

## Evaluación del compromiso linfonodal en el cáncer gástrico mediante Dímero D\*

Drs. FRANCISCO VENTURELLI M.<sup>1,2</sup>, MAURICIO GABRIELLI N.<sup>1,2</sup>, ALIRO VENTURELLI L.<sup>1,2</sup>, MARCELA CÁRCAMO I.<sup>3</sup>, CLAUDIO CIFUENTES V.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Instituto de Cirugía. Universidad Austral de Chile.

<sup>2</sup> Servicio de Cirugía. Hospital Base Valdivia.

<sup>3</sup> Magíster en Salud Pública y Epidemióloga. Valdivia, Chile.

### Abstract

#### No association between serum D Dimer levels and lymph node involvement among patients with gastric cancer

**Background:** D Dimer levels can be predictors of lymph node involvement in gastric cancer. **Aim:** To evaluate the association between D Dimer levels and lymph node involvement among patients with gastric cancer. **Material and Methods:** In 32 patients with gastric cancer, aged 38 to 86 years (24 males), subjected to a curative surgery, D Dimer was measured in the preoperative period. Its levels were associated with the number of regional lymph nodes involved and the tumor stage, according to the pathological report of the surgical piece. **Results:** There was no significant correlation between D Dimer levels and the number of involved lymph nodes ( $r = 0.18$ ,  $p = NS$ ). **Conclusions:** In this series of patients with gastric cancer, there was no association between serum D Dimer levels and the number of involved regional lymph nodes.

**Key words:** Gastric cancer, lymph node involvement, D Dimer.

### Resumen

**Introducción:** En el cáncer gástrico resecado el principal factor pronóstico es el compromiso linfonodal. Estudios han demostrado que en el adenocarcinoma esofágico los niveles plasmáticos de Dímero D, se correlacionan con el compromiso linfonodal. Recientemente, Kwon HC demostró lo mismo en el adenocarcinoma gástrico. **Objetivo:** Establecer si el valor plasmático de Dímero D en el preoperatorio se correlaciona con el compromiso linfonodal en pacientes con adenocarcinoma gástrico resecado. **Métodos:** Estudio correlacional. Durante un año, a los pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma gástrico operados en el Hospital Base Valdivia, se les solicitó niveles plasmáticos de Dímero D, dentro del estudio preoperatorio. Causas de exclusión fueron: rechazo de ingreso al estudio, presencia de coagulopatía, los puncionados 48 horas antes del ingreso, los irresecales o con linfadenectomía insuficiente. El resultado del examen se correlacionó con el número de linfonodos comprometidos y el estadio tumoral (TNM) que informaba la biopsia definitiva de la pieza quirúrgica. Software utilizado: XLstat. **Resultados:** Para el análisis se incluyeron 32 casos. La mediana de edad: 66 años, la ubicación más frecuente fue tercio superior (52,94%) y el 28,13% de los pacientes se

\*Recibido el 10 de Marzo de 2010 y aceptado para publicación el 29 de Abril de 2010.

Correspondencia: Dr. Francisco Venturelli M.  
Guillermo Buhler 1645 Dpto 504, Osorno, Chile.  
E-mail: fcoventurelli@gmail.com

encontraban en estadio IIIA. El coeficiente de correlación entre nivel plasmático de Dímero D y el número de linfonodos comprometidos fue de 0,18 ( $p = 0,3411$ ). **Conclusión:** De acuerdo a los resultados obtenidos en este estudio, existe correlación positiva débil entre los niveles plasmáticos de Dímero D y el número de linfonodos comprometidos en el adenocarcinoma gástrico, no concordando con lo actualmente publicado.

**Palabras clave:** Dímero D, cáncer gástrico, metástasis linfática.

## Introducción

Está aceptado mundialmente que el tratamiento más efectivo para el cáncer gástrico es la cirugía, lo cual significa reseca total o parcialmente el estómago, más su primera y segunda barrera linfonodal. El compromiso linfonodal y la profundidad de la invasión cancerosa son los factores más importantes en el pronóstico de esta patología<sup>1</sup>. Actualmente la única forma de saber cuáles y cuántos linfonodos son los que realmente están comprometidos, es a través de la biopsia de la pieza quirúrgica, es decir, en el postoperatorio.

