

Trombocitose como Fator Prognóstico no Câncer Colorretal

Trombocitosis as a Prognostic Factor in Colorectal Cancer

RENATO DE ARAÚJO BONARDI¹, KATIA GRACIOSA², EDUARDO FELIPPE MELCHIORETTO³, LIZANDRO FRAINER FURLANI², MARIA CRISTINA SARTOR⁴, ANTÔNIO BALDIN JR⁵

¹Prof. Adjunto Doutor do Depto. de Cirurgia e Chefe dos Serviços de Cirurgia Geral e Coloproctologia da UFPR; ²Médicos Residentes da Unidade de Coloproctologia do Hospital de Clínicas da UFPR; ³Médico Residente do Serviço de Cirurgia Geral do Hospital de Clínicas da UFPR; ⁴Doutora em Cirurgia do Aparelho Digestivo pela USP e Médica da Unidade de Coloproctologia do Hospital de Clínicas da UFPR; ⁵Mestre em Microbiologia, Parasitologia e Patologia pela UFPR e Médico da Unidade de Coloproctologia da UFPR.

BONARDI RA; GRACIOSA K; MELCHIORETTO EF; FURLANI LF; SARTOR MC; BALDIN JR A. Trombocitose como Fator Prognóstico no Câncer Colorretal. *Rev bras Coloproct.* 2010;30(2): 128-133.

RESUMO: Objetivos - Investigar o significado prognóstico da trombocitose nos pacientes com câncer colorretal. Método - Trata-se de estudo retrospectivo, com análise de 243 prontuários de pacientes submetidos a operações por câncer colorretal. Foram comparados os dados do estadiamento, recidiva tumoral e óbitos por câncer com a ocorrência de trombocitose no pré-operatório. O grupo controle foi composto de 50 pacientes submetidos à herniorrafia. A média da contagem de plaquetas no pré-operatório destes pacientes foi utilizada para dividir os pacientes em dois grupos: grupo 1, pacientes com contagem de plaquetas abaixo dessa média e grupo 2, pacientes com contagem de plaquetas acima dessa média. Resultados - A média da contagem plaquetária foi 317000/μl entre os pacientes com câncer e de 267000 entre os pacientes do grupo controle. A prevalência da trombocitose no câncer colorretal foi 32,1%. Dentre os óbitos por câncer, 56,7% ocorreram em pacientes com trombocitose e 32% em pacientes com plaquetas normais (p=0,001). Utilizando a média do grupo controle, a diferença foi ainda mais significativa (p=0,0004). Quanto à recidiva tumoral, 40% dos pacientes do grupo 2 tiveram recidiva e 17,9% do grupo 1 (p=0,003). Com relação ao estadiamento T, no grupo 1, 14,1% eram T1 e 8,4% T4. No grupo 2, 2,2% eram T1 e 19,5% T4 (p=0,0005). Metástases à distância foram encontradas em 9,4% dos pacientes do grupo 1 contra 21,8% do grupo 2 (p=0,02). No que diz respeito ao estadiamento TNM, no grupo 1, 24,6% eram estadios 1 e 11% estadio 4. No grupo 2, 9,6% eram estadios 1 e 22,8% estadio 4 (p=0,02). Conclusão - A contagem de plaquetas no pré-operatório parece ser útil em identificar pacientes com prognóstico desfavorável.

Descritores: Trombocitose; câncer colorretal; prognóstico; plaquetas.

INTRODUÇÃO

O câncer colorretal é a segunda causa de morte por câncer em todo mundo¹. Existem inúmeros fatores prognósticos, clínicos e patológicos, identificados até o momento. Dentre eles, os mais importantes são o envolvimento linfonodal e a presença de metástases à distância². Entretanto, a recidiva ocorre em cerca de 20 a 30% dos pacientes que não apresentam estes fatores no momento da cirurgia³. A identificação no pré-operatório de ou-

tros fatores associados a um risco aumentado de recorrência pode auxiliar no acompanhamento e tratamento desses pacientes⁴.

