conventional colon resection in cancer patients: a prospective, randomized trial. *Dis Colon Rectum* 2003; 46: 147-55.
67. Wu J, Connett J, Fleshman J. *Effects of pneumoperitoneum on tumor implantation with decrease inoculum of tumor*. 96th Annual Meeting of ACRS. 1997, Philadelphia, USA.