Hoy en día los exámenes que muestran los mejores resultados en cuanto a predecir en el preoperatorio el nivel de compromiso linfonodal en el cáncer gástrico, son la tomografía computada y la endosonografía, sin embargo, su sensibilidad (S) y especificidad (E) en las mejores series alcanza entre un 70-80%<sup>2</sup>.

Si existiera dentro del estudio preoperatorio del cáncer gástrico algún examen, que pudiera predecir de forma fehaciente cuántos y cuáles linfonodos están comprometidos, se podría reducir de forma importante la extensión de la resección linfonodal, mediante una resección selectiva de los ganglios, con lo que disminuiría la morbimortalidad no despreciable que esta conlleva.

A causa de que el cáncer produce un estado de hipercoagulabilidad sanguínea, mediante la activación del factor VII y X, se han llevado a cabo varios estudios con el propósito de evidenciar si alguna prueba de coagulación es capaz de predecir la extensión de la enfermedad durante el preoperatorio. En cáncer de esófago de tercio distal (adenocarcinoma), se ha visto que habría una importante correlación entre el valor plasmático de Dímero D (prueba de coagulación que mide el nivel plasmático del producto de la degradación del fibrinógeno) y el compromiso linfonodal<sup>3</sup>. El único trabajo en cáncer gástrico con relación a este tema fue publicado el año 2008, y concluyó que el tiempo de protrombina y el valor plasmático de Dímero D podrían predecir el compromiso linfonodal y el estadio clínico del cáncer gástrico operado<sup>4</sup>.

El objetivo general de este estudio es determinar la correlación entre el valor plasmático de Dímero D preoperatorio y el número de linfonodos comprometidos de la pieza quirúrgica en pacientes con

adenocarcinoma gástrico. Objetivos específicos: De existir una correlación significativa entre ambas pruebas, evaluar su sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN). Evaluar la correlación entre el valor plasmático de Dímero D preoperatorio y estadio tumoral (TNM) de la pieza quirúrgica en pacientes con adenocarcinoma gástrico.

## Material y Método

Estudio correlacional de prueba diagnóstica. Todos los pacientes que ingresaron al Servicio de Cirugía Adulto del Hospital Base Valdivia (H.B.V) con el diagnóstico de adenocarcinoma gástrico, realizado por biopsia endoscópica, se les solicitó, dentro del estudio preoperatorio habitual, niveles plasmáticos de Dímero D, previa firma de un consentimiento informado. El período de estudio fue de 12 meses.

Los pacientes seleccionados fueron todos aquellos que ingresaron al Servicio de Cirugía adulto del H.B.V con el diagnóstico de cáncer gástrico por biopsia endoscópica que tuvieran indicación quirúrgica de éste y que accedieron a participar libremente en este estudio por medio de la firma de un consentimiento informado. Fueron excluidos todos aquellos pacientes que libremente no desearon participar en este estudio, los que presentaron una comorbilidad, que contraindicó la cirugía, los que presentaron coagulopatía, los que recibieron una punción dentro de las últimas 48 hrs a la toma del Dímero D, los con insuficiencia renal, los con linfadenectomía insuficiente para ser clasificados según la TNM (15 linfonodos) y los irresecales.

El Dímero D se obtuvo de una muestra venosa, la cual se sustrajo bajo técnica aséptica por el personal de enfermería del servicio, el mismo día, o al día siguiente del que el paciente ingresó al hospital, siempre previo a la cirugía. Las muestras se enviaron, dentro de los próximos 30 minutos a la toma de ella, al laboratorio de nuestro hospital. La muestra fue trasladada por personal del servicio en un envase con anticoagulante. En el laboratorio, las muestras fueron procesadas por tecnólogos médicos de dicho establecimiento, no ciegos al diagnóstico. La medición del Dímero D se realizó bajo una técnica inmunoturbimétrica. Se consideró normal valores entre 0-0,5 microgramos/dl.

