

Giá trị của chỉ số tiểu cầu máu ngoại vi trong chẩn đoán ung thư buồng trứng nguyên phát

Levels of peripheral platelet indices in the diagnosis of primary ovarian cancer

Vũ Văn Du*, Nguyễn Thị Phụng*,
Lê Thị Ngọc Hương*, Lê Thị Trang*,
Đoàn Thị Thanh Xuân*, Nguyễn Thu Hoài*,
Nguyễn Quang Tùng**

*Bệnh viện Phụ sản Trung ương,
**Viện Huyết học Truyền máu trung ương

Tóm tắt

Mục tiêu: Khảo sát sự thay đổi một số chỉ số tiểu cầu ở bệnh nhân ung thư buồng trứng và giá trị của một số chỉ số tiểu cầu trong chẩn đoán ung thư buồng trứng nguyên phát. **Đối tượng và phương pháp:** 189 bệnh nhân ung thư buồng trứng và 161 bệnh nhân u buồng trứng lành tính được chẩn đoán bằng tế bào học tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương. **Kết quả:** (1) Tăng số lượng tiểu cầu, chỉ số PLR ở nhóm ung thư buồng trứng so với u buồng trứng lành tính. (2) Với ngưỡng cut-off của số lượng tiểu cầu, PLR lần lượt là 262G/l, 126,91 có giá trị trong chẩn đoán ung thư buồng trứng, với số lượng tiểu cầu > 262G/l, PLR > 126,91 khả năng ung thư buồng trứng cao gấp 2,013 và 4,7 lần so với giá trị thấp hơn. **Kết luận:** Số lượng tiểu cầu PLR tăng ở bệnh nhân ung thư buồng trứng, các chỉ số lượng tiểu cầu, PLR có giá trị trong chẩn đoán ung thư buồng trứng.

Từ khóa: Ung thư buồng trứng, tiểu cầu, PLR.

Summary

Objective: To investigate the change of peripheral platelet indices in ovarian cancer patients and the value of peripheral platelet indices in the diagnosis of primary ovarian cancer. **Subject and method:** 189 patients with ovarian cancer and 161 patients with benign ovarian tumors were diagnosed by cytology at the National Hospital of Obstetrics and Gynecology. **Result:** (1) Increased plateletes count, PLR in ovarian cancer group compared with benign ovarian tumor. (2) With cut-off threshold of plateletes count, PLR respectively 262, 126.91 were valuable in the diagnosis of ovarian cancer, with plateletes count > 262G/l, PLR > 126.91 the possibility of ovarian cancer were higher 2.013 and 4.7 times than lower values. **Conclusion:** Increased plateletes count, PLR in ovarian cancer group compared with benign ovarian tumor. The plateletes count, PLR are prognostic markers in patients with ovarian cancer.

Keywords: Ovarian cancer, plateletes count, PLR.

Ngày nhận bài: 22/6/2023, ngày chấp nhận đăng: 16/7/2023

Người phản hồi: Nguyễn Thị Phụng, Email: pn2610@gmail.com - Bệnh viện Phụ sản Trung ương

1. Đặt vấn đề

Ung thư buồng trứng là một trong các nguyên nhân gây tử vong ở phụ nữ trên toàn thế giới, và là bệnh ung thư phụ khoa gây tử vong cao nhất. Trong vài thập kỷ qua, khả năng phát hiện bệnh nhân ung thư buồng trứng ở giai đoạn I, II đã dần được cải thiện nhờ việc sử dụng kết hợp phân tích tế bào học, kiểm tra siêu âm, phương pháp nội soi và các kỹ thuật khác. Do đó, tiên lượng của những bệnh nhân này cũng đã được cải thiện ở một mức độ nào đó, và bệnh nhân ung thư buồng trứng giai đoạn sớm có tỷ lệ sống sót sau 5 năm là 70-90%. Tuy nhiên, ung thư buồng trứng giai đoạn đầu thường không có triệu chứng, do đó, hơn 70% bệnh nhân được chẩn đoán là mắc bệnh ở giai đoạn III hoặc IV, tỷ lệ sống sót sau 5 năm chỉ xấp xỉ 25% [5]. Tăng tiểu cầu là một trong các bất thường hay gặp nhất trong các bất thường về huyết học ở bệnh nhân ung thư buồng trứng, các nghiên cứu khi so sánh giữa số lượng tiểu cầu ở bệnh nhân ung thư buồng trứng đều cho thấy tăng số lượng tiểu cầu ở bệnh nhân ung thư buồng trứng so với u buồng trứng lành tính [4], [9]. Tiểu cầu được coi là nguồn chính của các cytokine khác nhau, như yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu, giúp hình thành mạch trong phát triển khối u, khi nghiên cứu 875 bệnh nhân ung thư buồng trứng Zheng Feng đưa ra kết luận tăng tiểu cầu trong máu đều có liên quan đến việc gia tăng giai đoạn khối u, tăng tiểu cầu trước phẫu thuật phản ánh tiên lượng không tốt và ảnh hưởng đến kết quả điều trị [9]. Hiện nay, Việt Nam có rất ít nghiên cứu về lĩnh vực này, vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu với hai mục tiêu: 1) *Khảo sát sự thay đổi của chỉ số tiểu cầu máu ngoại vi ở bệnh nhân ung thư buồng trứng nguyên phát.* 2) *Nhận xét giá trị của chỉ số tiểu cầu máu ngoại vi trong chẩn đoán ung thư buồng trứng nguyên phát.*

