

## ORIGINALS

# Papel de la trombocitosis en el adenocarcinoma de endometrio

M. Sánchez y J.V. Torres

Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología. Facultad de Medicina y Odontología. Valencia. España.

## SUMMARY

The association between malignant neoplasm and thrombocytosis is well known. In this work is analysed the prevalence of this condition in adenocarcinoma of the endometrium, its relationship with other factors, and its prognostic impact. A study of 499 cases was made, comparing the number of platelets with age, parity, fertile interval, duration of symptoms, therapeutic delay, tumour markers Ca 125, Ca 153, Ca 199 and CEA, FIGO stage, histology, tumoral grade, and myometrial invasion and also, the prognostic impact of thrombocytosis. Taking as a cut off point 300,000 platelets per microlitre significantly more elevated levels of Ca 125, Ca 153, and CEA were observed. Taking as a cut off point 400,000 platelets per microlitre, it was observed that there was a longer period of symptomatology prior to consultation in the thrombocytosis cases, and significantly more elevated levels of CEA: there were also significant differences in both the FIGO stage, tumour grade, and myometrial invasion. Statistically significant differences were found in levels of survival, depending on the number of platelets.

## INTRODUCCIÓN

En 1872 el alemán L. Riess describió por primera vez la asociación entre neoplasia maligna y trombocitosis<sup>1</sup>; recientemente, diversos autores han estudiado la prevalencia de trombocitosis en carcinomas, así como su impacto pronóstico. Existen indicios de que un recuento de plaquetas elevado se asocia con mal pronóstico en los cánceres de pulmón y de colon y en el mesotelioma maligno<sup>2-4</sup>. También se ha estudiado su relación con adenocarcinoma de endometrio, carcino-

ma de cérvix y cáncer epitelial de ovario<sup>5-8</sup>. En el presente estudio se analiza la prevalencia de trombocitosis en el adenocarcinoma de endometrio y su relación con otros factores, así como su impacto pronóstico.

## PACIENTES Y MÉTODOS

Entre 1975 y 2001, fueron consecutivamente diagnosticadas, tratadas y sometidas a revisiones periódicas 620 pacientes con adenocarcinoma endometrial.

En una base de datos creada en Access para este estudio, se incluyeron los siguientes datos: filiación, fecha de nacimiento, fecha de primera visita, antecedentes familiares, enfermedades concomitantes, menarquia, paridad, menopausia, intervalo fértil (años entre la menarquia y la menopausia), toma de anovulatorios, sintomatología y duración de la misma (tiempo transcurrido entre el inicio de la sintomatología y el inicio del tratamiento), retraso terapéutico (tiempo entre el diagnóstico y el tratamiento), número de plaquetas, CEA, CA125, CA153, CA199, diagnóstico anatomo-patológico, grado tumoral, porcentaje de penetración miometrial, citología peritoneal, tratamiento y estadio. Se excluyó del estudio a 121 pacientes de las que no constaba el número de plaquetas o que presentaban alguna condición asociada a trombocitosis, como enfermedad del colágeno o enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Las pacientes con otras neoplasias ginecológicas malignas, incluidas las mamarias, representaban el 9% del total de los casos (3,7%, carcinoma mamario; 3,2%, cáncer epitelial de ovario; 1%, cáncer de colon; 0,3%, ovario y colon; 0,2%, ovario, colon y mama; 0,2%, mieloma; 0,2%, tumor de células hiliares, y 0,2%, otros). En el momento del diagnóstico, el 92,9% de las pacientes eran posmenopáusicas. Las pacientes fueron revisadas uno, tres y seis meses después del tratamiento inicial, y posteriormente cada año durante diez años.

Aceptado para su publicación el 22 de julio de 2002.

Los informes histopatológicos fueron revisados y los casos reestadificados según la clasificación de la FIGO de 1988. Resultaron 296 estadios I, más frecuentemente el Ib (157); 81 estadios II, 86 estadios III y 36 estadios IV. Respecto al tipo histopatológico, los porcentajes fueron los siguientes: adenocarcinoma endometrioides, 86,1%; papilar seroso, 5,5%; indiferenciado, 3,1%; de células claras, 2,9%, y otros, 2,4%. Segundo el grado de diferenciación tumoral, los porcentajes fueron los siguientes: G1 en el 38,5%, G2 en el 39,2% y G3 en el 21,8% restante. Se practicó citología del lavado peritoneal en el 44,5% de los casos, que resultó negativa en el 89,7% de los análisis.