A associação de trombocitose com doenças malignas é conhecida há mais de 100 anos⁵. Aproximadamente um terço de todos os pacientes com câncer apresentam trombocitose no momento do diagnóstico, e 40% de todos os pacientes com trombocitose apresentam uma doença maligna⁶.

Recentemente, a trombocitose foi descrita em pacientes com câncer do pulmão, estômago, vias

Trabalho realizado no Serviço de Coloproctologia da Disciplina de Cirurgia Geral do Hospital de Clínicas da UFPR - Curitiba - PR - Brasil.

Recebido em 18/01/2010

Aceito para publicação em 27/04/2010

urinárias e ginecológicas⁷⁻¹². Entretanto, seu valor prognóstico ainda é controverso na literatura.

Existem vários estudos mostrando que a trombocitose é fator de mau prognóstico em vários tipos de câncer. Porém, dados mostrando seu impacto no câncer colorretal são escassos¹³.

Nesse estudo foi investigado a trombocitose no pré-operatório e seu significado no prognóstico de pacientes com câncer colorretal.

MÉTODO

Trata-se de estudo retrospectivo, com análise de prontuários de 243 pacientes submetidos a operações por câncer colorretal no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (HC-UFPR) no período de janeiro de 2003 a dezembro de 2008.

Só foram incluídos no estudo pacientes que apresentassem adenocarcinoma colorretal comprovado através do anatomo-patológico, registro da contagem plaquetária pré-operatória e seguimento ambulatorial no HC-UFPR. Foram excluídos pacientes com diagnóstico de doença inflamatória intestinal, por estes já apresentarem trombocitose devido à doença.

Foram comparados os dados do estadiamento, recidiva tumoral e óbitos por câncer com a ocorrência de trombocitose no pré-operatório. Foi considerado trombocitose a contagem plaquetária acima de 350.000/microlitro. Dezoito pacientes não apresentavam hemograma com o número absoluto de plaquetas e foram incluídos somente na análise qualitativa (com ou sem trombocitose).

Utilizou-se, na maioria das vezes, o anatomo-patológico. Nos casos em que não houve ressecção do tumor por completo foi considerado o estadiamento cirúrgico.

Foi selecionado um grupo controle, composto de 50 pacientes submetidos à herniorrafia no Serviço de Cirurgia Geral do HC-UFPR. Este grupo foi escolhido, pois faz parte da avaliação pré-operatória de rotina destas operações, a realização de hemograma completo com contagem plaquetária, não interferindo na rotina pré-estabelecida para que os dados necessários à pesquisa sejam obtidos.

A média da contagem de plaquetas no pré-operatório destes pacientes foi utilizada para dividir os pacientes com câncer colorretal em dois grupos:

· grupo 1 - pacientes com contagem de plaquetas abaixo dessa média;

· grupo 2 - pacientes com contagem de plaquetas acima dessa média.

A análise estatística foi realizada utilizando o programa Epiinfo 6.0. Foi considerado estatisticamente significativo um $p < 0.05$.

RESULTADOS

Duzentos e quarenta e três pacientes com média de idade de 59 anos (variação de 25 a 99 anos) foram incluídos no estudo. Desses, 56.4% eram do sexo masculino e 43.6% do sexo feminino. O reto foi a localização mais comum dos tumores, perfazendo 51% dos casos. (Tabela 1)

A tabela 2 mostra os dados referentes ao estadiamento TNM. Vinte pacientes não apresentavam dados suficientes para o estadiamento completo. Dezesete por terem sido submetidos à ressecção local e 11 por apresentarem tumor irresssecável, dentre estes 3 sem evidência de metástases à distância.

A média da contagem plaquetária foi 317.000/μl entre os pacientes com câncer e de 267.000/μl entre os pacientes do grupo controle. ($p = 0.006$) A prevalência da trombocitose no câncer colorretal foi 32,1%, sendo que 58,4% apresentavam um número de plaquetas acima da média do grupo controle.

Dentre os 108 óbitos ocorridos, 75 foram devido ao câncer. A prevalência de óbitos por câncer entre pacientes com trombocitose foi significativamente maior, de 56,7% contra somente 32% dentre os paci-

Tabela 1 – Características demográficas dos pacientes e localização do tumor.