Una vez obtenida la biopsia diferida de la pieza quirúrgica, se procedió a tabular los datos obtenidos comparando los niveles plasmáticos del Dímero D (mcg/dl) con el número de linfonodos comprometidos que informó el anatomopatólogo sobre la pieza quirúrgica extraída mediante la cirugía. La prueba de oro (*gold standard*) para evaluar la S, E, VPP y VPN fue el compromiso linfonodal, informado por el patólogo, sobre la biopsia definitiva de la pieza quirúrgica.

### Análisis estadístico

La descripción de los pacientes se realizó aplicando estadística descriptiva de las variables: edad, sexo, tipo de gastrectomía, tipo de linfadenectomía, número de linfonodos comprometidos.

Para el análisis estadístico se realizó una base de datos con los resultados obtenidos de estos 2 exámenes, (Dímero D y la prueba de oro) y se determinó la distribución de ellos. Si la variable (cuantitativa) valor plasmático de Dímero D y número de linfonodos comprometidos resultasen ser normales se aplicaría la prueba de Correlación de Pearson y si no, la Prueba de Correlación de Spearman para evaluar el grado de correlación. Para evaluar la correlación entre el valor plasmático de Dímero D y el estadio tumoral se utilizó la prueba de correlación de Spearman.

Para el análisis se utilizó el software XLstat 2007.

### Resultados

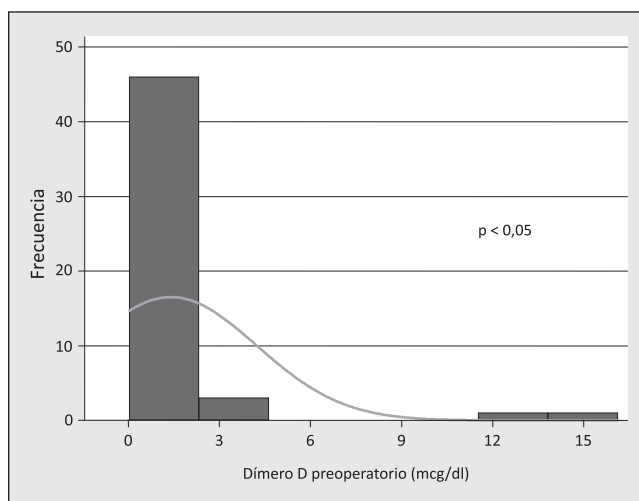
De un total de 41 pacientes, se incluyeron para efectos de análisis a 32 casos. Cuatro pacientes fueron irresecales. En cuatro no se realizó una linfadenectomía suficiente (todos por gastrectomía paliativa) y un paciente tenía insuficiencia renal.

La mediana edad de los pacientes fue 66 (38-86) años. La distribución por sexo fue mayor para el masculino con 24 (75%) casos. La mayoría de los tumores se encontraban localizados en el tercio superior (52,94%) del estómago. El estadio más frecuente fue el IIIA con un 28,13%. En promedio se resecaron 30 linfonodos por paciente (15-54) (Tabla 1).

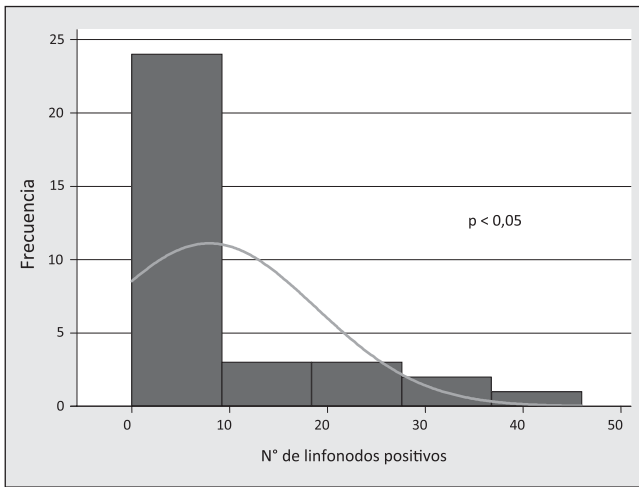
La distribución de las variables nivel plasmático de Dímero D y linfonodos comprometidos, se aprecian en las Figuras 1 y 2 ( $p = 0,00000$ ).