Se define un número elevado de plaquetas (o hiperplaquetosis) cuando es mayor de 300.000/ $\mu$ l, y trombocitosis cuando hay más de 400.000 trombocitos/ $\mu$ l. Para el análisis estadístico se utilizaron las pruebas de la  $\chi^2$  de Pearson y la prueba exacta de Fisher para las tablas de contingencia; U de Mann-Withney y t de Student para los datos continuos. Para el análisis de supervivencia se utilizaron las pruebas de Kaplan-Meier. Se consideró un valor de  $p < 0,05$  estadísticamente significativo.

## RESULTADOS

La media del número de plaquetas en la analítica preoperatoria resultó 266.870/ $\mu$ l (rango, 20.000-926.000). En 145 casos (28,6%), el recuento plaquetario resultó mayor de 300.000; y en 43 casos (8%), mayor de 400.000. Tomando como punto de corte estas cifras, comparamos la edad, la paridad, el intervalo fértil, la duración de la sintomatología, el retraso terapéutico y los marcadores tumorales CA125, CA15,3, CA199 y CEA. Los resultados se muestran en las tablas I y II; se observan diferencias estadísticamente significativas en las cifras de CA125, CA15,3, y CEA en el primer grupo (punto de corte en 300.000 plaquetas). En la comparación entre trombocitosis y su ausencia, se observan diferencias estadísticamente significativas en la duración de la sintomatología y las cifras de CEA.

Las pacientes con trombocitosis y número elevado de plaquetas presentaron con mayor frecuencia: enfermedad avanzada (estadios II-IV), lesiones pobremente diferenciadas (G3), tipo histológico diferente de adenocarcinoma y porcentaje de invasión miometrial mayor del 50%. Estas diferencias resultaron estadísticamente significativas en los casos con trombocitosis, excepto para el tipo histológico (tablas III y IV).

De las pacientes que sufrieron recurrencia durante el seguimiento, el 61% había presentado número ele-

**TABLA 1. Comparación entre hiperplaquetosis y cifras normales de plaquetas**

	TROMBOCITOSIS	N	MEDIA	P
Edad, años	$\geq 300$	145	62,90	NS
	< 300	354	63,10	
Paridad, n	$\geq 300$	145	2,21	NS
	< 300	354	2,16	
Intervalo fértil, años	$\geq 300$	129	36,65	NS
	< 300	334	37,02	
Duración sintomatología, meses	$\geq 300$	144	7,70	NS
	< 300	344	7,02	
Retraso terapéutico, meses	$\geq 300$	145	4,97	NS
	< 300	350	6,88	
CA125, UI/ml	$\geq 300$	91	159,66	0,006
	< 300	244	54,55	
CA153, UI/ml	$\geq 300$	38	28,21	0,006
	< 300	111	19,76	
CA199, UI/ml	$\geq 300$	88	141,17	NS
	< 300	230	89,69	
CEA, UI/ml	$\geq 300$	95	13,65	NS
	< 300	242	2,66	0,002

NS: no significativo.

**TABLA 2. Comparación entre trombocitosis y cifras normales de plaquetas**

	TROMBOCITOSIS	N	MEDIA	P
Edad, años	$\geq 400$	43	62,91	NS
	< 400	456	63,05	
Paridad, n	$\geq 400$	43	2,12	NS
	< 400	456	2,18	
Intervalo fértil, años	$\geq 400$	36	36,92	NS
	< 400	427	36,92	
Duración sintomatología, meses	$\geq 400$	42	12,00	0,001
	< 400	446	6,77	
Retraso terapéutico, meses	$\geq 400$	43	5,14	NS
	< 400	452	6,43	
CA125, UI/ml	$\geq 400$	26	71,92	NS
	< 400	309	84,05	
CA153, UI/ml	$\geq 400$	9	20,26	NS
	< 400	140	22,00	
CA199, UI/ml	$\geq 400$	24	70,04	NS
	< 400	294	106,70	
CEA, UI/ml	$\geq 400$	29	36,62	0,001
	< 400	308	2,85	

NS: no significativo.

vado de plaquetas al diagnóstico. Tomando como punto de corte 400.000 plaquetas, sería el 39%, es decir, el 61% de las recurrencias ocurría en pacientes sin trombocitosis al diagnóstico y el 39% en pacientes que sí la habían presentado, diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0,005$ ). Las tasas de supervivencia en los grupos de menos de 300.000 plaquetas/ $\mu$ l, entre 300.000 y 400.000, y más de 400.000 fueron del 97, el 95 y el 60%, respectiva-