	N	%
Sexo		
Masculino	137	56,4
Feminino	106	43,6
Localização do tumor		
Reto	124	51
Sigmóide	53	21,8
Cólon descendente	11	4,5
Cólon transversal	13	5,3
Cólon ascendente	25	10,3
Ceco	17	7

Tabela 2 – Estadiamento TNM.

	N	%
Tumor		
Tis	12	5
T1	15	6,3
T2	34	14,2
T3	141	59
T4	37	15,5
Invasão Linfonodal		
Ausente	127	59,1
Presente	88	40,9
Metástase		
Ausente	202	83,1
Presente	41	16,9
TNM		
0	1	0,4
I	33	14,7
II	81	36,3
III	67	30
IV	41	18,6

entes com contagem plaquetária normal. (Figura 1) Esta diferença foi ainda mais significativa quando se utilizou a média plaquetária dos controles, ou seja, entre o grupo 1 e 2. (Figura 2)

A média da contagem plaquetária foi de 356.729/µl entre os óbitos e de 289.680/µl entre os pacientes que não morreram ($p = 0.0001$).

Dentre os 170 pacientes com seguimento no hospital, cinquenta e três (30,4%) tiveram recidiva da doença. O local predominante foi o fígado em 39% dos casos, seguido da recidiva local em 26%.

A recidiva ocorreu com maior frequência dentre os pacientes com trombocitose. Desses, dezessete (36,2%) de um total de 47 tiveram recidiva da doença, contra 36 dos 126 pacientes com contagem de plaquetas normal (29,3%). Essa diferença não foi significativa com $p = 0,38$. (Figura 3)

Já quando se utilizou a média do grupo controle, o grupo 2 apresentou 36 de 90 pacientes (40%) com recidiva tumoral, enquanto no grupo 1 isto ocorreu em apenas 12 de 67 (17,9%). Sendo esta diferença bastante significativa. (Figura 4)

A média da contagem de plaquetas entre aqueles que tiveram recidiva da doença foi de 322.313/µl. No grupo que não apresentou recidiva esta média foi

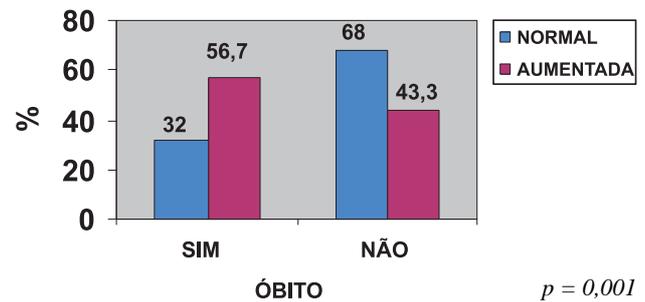


Figura 1 – Comparação entre a contagem plaquetária no pré-operatório e óbitos devido ao câncer.

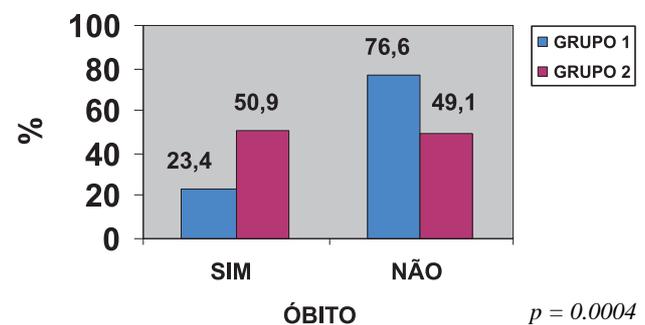


Figura 2 – Comparação entre os grupos 1 e 2 com relação aos óbitos devido ao câncer.