**Tabla 1. Características clínicas y anatomopatológicas de los pacientes con adenocarcinoma gástrico incluidos en el estudio**

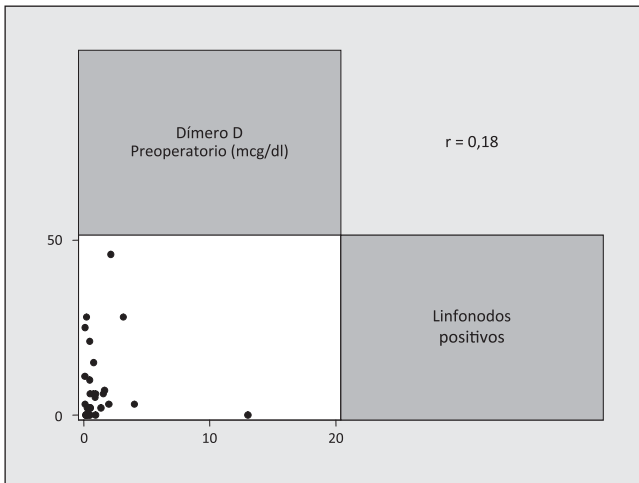
	n pacientes	%
<i>Localización por tercio del estómago</i>		
Superior		
Medio	18	56,25
Inferior	8	25
	6	18,75
<i>Gastrectomía</i>		
Total	22	68,75
Subtotal	10	31,25
<i>Grado de diferenciación</i>		
Bien	1	3,12
Moderado	13	40,62
Mal	16	50
Indiferenciado	2	6,25
<i>Tipo histológico</i>		
Tubular	19	59,37
Papilar	1	3,125
Tubulopapilar	4	12,5
Anillo de sello	4	12,5
Mucinoso	2	6,25
Indiferenciado	2	6,25
<i>Estadio</i>		
IA	4	12,5
IB	1	3,125
II	6	18,75
IIIA	9	28,12
IIIB	5	15,62
IV	7	21,87



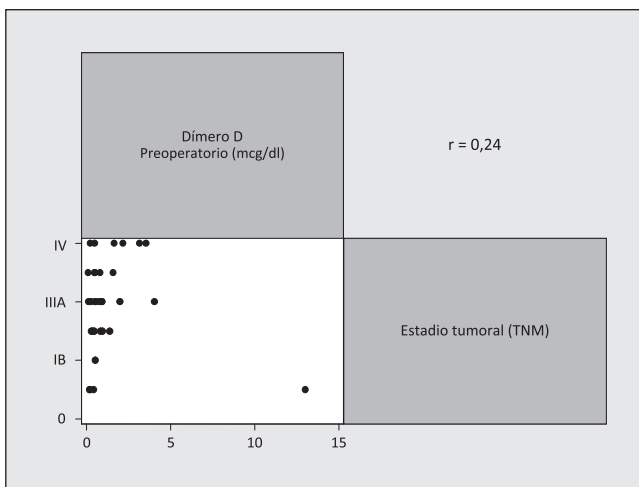
**Figura 1.** Curva de distribución de la variable valor plasmático de Dímero D en los pacientes con adenocarcinoma gástrico.



**Figura 2.** Curva de distribución de la variable número de linfonodos comprometidos en los pacientes con adenocarcinoma gástrico.



**Figura 3.** Gráfico de correlación entre el nivel plasmático de Dímero D y el número de linfonodos comprometidos en los pacientes con adenocarcinoma gástrico.



**Figura 4.** Gráfico de correlación entre el nivel plasmático de Dímero D y el estadio tumoral (TNM) en los pacientes con adenocarcinoma gástrico.