**TABLA III. Comparación entre hiperplaquetosis y cifras normales de plaquetas**

	$\geq 300.000$ PLAQUETAS/ $\mu$ l	$< 300.000$ PLAQUETAS/ $\mu$ l	P
FIGO			
I	80 (55,2%)	221 (62,4%)	
II-IV	65 (44,8%)	133 (37,6%)	NS
Histología			
Endometrioides	122 (84,1%)	301 (85%)	
No endometrioides	23 (15,9%)	53 (15%)	NS
Grado tumoral			
1	57 (39,3%)	146 (41,2%)	
2	49 (33,8%)	144 (40,7%)	NS
3	39 (26,9%)	63 (17,8%)	
Invasión miometrial			
< 50%	80 (55,2%)	204 (57,6%)	
> 50%	65 (44,8%)	150 (42,4%)	NS

NS: no significativo.

**TABLA 4. Comparación entre trombocitosis y cifras normales de plaquetas**

	$\geq 400.000$ PLAQUETAS/ $\mu$ l	$< 400.000$ PLAQUETAS/ $\mu$ l	P
FIGO			
I	20 (46,5%)	281 (61,6%)	
II-IV	23 (53,5%)	175 (38,4%)	0,005
Histología			
Endometrioides	33 (76,7%)	390 (85,5%)	
No endometrioides	10 (23,3%)	66 (14,5%)	NS
Grado tumoral			
1	16 (37,2%)	187 (41%)	
2	11 (25,6%)	182 (39,9%)	0,005
3	16 (37,2%)	86 (18,9%)	
Invasión miometrial			
< 50%	20 (46,5%)	264 (57,9%)	
> 50%	23 (53,5%)	192 (42,1%)	0,001

NS: no significativo.

mente ( $p < 0,001$ ).

En el subgrupo de pacientes con otra neoplasia, la tasa de trombocitosis fue del 21,3%, estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ) al compararla con el 7,9% del grupo de pacientes sin otra neoplasia.

## DISCUSIÓN

El porcentaje de trombocitosis en nuestra serie es similar a los obtenidos en el cáncer de cérvix y muy superior al 1,5% obtenido en adenocarcinoma de endometrio<sup>5</sup>; estos mismos autores encontraron correlación estadísticamente significativa entre hiperplaquetosis y grado desfavorable (G2 y G3), pero las diferencias no resultaron estadísticamente significativas respecto al estadio, la invasión miometrial o la su-

pervivencia<sup>5</sup>. De los diferentes trabajos que han tratado las implicaciones pronósticas de la trombocitosis en las neoplasias ginecológicas, se desprenden diversos resultados, no siempre coincidentes. En el cáncer de cérvix, la trombocitosis se revela como un indicador independiente de mal pronóstico, tanto en pacientes tratadas quirúrgicamente<sup>6</sup> como en aquellas tratadas con radioterapia<sup>7</sup>. Sin embargo, un estudio del Grupo Ginecológico Oncológico<sup>9</sup> no demostró que la trombocitosis fuera un factor independiente en la supervivencia de pacientes con carcinoma epidermoide de cérvix, estadio Ib, tratadas quirúrgicamente; en cambio, este estudio sí encontró que la trombocitosis se comportaba como un marcador de la masa tumoral. Otros autores demostraron también que la trombocitosis actuaba como factor pronóstico en pacientes con cáncer de cérvix, aunque no de forma independiente; además, las mayores diferencias en la supervivencia según la presencia o no de trombocitosis, se observaron en estadios III y IV, con un número insuficiente de casos<sup>10</sup>.

El mecanismo fisiopatológico por el que se genera la trombocitosis en las enfermedades malignas no está claro. Se han propuesto factores reactivos tumorales con actividad similar a la de la trombopoietina<sup>11</sup>, y megacariocitopoyesis exagerada, compensatoria de la coagulopatía intravascular diseminada inducida por el tumor<sup>12,13</sup>. La interleucina 6 (IL-6) y el factor estimulador de colonias de granulocitos-macrófagos (GmCSF) también han sido implicados en el desarrollo de la trombocitosis asociada a tumores<sup>14-17</sup>. La IL-6 estimula la megacariocitopoyesis y la maduración de los megacariocitos<sup>18,19</sup>. En pacientes con carcinoma ovárico se han encontrado niveles más elevados de IL-6 en líquido ascítico que en suero; mientras la actividad de IL-6 en líquido ascítico está muy correlacionada con el recuento plaquetario<sup>14</sup>, los niveles séricos de IL-6 se han relacionado de forma inversa con el pronóstico de las pacientes con esta enfermedad<sup>20,21</sup>. Se han encontrado niveles elevados de GmCSF en pacientes con adenocarcinoma de endometrio, aunque no se comparaban dichos niveles con los de plaquetas<sup>22</sup>. Es posible que las interacciones entre las plaquetas y las células tumorales influyan en el proceso de metastatización tumoral<sup>23</sup>. Los antiagregantes y anticoagulantes tienen un potente efecto inhibitorio sobre las interacciones entre las plaquetas y las células tumorales, así como sobre metástasis espontáneas o experimentales<sup>23-25</sup>. Se han publicado tres casos de regresión espontánea de adenocarcinoma de endometrio<sup>26,27</sup>; en uno de ellos, la paciente padecía trombocitemia esencial, cuyo tratamiento (hidroxiurea) se discontinuó varios meses