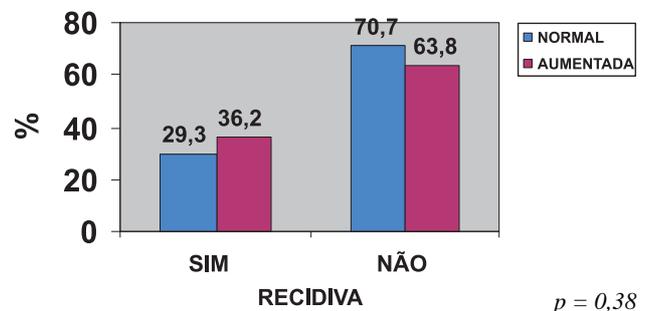


Figura 3 – Comparação entre a contagem plaquetária no pré-operatório e recidiva da doença.

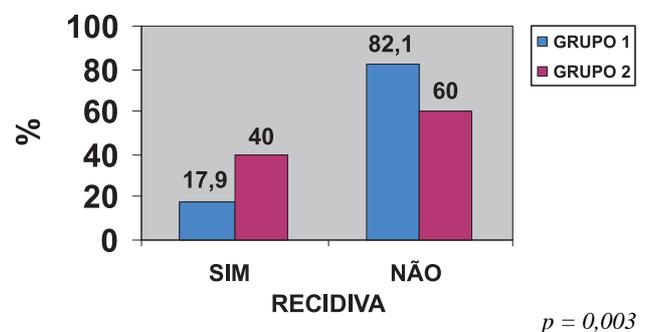


Figura 4 – Comparação entre os grupos 1 e 2 com relação à recidiva tumoral.

de 297.027/ μ l. Esta diferença também foi estatisticamente significativa com p de 0,02.

Quanto ao estadiamento TNM, houve um maior número de pacientes no grupo com trombocitose com estádios mais avançados, 18/74 (32,5%) apresentavam estádio IV, e apenas 7/74 (9,4%) estádio I. No grupo em que a contagem de plaquetas foi normal houve um predomínio dos estádios mais precoces, 23/149 (15,4%) estádio IV e 26/149 (17,5%) estádio I. Não houve diferença estatística como mostra a figura 5.

Já quando se comparou os grupos 1 e 2 houve diferença significativa como mostra a figura 6. No grupo 1, 18/73 (24,6%) eram estádio I e 8/73 (11%) estádio IV. No grupo II, 13/136 (9,6%) eram estádio I e 31/136 (22,8%) estádio IV.

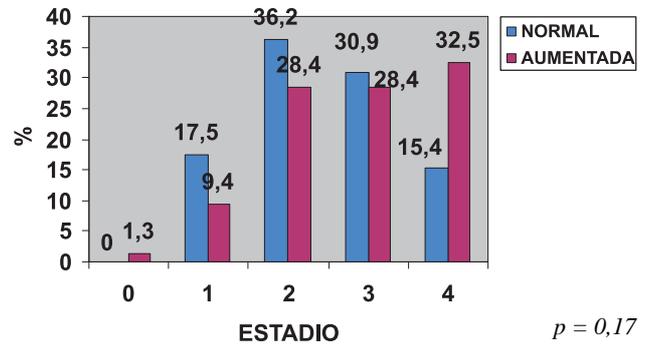
Na comparação das médias da contagem plaquetária em cada estádio houve diferença significativa. As médias foram maiores quanto maior foi o estádio do tumor.

Quanto à infiltração tumoral (T), também houve um maior número de pacientes do grupo que apresentaram contagem de plaquetas normal no estádio T1. Um total de 14/163 pacientes (8,6%) do grupo com estadiamento T1 e 13/163 (8%) com estadiamento T4. Já no grupo com plaquetas aumentadas, somente um paciente de um total de 76 (1,3%) apresentavam estadiamento T1 e 24/76 (31,6%) estádio T4. Essa diferença foi significativa com p de 0,00001. (Figura 7)

Quando se utilizou a média da contagem plaquetária dos controles, notou-se o mesmo padrão que também foi estatisticamente significativo, ou seja, no grupo 1 houve uma predominância do estádio T1 e T2, doze de um total de 85 (14,1%) e 15/85 (17,6%) respectivamente. Já no grupo 2, houve predomínio dos pacientes com estádio T3 e T4, oitenta e oito pacientes de um total de 138 (63,8%) e 27/138 (19,5%) respectivamente. (Figura 8)