Existe una correlación positiva débil entre nivel plasmático de Dímero D y el número de linfonodos comprometidos, coeficiente de correlación de Spearman ( $r$ ) fue de 0,18 ( $p = 0,3411$ ) (Figura 3).

Al evaluar la correlación entre el nivel plasmático de Dímero D y el estadio tumoral (TNM), resultó haber una correlación positiva débil, coeficiente de correlación de Spearman ( $r$ ) 0,24 ( $p = 0,18$ ) (Figura 4).

Debido a que ni el compromiso linfonodal ni el estadio presentaron una correlación  $> 0,7$  no se realizaron las Curvas de ROC.

## Discusión

Actualmente el mejor examen en cáncer gástrico para predecir el compromiso linfonodal y el compromiso en profundidad de la pared gástrica es la endosonografía, la cual posee una sensibilidad y especificidad no mayor a un 90%<sup>2,5</sup>.

Debido a que ambos parámetros son los factores pronósticos más importantes de esta enfermedad<sup>6,7</sup>, sería trascendental conocerlos en el preoperatorio para lograr una mejor toma de decisiones con respecto a su tratamiento.

Es ya conocido, que la presencia de cáncer aumenta el riesgo de tromboembolismo venoso y arterial, debido al estado de hipercoagulabilidad que este provoca<sup>8</sup>. El riesgo de trombosis se eleva producto de que las células tumorales son capaces de activar la vía extrínseca y facilitar la actividad fibrinolítica, mecanismos necesarios para invadir y desarrollar metástasis. Se ha visto que la activación sistémica de la hemostasia y la fibrinólisis se correlacionan con la progresión clínica de la enfermedad, baja respuesta a quimioterapia (QMT) y a un peor pronóstico en el cáncer de colon y pulmón<sup>3,9</sup>.

El Dímero D es un producto de la degradación de la fibrina que se produce cuando la fibrina es degradada por la plasmina mediante la activación del activador del plasminógeno tisular protein serasa, por lo que sus niveles sanguíneos se elevan al producirse la degradación de un trombo. Debido a que el tumor utiliza mecanismos de coagulación para su diseminación, se han estudiado varias pruebas serológicas entre ellas el Dímero D para ver su correlación con la etapificación tumoral.

En cáncer de pulmón, ovario, mama, colon y esófago, está demostrado que el nivel plasmático del Dímero D se relaciona al estadio tumoral y al pronóstico<sup>3,10-15</sup>. Recientemente, mientras aún estábamos realizando nuestro estudio, apareció publicado un estudio coreano, con 110 pacientes con cáncer gástrico que concluye que el tiempo de protrombina y el valor plasmático de Dímero D podrían predecir el compromiso linfonodal y el estadio clínico del

cáncer gástrico<sup>4</sup>. Este grupo obtuvo en el análisis univariado que el Dímero D se correlaciona con el tamaño tumoral ( $rs \frac{1}{4} 0,224$ ,  $p = 0,009$ ), el compromiso en profundidad de la pared gástrica (T) ( $rs \frac{1}{4} 0,258$ ,  $p = 0,007$ ), el compromiso linfonodal (N) ( $rs \frac{1}{4} 0,263$ ,  $p = 0,006$ ) y el estadio tumoral según la TNM ( $rs \frac{1}{4} 0,304$ ,  $p = 0,001$ ). Sólo la relación con el compromiso linfonodal fue evaluada mediante un análisis multivariado, no encontrando significancia estadística.

El por qué este estudio no obtuvo los mismos resultados que el grupo coreano, es atribuible a que este último no utilizara un material y método adecuado para el análisis de sus datos y, a pesar de que obtuvieron resultados significativos, sus intervalos de confianza fueron muy grandes. Por otra parte, no evaluaron la asociación entre esta prueba y el T, TNM y el tamaño tumoral en el análisis multivariado donde, quizás al igual que con el compromiso linfonodal, esta asociación significativa podría desaparecer.

Si bien el Dímero D es un examen barato y muy asequible, es conocido que se puede elevar por varias otras causas, por lo que su especificidad en general es baja con resultados muy variables.

