

Respuesta inmune en el abordaje laparoscópico vs. abordaje abierto en la cirugía para cáncer colorrectal

Jorge Rodríguez Fajardo. MD¹, Jorge Padrón Mercado. MD, MASCRS²

RESUMEN

La recepción laparoscópica para Cáncer Colo-rectal ha sido considerada actualmente como la mayor opción en términos de menor dolor postoperatorio, menor íleum, y menor tiempo de recuperación, con iguales resultados oncológicos al abordaje abierto. El abordaje laparoscópico también implica una menor respuesta al estrés quirúrgico. Algunos investigadores desarrollaron el tema comparando el abordaje abierto versus el abordaje laparoscópico, observando la respuesta celular inflamatoria de las células versus las células tumorales in-vitro. Al comparar estos estudios moleculares con algunas publicaciones clínicas que muestran mejores resultados oncológicos con el abordaje laparoscópico en Cáncer colo-rectal nos enfrenta a los viejos y nuevos conceptos de la respuesta inmune en Cáncer : la respuesta inmune molecular puede ser la razón para mejorar el pronóstico del cáncer colo-rectal y el abordaje laparoscópico como la mejor vía.

Palabras Clave

Laparoscopia, Cáncer., Respuesta inmune mediada por células
Respuesta de Hipersensibilidad Retardada, Cirugía Minimamente invasiva

SUMMARY

Laparoscopic resection for colorectal cancer has been considered nowadays the best option in terms of less postoperative pain, less ileum, and less recovery time with the same oncologic results to the open approach. Also laparoscopic approach implies less impaired immune response to surgical stress. Some investigators developed an issue in rats to compare the open approach vs. laparoscopic approach watching the cellular and inflammatory response against tumoral cells in vitro. They found an interesting preservation in both approaches. Compare these molecular studies with some clinical papers that showed better oncologic results with laparoscopic approach in colorectal cancer face us to the new-old concern in colorectal cancer: molecular immune response could be the reason to improve the prognosis in colorectal cancer and laparoscopic approach the best way.

Key Words

Laparoscopic cancer, Immune response, Hypersensitivity delay response, Minimal Invasive Surgery

Dejando a un lado los aspectos meramente técnicos en la cirugía laparoscópica vs. la cirugía abierta, queremos tratar a manera de aproximación algunos aspectos de relevancia en la respuesta inmunológica de los tumores.

La polémica por la vía de acceso en la cirugía por cáncer colorrectal creó una brecha en la ejecución de los procedimientos quirúrgicos y sus realizadores.

Posiciones radicales en ambos sentidos se encuentran en sendas publicaciones (1-3) pero hoy vemos cambios en la forma de pensar, llegando a un punto más específico, basado en la biología misma de los tumores, conciliando ambas posiciones y colocándonos en la actitud de recapacitar y adecuarnos a la mejor opción basados en los resultados y estudios publicados en la literatura.

¹ Cirujano General y Colorrectal. Instructor de Cirugía. Facultad de Medicina Universidad del Rosario. Profesor de Cirugía Colorrectal. Facultad de Medicina Universidad del Rosario.

² Cirujano Colorrectal adscrito a la Fundación Santa Fe Coloproctólogo Clínica Reina Sofía, Colsanitas. Fecha recibido: 23/05/2005 - Fecha aceptado: 15/06/2005

Los procedimientos de cirugía abdominal mayor producen un cúmulo de efectos reconocidos en el sistema inmune. Estos incluyen la liberación de citoquinas, proteínas reactantes de fase aguda y la depleción de la respuesta inmune mediada por células.

La vía laparoscópica conlleva además una mejoría en el estado postoperatorio en comparación a la cirugía tradicional con disminución del dolor y menor frecuencia de íleo posquirúrgico (4). Sin embargo, hasta la aparición de los trabajos del grupo COST (Clinical Outcome of Surgical Therapy) y Heidi Nelson (2, 4), se reafirma el abordaje laparoscópico como otra opción posible. Si bien no se ha demostrado una diferencia significativa en supervivencia ni recurrencia de los grupos comparativos, en términos oncológicos, se abre un nuevo panorama de abordaje al cáncer colorrectal que pareciera tener implicaciones positivas en los aspectos inmunológicos.

Nos hacemos esta pregunta: ¿Existe una ventaja adicional para la vía laparoscópica en cáncer colorrectal?

Un ejemplo y aproximación a este interrogante, de que la inmunosupresión afecta el pronóstico tumoral, es la realización de transfusiones en el período cercano a la cirugía o en la cirugía, que causa una marcada depresión de la respuesta mediada por células, lo que trae un deterioro del pronóstico a largo plazo en comparación a los pacientes no transfundidos en el mismo estado de enfermedad (5).