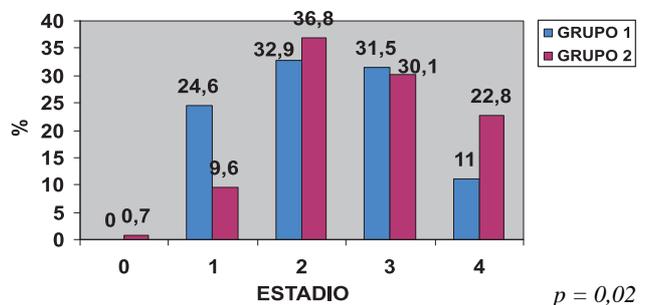
Comparando-se as médias plaquetária, os pacientes T1 apresentaram média de 241.400/ μ l, T2 de 278.161/ μ l, T3 de 315.157/ μ l e T4 de 411.719/ μ l. O valor de p foi de 0,00002.

Quanto à invasão linfonodal, no grupo sem trombocitose 87 pacientes de um total de 146 (59,6%) não apresentavam comprometimento de linfonodos (N0), em 28/146 (19,2%) havia envolvimento N1 e em 31/146 (21,2%) N2. No grupo com trombocitose em 40 de 69 pacientes (58%) não havia comprometimento dos linfonodos, em 16/69 (23,2%) havia envolvimento



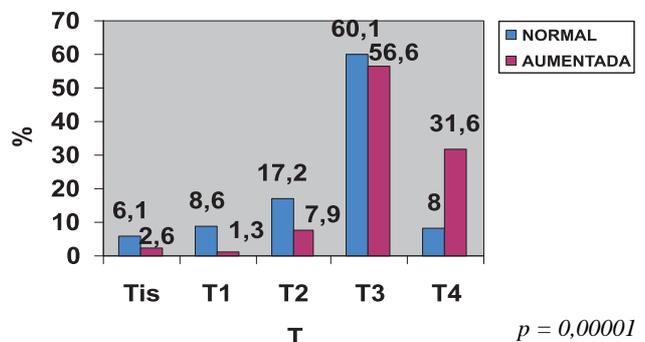
p = 0,17

Figura 5 – Comparação entre a contagem plaquetária no pré-operatório e estadiamento TNM.



p = 0,02

Figura 6 – Comparação entre os grupos 1 e 2 com relação ao estadiamento TNM.



p = 0,00001

Figura 7 – Comparação entre a contagem plaquetária no pré-operatório e infiltração tumoral (T).

N1 e em 13/69 (18,8%) N2. Não houve diferença estatística (p=0,77).

Quando se levou em conta a média dos controles, no grupo 1, 43 de 73 pacientes (59%) não tinham invasão de linfonodos, em 15/73 (20,5%) havia comprometimento N1 e em 15/73 (20,5%) N2. No grupo 2, 74 de 128 pacientes (57,8%) não tinham linfonodos comprometidos, 27/128 (21,1%) eram N1 e 27/128 (21,1%) eram N2. O valor de p foi de 0,98.

Também não houve diferença estatística entre as média dos três níveis de envolvimento linfonodal, que foram semelhantes ($p=0,47$).

A presença de metástases a distância foi encontrada em 23 de um total de 165 pacientes (13,9%) do grupo com plaquetas normais e em 18/78 pacientes (23,1%) do grupo com trombocitose conforme mostra a figura 9 ($p = 0,07$).

Já quando se utilizou a média do grupo controle, as metástases foram encontradas em 8/85 pacientes (9,4%) do grupo 1 e em 31/142 (21,8%) do grupo 2 conforme a figura 10 ($p = 0,02$).

As médias da contagem plaquetária foram significativamente maiores dentre os pacientes com metástases com p de 0,02. A média dos pacientes M0 foi de 307.330/ μ l e dos pacientes M1 foi de 368.162/ μ l.