antes del diagnóstico; en el momento del mismo, la paciente presentaba una masa infrarrenal de 4 cm demostrada mediante resonancia magnética y una masa subumbilical de 5 cm, cuya naturaleza neoplásica (adenocarcinoma) fue comprobada mediante biopsia; durante la laparotomía practicada cinco semanas después no se encontró ninguna de estas dos masas. La paciente no recibió tratamiento coadyuvante a la cirugía (histerectomía, salpingo-ooferectomía bilateral y omentectomía) y, seis años después, se encuentra libre de enfermedad. Los autores atribuyen la regresión al aumento en el número de plaquetas, con el resultado de fenómenos trombóticos y posterior necrosis<sup>27</sup>.

En nuestra serie, la trombocitosis es un factor pronóstico en las pacientes con adenocarcinoma de endometrio. La trombocitosis aparentemente también se asocia con el desarrollo de metástasis; así, el estudio del papel de las citocinas y el tratamiento con antiagregantes y anticoagulantes podrían llegar a ser de utilidad clínica, sobre todo en pacientes con otros factores de mal pronóstico, en especial el estadio clínico avanzado. Por otro lado, la neovascularización tumoral como «diana» de fenómenos trombóticos con posible efecto beneficioso parece otro campo abierto a la investigación.

## RESUMEN

Es conocida la asociación entre neoplasia maligna y trombocitosis. En el presente trabajo se analiza la prevalencia de esta condición en el adenocarcinoma de endometrio, su relación con otros factores y su impacto pronóstico. Se estudiaron 499 casos, comparando el número de plaquetas con la edad, la paridad, el intervalo fértil, la duración de la sintomatología, el retraso terapéutico, los marcadores tumorales CA125, CA153, CA199 y CEA, la estadificación de la FIGO, la histología y el grado tumorales, y la invasión miometrial. Asimismo, se analizó el impacto pronóstico de la trombocitosis. Tomando como punto de corte un número de plaquetas de 300.000/ $\mu$ l (hiperplaquetosis), se observaron cifras significativamente más elevadas de CA125, CA153 y CEA. Tomando como punto de corte 400.000 trombocitos/ $\mu$ l (trombocitosis), se observó mayor duración de la sintomatología previa a la consulta en los casos de trombocitosis, y cifras significativamente más elevadas de CEA; se observaron también diferencias significativas en cuanto al estadio FIGO, el grado tumoral y la invasión miometrial. Se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en las tasas de supervivencia