Algo criticable de nuestro estudio es el bajo número de pacientes, pero la correlación que obtuvimos fue tan débil, que no tuvo sentido seguir con el mismo.

En conclusión, de acuerdo a los resultados obtenidos en esta ocasión, se observa una correlación positiva débil entre los niveles plasmáticos de Dímero D y el número de linfonodos comprometidos y entre los niveles plasmáticos de Dímero D y el estadio tumoral en el adenocarcinoma gástrico, no concordando con lo actualmente publicado.

## Referencias

1. Siewert JR, Böttcher K, Stein HJ, Roder JD, and the German Gastric Carcinoma Study Group. Relevant Prognostic Factors in Gastric Cancer Ten-Year Results of the German Gastric Cancer Study. *Ann Surg* 1998; 228: 449-461.
2. Habermann CR, Weiss F, Riecken R, Honarpisheh H, Bohnacker S, Staedtler C, et al. Preoperative staging of gastric adenocarcinoma: comparison of helical CT and endoscopic US. *Radiology* 2004; 230: 465-471.
3. Tomimaru Y, Yano M, Takachi K, Kishi K, Miyashiro I, Ohue M, et al. Plasma D-dimer levels show correlation with number of lymph node metastases in patients with esophageal cancer. *J Am Coll Surg* 2006; 202: 139-145.
4. Kwon HC, Oh SY, Lee S, Kim SH, Han JY, Koh RY, et al. Plasma levels of prothrombin fragment F1+2, D-dimer and prothrombin time correlate with clinical stage

- and lymph node metastasis in operable gastric cancer patients. *Jpn J Clin Oncol* 2008; 38: 2-7.
5. Tsendsuren T, Jun SM, Mian XH. Usefulness of endoscopic ultrasonography in preoperative TNM staging of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 43-47.
  6. Huang CM, Lin BJ, Lu HS, Zhang XF, Li P, Xie JW. Prognostic impact of metastatic lymph node ratio in advanced gastric cancer from cardia and fundus. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 4383-4388.
  7. Celen O, Yildirim E, Berberoglu U. Prognostic impact of positive lymph node ratio in gastric carcinoma. *J Surg Oncol* 2007; 96: 95-101.
  8. Hoffman R, Haim N, Brenner B. Cancer and thrombosis revisited. *Blood Rev* 2001; 15: 61-67.
  9. Dogan M, Demirkazik A. Venous thromboembolism in patients with cancer and its relationship to the coagulation cascade and vascular endothelial growth factor. *Support Cancer Ther* 2005; 3: 28-34.
  10. Kilic M, Yoldas O, Keskek M, Ertan T, Tez M, Gocmen E, et al. Prognostic value of plasma D-dimer levels in patients with colorectal cancer. *Colorectal Dis* 2008; 10: 238-241.
  11. Oya M, Akiyama Y, Okuyama T, Ishikawa H. High preoperative plasma D-dimer level is associated with advanced tumor stage and short survival after curative resection in patients with colorectal cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2001; 31: 388-394.
  12. Dirix LY, Salgado R, Weytjens R, Colpaert C, Benoy I, Huget P, et al. Plasma fibrin D-dimer levels correlate with tumour volume, progression rate and survival in patients with metastatic breast cancer. *Br J Cancer* 2002; 86: 389-395.
  13. Blackwell K, Haroon Z, Broadwater G, Berry D, Harris L, Iglehart JD, et al. Plasma D-dimer levels in operable breast cancer patients correlate with clinical stage and axillary lymph node status. *J Clin Oncol* 2000; 18: 600-608.
  14. Koh SC, Khalil R, Lim FK, Ilancheran A, Choolani M. The association between fibrinogen, von Willebrand Factor, antithrombin III, and D-dimer levels and survival outcome by 36 months from ovarian cancer. *Clin Appl Thromb Hemost* 2006; 12: 3-8.
  15. Altıay G, Ciftci A, Demir M, Kocak Z, Sut N, Tabakoglu E, et al. High plasma D-dimer level is associated with decreased survival in patients with lung cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2007; 19: 494-498.