DISCUSSÃO

Nesse estudo, a prevalência da trombocitose foi de 32% dentre os pacientes com câncer colorretal. Dado semelhante ao que foi constatado por *Constantini et al*¹³, que encontrou uma prevalência de 33%.

Houve uma associação significativa do número aumentado de plaquetas com óbitos por câncer, recidiva tumoral, infiltração tumoral, presença de metástases e estadiamentos mais avançados, principalmente quando se comparou ao grupo controle.

Isto já não foi evidenciado quando se comparou a presença de envolvimento linfonodal. Provavelmente devido às várias limitações deste estudo, principalmente o fato de ser retrospectivo e apresentar uma amostragem pequena, impedindo a análise isolada de cada uma das variáveis. Como a nossa amostra de pacientes foi pequena não foi possível avaliar separadamente o prognóstico dos pacientes com envolvimento linfonodal e trombocitose. Esses pacientes talvez apresentem um maior número de óbitos e recidivas do que aqueles com contagem plaquetária normal. *Kandemir et al*¹⁴ avaliou 198 pacientes com câncer colorretal, os quais não apresentavam envolvimento linfonodal, e encontrou uma prevalência de 12,1% de trombocitose e uma menor sobrevida dentre estes pacientes. Também constatou associação da trombocitose com tumores pouco diferenciados e infiltração tumoral.

*Cravioto et al*¹⁵ estudou 176 pacientes com câncer no reto e evidenciou um aumento do risco de

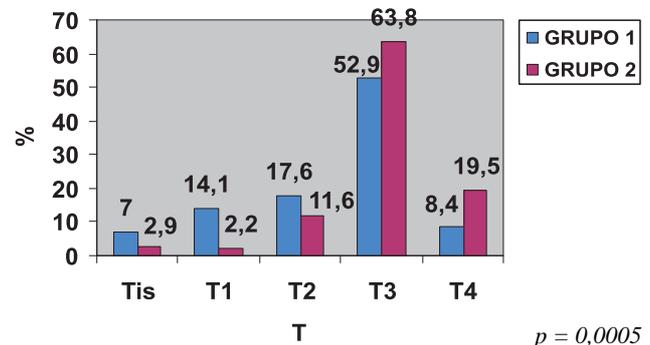


Figura 8 – Comparação entre os grupos 1 e 2 com relação à infiltração tumoral (T).

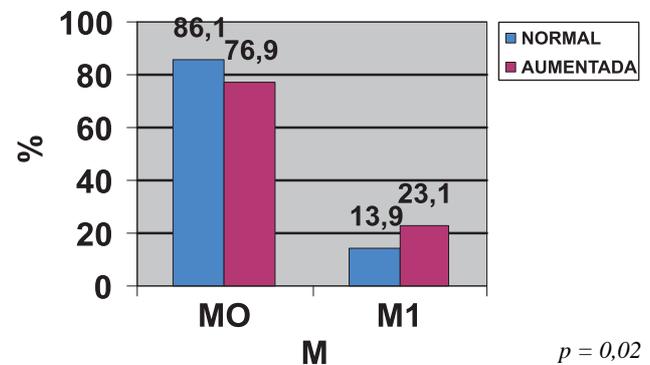


Figura 9 – Comparação entre a contagem plaquetária no pré-operatório e presença de metástases.

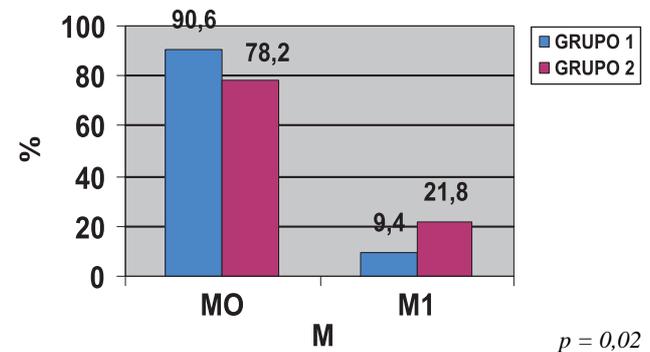


Figura 10 – Comparação entre os grupos 1 e 2 com relação presença de metástases à distância (M).

doença metastática entre pacientes com contagem de plaquetas aumentada. *Monreal et al*¹⁶ também encontrou uma menor sobrevida para paciente com trombocitose e câncer colorretal.