según la cifra de plaquetas.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Riess L. Zur pathologischen Anatomie des Blutes. Arch Anat Physiol Wissensch Med 1972;39:237-49.
2. Costantini V, Zacharski LR, Moritz TE, Edwards RL. The platelet count in carcinoma of the lung and colon. Thromb Haemost 1990;64:501-5.
3. Moller-Pedersen L, Milman N. Prognostic significance of thrombocytosis in patients with primary lung cancer. Eur Respir J 1996;9:1826-30.
4. Nakano T, Fujii J, Tamura S, Hada T, Higashino K. Thrombocytosis in patients with malignant mesothelioma. Cancer 1986;58:1699-701.
5. Menczer J, Geva D, Schejter E, Zakut H. Elevated platelet count in patients with endometrial carcinoma: correlation with selected prognostic factors and with survival. Int J Gynecol Cancer 1996;6:463-6.
6. Rodríguez GC, Clarke-Pearson DL, Soper JT, Berhuck A, Synan I, Dodge RK. The negative prognostic implications of thrombocytosis in women with stage IB cervical cancer. Obstet Gynecol 1994;83:445-8.
7. Hernández E, Lavine M, Dunton CJ, Gracely E, Parker J. Poor prognosis associated with thrombocytosis in patients with cervical cancer. Cancer 1992;69:2975-77.
8. Zeimet AG, Marth C, Müller-Holzner E, Daxenbichler G, Dapunt O. Significance of thrombocytosis in patients with epithelial ovarian cancer. Am J Obstet Gynecol 1994;170:549-54.
9. Hernández E, Heller P, Withney C, Diana K, Delgado G. Thrombocytosis in surgically treated stage IB squamous cell cervical carcinoma (a Gynecologic Oncology Group study). Gynecol Oncol 1994;55:328-32.
10. Lopes A, Daras V, Cross PA, Robertson G, Beynon G, Monaghan JM. Thrombocytosis as a prognostic factor in women with cervical cancer. Cancer 1994;74:90-2.
11. Corbett G, Perry DJ. Significance of thrombocytosis. Lancet 1983;I:77.
12. Dutcher JA. Hematologic abnormalities in patients with nonhematologic malignancies. Hematol Oncol Clin North Am 1987;1:281-9.
13. Edwards RL, Rickles FR, Moritz TE, Henderson WG, Zacharski LR, Forman WB, et al. Abnormalities of blood coagulation tests in patients with cervical cancer. Am J Clin Pathol 1988;88:596-602.
14. Gastl G, Plante M, Finstad CL, Wong GY, Federici MG, Bander NH, et al. High IL-6 levels in ascitic fluid correlate with reactive thrombocytosis in patients with epithelial ovarian cancer. Br J Haematol 1993;83:433-41.
15. Obata NH, Tamakoshi K, Shibata K, Kikkawa F, Tomoda Y. Effects of interleukin-6 on in vitro cell attachment, migration, and invasion of human ovarian carcinoma. Anticancer Res 1997;17:337-42.
16. Erroi A, Sironi M, Chiaffarino F, Zhen-Guo, Mengozzi M, Mantovani A. IL-1 and IL-6 release by tumor-associated macrophages from human ovarian carcinoma. Int J Cancer 1989;44:795-801.
17. Estrov Z, Talpaz M, Mavligit G, Pazdur D, Harris D, Greengberg SM, et al. Elevated plasma thrombopoietic activity in patients with metastatic cancer related thrombocytosis. Am J Med 1995;98:551-8.
18. Imai T, Koike K, Kubi T, Kikuchi T, Amano Y, Okumuro

- N, et al. Interleukina-6 supports human megakaryocyte proliferation and differentiation *in vitro*. Blood 1991;78:1969-74.
19. Ishibashi T, Kimura H, Shikama Y, Uchida T, Kariyone S, Hirano T, et al. Interleukin-6 is a potent thrombopoietic factor *in vivo* in mice. Blood 1989;74:1241-4.
20. Berek JS, Chung C, Kaldi K, Whatson JM, Knox RM, Martínez-Maza O. Serum interleukin-6 levels correlate with disease status in patients with epithelial ovarian cancer. Am J Obstet Gynecol 1991;164:1038-44.
21. Scambia G, Testa U, Benedetti-Panici P, Foti E, Martucci R, Gadducci A, et al. Prognostic significance of interleukin-6 serum levels in patients with ovarian cancer. Br J Cancer 1995;71:354-7.
22. Chopra V, Dinh TV, Hanningan EV. Serum levels of interleukins, growth factors and angiogenin in patients with endometrial cancer. J Cancer Res Clin Oncol 1997;123:167-172.
23. Honn KV, Tang DG, Crissman JD. Platelets and cancer metastasis: a causal relationship. Cancer Metastasis Rev 1992; 11:325-41.
24. Boukerche H, Berthier-Vergnes O, Tabone E, Bailly M, Dore JF, McGregor JL. Thrombospondin modulates melanoma-platelet interactions and melanoma tumor cell growth *in vivo*. Br J Cancer 1995;72:108-16.
25. Zabrenetzky VS, Kohn EC, Roberts DD. Suramin inhibits laminin and thrombospondin-mediated melanoma cell adhesion and migration and binding of these adhesive proteins to sulfatide. Cancer Res 1990;50:5937-42.

26. Everson TC, Cole WH. Spontaneous regression of cancer. Philadelphia: Saunders, 1966.
27. Parker R, Lanvin D, Gilks B, Miller D. Spontaneous regression of stage IV clear cell carcinoma of the endometrium in a patient with essential thrombocytosis. *Gynecol Oncol* 2001;82:395-9.