El impacto de la cirugía en los pacientes con cáncer, en la inhibición del crecimiento de células tumorales liberadas durante el procedimiento y la disminución de la apoptosis (células mononucleares y granulocitos) implica una modificación en la resistencia del huésped a los tumores y otros mecanismos de defensa, durante y después de la cirugía. Se ha demostrado la alteración en el balance entre los factores estimuladores de angiogénesis y las células reguladores del crecimiento tumoral (6). Kirkman utilizó plasma de pacientes llevados a ciru-

gía para resección de colon vs. pacientes llevados a *bypass* gástrico, con porcentajes iguales de pacientes abiertos y por laparoscopia. Demostró un incremento in vitro de factores de crecimiento tumoral en el primer día postoperatorio de muestras de plasma de pacientes llevados a cirugía abierta en comparación con las de los mismos pacientes antes de la cirugía. Además, con correlación del tamaño de la incisión sobre todo en los pacientes de cirugía laparoscópica manoasistida, no se encontraron diferencias en los niveles de crecimiento tumoral de plasma in vitro en pacientes antes y después de ser llevados a cirugía por vía laparoscópica. Se encontró que el factor de crecimiento plaquetario (PDGF) es probablemente el responsable del crecimiento tumoral después de la laparotomía, parcialmente, en ratones con insuflación vs. laparotomía, previa inoculación de células tumorales incubadas in vitro.

Estos hallazgos moleculares comparados con los estudios clínicos de Lacy (8) y Lumley (7) hacen los elementos más interesantes. Lacy encontró, en 208 pacientes, estadios I, II y III comparados con procedimientos abiertos y laparoscópicos una tasa de supervivencia libre de enfermedad significativamente mayor en pacientes por laparoscopia que el grupo de cirugía abierta, sin una diferencia significativa en la tasa de recurrencia. Lumley revisó la supervivencia de pacientes por cirugía laparoscópica para los Estados Duke C (Cualquier T N1-2 Mo) encontrando un 74% de mejores resultados que los datos históricos de la cirugía abierta para el mismo Estado C del 40-50%. Concluyendo, estos autores admiten una mejoría en los resultados a largo plazo en supervivencia, no siendo conclusivos en admitir que la cirugía mínimamente invasiva mejore los resultados oncológicos.

Las razones moleculares en que se basan los mecanismos inmunes se expresan en tres respuestas así:

1. Respuesta mediada por células
2. Respuesta inflamatoria
3. Respuesta de hipersensibilidad retardada.

La hipersensibilidad retardada valorada pre y postoperatoriamente es una de las formas simples de evaluar la actividad de este tipo de respuesta. Muchos de estos ensayos se han realizado en cirugía colorrectal y específicamente en cáncer, pero otros se han desarrollado en estudios de colecistectomía laparoscópica vs. colecistectomía abierta o en procedimientos antirreflujo. El estudio de Allendorf, en 1996, demostró una menor respuesta de hipersensibilidad retardada en pacientes a quienes se les realizó resección de ciego por vía laparoscópica vs. abierta hasta el tercer día postoperatorio cuando esta proporción se igualó (9, 10).

Existen también un gran número de citoquinas liberadas posteriormente a la cirugía o cualquier traumatismo, es el caso de la IL-6 (Interleuquina 6), IL- 8 y la IL-1 beta.

En el tema que nos compete se encontraron aumentos de estas sustancias en el postoperatorio de cirugía colorrectal abierta en comparación con la cirugía laparoscópica, de significancia en las primeras 24 horas (11, 12).

Finalmente la respuesta mediada por células ha sido más extensamente estudiada en estos casos e incluye una serie de interacciones que finalmente condensan los tipos de respuesta inmune ya descritos. Los linfocitos T y las células asesinas (Natural Killer) se han encontrado en niveles bajos como respuesta al trauma. Pero la identificación colateral de estas células a través de los niveles de interferón gamma y de la IL-4 encontraron alteraciones importantes en el radio de identificación th1/th2 entre laparoscopia y colectomía abierta, predominando la th2 en la primera, con implicación en la respuesta asociada a linfocitos B, así como también el predominio de la relación entre CD4 y CD8 con preponderancia de las células ayudadoras en los pacientes llevados a cirugía laparoscópica vs. abierta. Otros estudios in vitro de la función de macrófagos y monocitos están

en relación con la insuflación del neumoperitoneo con CO2 inhibiendo la función de los macrófagos. También la disminución en la expresión del HLA DR en los pacientes abiertos para colectomía favoreciendo a los pacientes intervenidos por laparoscopia en el cuarto día postoperatorio (13).

Todos estos ensayos de la biología de los tumores demuestran que la preservación de la respuesta inmune mediada por células puede tener una ventaja en la disminución de la rata de infección y la defensa contra los tumores.