Embora o mecanismo específico pelo qual a trombocitose atua nas doenças malignas ainda seja desconhecido, existem várias hipóteses. Uma delas é a produção de citocinas pela medula óssea em respos-

ta ao crescimento tumoral. A interleucina-6 parece um potente estimulador da megacariocitopoiese¹⁷.

A trombocitose pode afetar a sobrevida dos pacientes com câncer por afetar a invasão celular e as metástases. Há evidência de que as plaquetas protegem as células tumorais do sistema imune do hospedeiro¹⁸. As plaquetas também facilitam a adesão de células tumorais ao endotélio vascular devido a formação de um trombo tumoral e interação com proteínas plaquetárias¹⁹.

Após a adesão, as plaquetas podem promover a proliferação de células tumorais através da secreção de agentes como o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF). As plaquetas aderidas às células tumorais circulantes podem liberar VEGF nos pontos de adesão do endotélio, promovendo o aumento da permeabilidade vascular, contribuindo para o extravasamento de células tumorais e formação de metástases. VEGF é um dos mais potentes fatores

pró-angiogênicos, sua concentração é fator prognóstico em vários tipos de câncer. Pacientes com câncer apresentam concentrações altas de VEGF²⁰.

As plaquetas também apresentam outros fatores de crescimento vascular, como o fator de crescimento endotelial derivado de plaquetas e a trombospondina. Ambos também promovem a progressão tumoral e formação de metástases^{21,22}.

CONCLUSÃO

A contagem de plaquetas no pré-operatório parece ser útil em identificar pacientes com prognóstico desfavorável, principalmente devido ao maior número óbitos por câncer e recidivas observados. Esses pacientes também apresentam estádios mais avançados no momento do diagnóstico. Mas, estudos prospectivo e com maior número de pacientes ainda são necessários para comprovar esta associação.

ABSTRACT: Aims - To investigate the prognostic value of thrombocytosis in patients with colorectal cancer. **Method** - Charts of 243 patients with colorectal cancer that had undergone surgical treatment were retrospectively reviewed. Data on TNM staging, tumor recurrence and cancer death were compared with the occurrence of thrombocytosis before surgery. The control group was formed by fifty patients submitted to herniorrhaphy. Patients were divided into two groups on the basis of mean platelet count of control group: group 1, patients with platelet count below that mean and group 2, patients with platelet count above that level. **Results** - The mean platelet count was 317000/μl among cancer patients and 267000/μl in the control patients. Prevalence of thrombocytosis in patients with colorectal cancer was 32,1%. The cancer death rate was 56,7% in patients with thrombocytosis and 32% in patients with normal platelet count (p=0,001). When the platelet count mean of control group was used, the difference was significantly greater (p=0004). Tumor recurrence occurred in 40% of group 2 patients and in 17,9% of group 1 patients (p=0,003). Regarding T staging, on group 1, 14,1% of patients were T1 and 8,4% were T4. On group 2, 2,2% were T1 and 19,5% were T4 (p=0,0005). Distant metastasis were found in 9,4% patients of group 1 and 21,8% of group 2 (p=0,02). Considering TNM staging, group 1 had 24,6% of patients in stage 1 and 11% in stage 4. On group 2, 9,6% belonged to stage 1 and 22,8% to stage 4 (p=0,02). **Conclusion** - Preoperative platelet count seems to be a helpful indicator of patients with poor prognosis.

Key words: Thrombocytosis; colorectal cancer; prognosis; platelet.

REFERÊNCIAS

1. O'Brien MJ. Cancer of the colon and rectum: current concepts of aetiology and pathogenesis. *Ir J Med Sci* 1988;157:5-15.
2. Ratto C, Sofo L, Ippoliti M, Merico M, Doglietto GB, Crucitti F. Prognostic factors in colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1999; 41: 1033 – 1049.
3. Midgley R, Kerr D. Colorectal cancer. *Lancet* 1999; 353: 391 – 399.
4. Liefers GJ, Cleton-Jansen AM, van de Velde CJ, Hermans J, van Krieken JHJM, Cornelisse CJ, et al. Micrometastases and survival in stage II colorectal cancer. *N Engl J Med* 1998; 339: 223 – 228.
5. Riess L: Zur pathologischen anaotmie des blutes. *Arch Anat Physiol Wissensch Med* 1872; 39: 237 – 249.
6. Levin J, Conley CL. Thrombocytosis associated with malignant disease. *Arch Intern Med* 1964; 114: 497 – 500.
7. Engan T, Hanisdal E. Blood Analysis as prognostic factors in primary lung cancer. *Acta Oncol* 1990; 29: 151-4.
8. Pedersen LM, Milman N. Prognostic significance of thrombocytosis in patients with primary lung cancer. *Eur Respir J* 1996; 9: 1826-30.
9. Ikeda M, Furukawa H, Imamura H, Shimizu J, Ishida H, et al. Poor prognosis associated with thrombocytosis in patients with gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2002; 9(3): 287-291.

10. Symbas NP, Townsend MF, El GR, Keane TE, Graham SD, Petros JA. Poor prognosis associated with thrombocytosis in patients with renal cell carcinoma. *BJU Int* 2000; 86: 203-7.
11. Rodriguez GC, Clarke PD, Soper JT, Berchuck A, Synan I, Dodge RK. The negative prognostic implications of thrombocytosis in women with stage IB cervical cancer. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 445-8.
12. Hernandez E, Donohue KA, Anderson LL, Heller PB, Stehman FB. The significance of thrombocytosis in patients with locally advanced cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170:549-54.
13. Costantini V, Zacharski LR, Moritz TE, Edwards RL. The platelet count in carcinoma of the lung and colon. *Thromb Haemost* 1990; 64:501 – 505.
14. Kandemir EG, Mayadagli A, Karagoz B et al. Prognostic significance of thrombocytosis in node-negative colon cancer. *J Int Med Res* 2005; 33(2):228-35.
15. Cravioto A, Luna-Perez P, Rodriguez S, Gutierrez M, Labastida S. Thrombocytosis as a prognostic factor of survival in patients with rectal câncer. *Ann Surg Oncol* 2004; 11(2): S118.
16. Monreal M, Fernandez-Llamazares J, Pinol M, Julian JF, Broggi M, Escola D, et al. Platelet count and survival in patients with colorectal cancer – a preliminary study. *Thromb Haemost* 1998; 79: 916 – 918.
17. Lidor YJ, Xu FJ, Martinez MO, et al. Constitutive production of macrophage colony-stimulating factor and interleukin-6 by human ovarian surface epithelial cells. *Exp Cell Res* 1993; 207: 332-9.
18. Nakazi H. Preoperative and postoperative cytokines in patients with cancer. *Cancer* 1992; 70: 709-13.
19. Kin YJ, Borsig L, Varki NM, Varki A. P-selectin deficiency attenuates tumor growth and metastasis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 9325-30.
20. Nash GF, Turner LF, Scully MF, Kakkar AK. Platelets and cancer. *Lancet Oncol* 2002; 3: 425-30.
21. Takebayashi R, Akiyama S, Akiba S, Yamada K, Miyedara K, Sumizawa T, et al. Clinicopathologic and prognostic significance of an angiogenic factor, thymidine phosphorylase, in human colorectal carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 1110 – 1117.
22. Qian X, Tuszynski GP. Expression of thrombospondin-1 in cancer: a role in tumor progression. *Proc Soc Exp Biol Med* 1996; 212: 199 – 207.

Endereço para correspondência:

RENATO DE ARAÚJO BONARDI
Rua Olavo Bilac, 680
CEP 80440-040 – Curitiba-PR
Fone: (41) 3244-8963 – (41) 3232-1262
Fax: (41) 3243-8827
E-mail: rbonardi@onda.com.br