Cualquiera de las dos vías, laparoscópica o abierta afectan el crecimiento tumoral dramáticamente en el pos operatorio (14). Se ha demostrado una tasa de crecimiento mayor comparando cualquiera de las procedimientos versus únicamente anestesia, incluyendo disminución significativa de la apoptosis. Todo este proceso está activado por la presencia de la proteína 3 ligadora del factor de crecimiento asociado a la insulina (insulinlike growth-factor binding protein 3 IGFBP 3). Los niveles de esta proteína están afectados en ambos procedimientos; en un 80% hay depleción de esta proteína en los procedimientos abiertos y sólo en 30 % de los laparoscópicos (15).

Como se puede ver, aún no se ha reconocido el estándar en el tratamiento del cáncer colorrectal teniendo en cuenta los aspectos de biología y respuesta inmune. Pensar en los elementos técnicos de la cirugía y sus consecuencias clínicas hace olvidar el papel de importancia que juega la inmunidad en el tratamiento integral de los tumores. Tal vez en el futuro, la medida necesaria para llevar estos pacientes a cirugía será optimizar la inmunidad tan afectada en esos estados y probablemente el procedimiento menos invasivo sea la opción quirúrgica, más efectiva en ese aspecto. La cirugía laparoscópica para cáncer colorrectal se visualiza como un factor muy importante y dependiente en la preservación de esa inmunidad.

Referencias

1. Cera SM, Wexner SD. Minimally invasive treatment of colon cancer. Department of Colorectal Surgery, Cleveland Clinic Florida. *Cancer J* 2005; 11(1): 26-35.
2. Paraskeva PA, Aziz O, Darzi A. Laparoscopic surgery for colon cancer. Department of Surgical Oncology and Technology, Imperial College London. *Surg Clin North Am* 2005; 85(1): 49-60.
3. Davies MM, Larson DW. Laparoscopic surgery for colorectal cancer: the state of the art. Division of Colon and Rectal Surgery Mayo Clinic and Mayo Foundation. *Surg Oncol* 2004; 13(2-3): 111-8.
4. Clinical Outcomes of Surgical Therapy Study Group. A comparison of Laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer. *N England Journal of Medicine* 2004; 350(20): 2050-9.
5. DeVita V, Hellman S and Rosemberg S. *Cancer: Principles and Practices of Oncology*. 7 ed. Lippincott. ¿¿¿Año??
6. Kirkman I, Cekic V, Poltaratskaia N, Asi Z, Bessler M, Whelan RL. Plasma from patients undergoing major open surgery stimulates in vitro tumor growth; lower IGF-BP3 levels may, in part, account for this change. *Surgery* 2002; 132: 186-92.
7. Lumley J, Stitz R, Stevenson A. Laparoscopic colorectal surgery for cancer: intermediate to long term outcomes. *Diseases of Colon and Rectum* 2002; 45(7): 867-72.
8. Delgado S, Momblan D, Salvador L, Bravo R, Castells A, Ibarzabal A, Pique JM, Lacy AM. Laparoscopic-assisted approach in rectal cancer patients: lessons learned from >200 patients. *Surg Endosc* 2004; 18(10): 1457-62. Epub 2004 Aug 26.
9. Allendorf JD, Bessler M, Whelan RL. Better preservation of immune function after laparoscopic-assisted versus open bowel resection in a murine model. *Diseases of colon and Rectum* 1996; 39: 67-72.
10. Whelan RL, Franklin M, Holubar SD. Postoperative cell mediated immune response is better preserved after laparoscopy than laparotomy. *Surgical Endoscopy* 2003; 17(6): 972-8.
11. Leung KL, Lai PB, Ho RL. Systemic cytokine response after laparoscopic-assisted resection of rectosigmoid carcinoma: a prospective randomized trial. *Annals of Surgery* 2000; 231(4): 506-11.
12. Wu FP, Sietses C, Von Blumberg BM. Systemic and peritoneal inflammatory response after laparoscopic or conventional colon resection in cancer patients. *Diseases of Colon and Rectum* 2003; 46(2): 147-55.
13. Patricia Sylla, Kirkman Irena, Whelan RL. Immunological advantages of advanced laparoscopy. *Surgical Clinics of North America* 2005; 85: 1-18.
14. Whelan RL. Lawrence. The Oncologic and Immunologic Ramifications of Open and Laparoscopic Methods. Presentation at the Cleveland Clinic Postgraduate Course 2004; Weston, Florida USA.
15. Wu FP, Hoekman K, Sietses C, von Blumberg BM, Meijer S, Bonjer HJ, Cuesta MA. Systemic and peritoneal angiogenic response after laparoscopic or conventional colon resection in cancer patients: a prospective, randomized trial. *Dis Colon Rectum* 2004; 47(10): 1670-4.