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

Tiêu chuẩn lựa chọn

Nhóm nghiên cứu: Các trường hợp được chẩn đoán UTBT nguyên phát bằng xét nghiệm giải phẫu bệnh sau phẫu thuật điều trị tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương.

Nhóm chứng: Bệnh nhân được chẩn đoán u buồng trứng lành tính bằng xét nghiệm giải phẫu bệnh sau phẫu thuật điều trị tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương.

Tiêu chuẩn loại trừ

Những bệnh nhân bị UTBT tái phát.

Trường hợp ung thư buồng trứng do di căn từ nơi khác đến.

Cỡ mẫu

Cỡ mẫu được tính theo công thức:

$$n = Z_{1-\alpha/2}^2 \frac{p(1-p)}{(p.\epsilon)^2} = 1,96^2 \frac{0,7419(1-0,7419)}{(0,7419 \times 0,2)^2} = 45$$

Trong đó:

n là số mẫu cần lấy cho nghiên cứu.

p là tỷ lệ dương tính ở nhóm ung thư buồng trứng với ngưỡng SLTC = 239,5 của nghiên cứu tham khảo [8].

ϵ là sai số tương đối, chọn ϵ bằng 0,2.

$Z_{1-\alpha/2}^2$ với α chọn là 0,05.

Thời gian nghiên cứu: Từ tháng 01/2019 đến tháng 5/2021, nghiên cứu thu thập được 189 bệnh nhân ung thư buồng trứng và 161 bệnh nhân u buồng trứng lành tính là phù hợp với kết quả cỡ mẫu tính.

2.2. Phương pháp

Nghiên cứu hồi cứu mô tả cắt ngang.

Cách khắc phục sai số do khai thác từ bệnh án:

Chọn đối tượng nghiên cứu theo kết quả giải phẫu bệnh bệnh phẩm được lấy ra sau phẫu thuật nên kết quả rõ ràng về đặc điểm lành tính/ung thư, ung thư tại buồng trứng hay từ nơi khác đến.

Các xét nghiệm sử dụng trong nghiên cứu được làm trước phẫu thuật, kết quả không bị ảnh hưởng bởi đáp ứng của bệnh nhân sau phẫu thuật, hóa trị liệu,...

Chỉ số nghiên cứu được lấy là các xét nghiệm đạt tiêu chuẩn ISO 15189 của bệnh viện.

Quy trình tại bệnh viện: Ngay trước phẫu thuật bệnh nhân được làm một bộ xét nghiệm có đầy đủ

chỉ số của nghiên cứu, giảm các sai sót nếu lấy xét nghiệm trước phẫu thuật quá lâu - kết quả không khác quan do không phù hợp với kết quả giải phẫu bệnh hiện tại.

Đạo đức nghiên cứu: Phân tích kết quả dựa trên kết quả hồi cứu có sẵn, không ảnh hưởng đến người bệnh.

Các chỉ số nghiên cứu:

Chỉ số tiểu cầu: Số lượng tiểu cầu, số lượng bạch cầu lympho, chỉ số PLR (PLR: Tỷ lệ giữa số lượng tiểu cầu và số lượng bạch cầu lympho).

Số lượng tiểu cầu (SLTC): Bình thường 150-450G/L.

Tăng: SLTC > 450G/L.

Giảm: SLTC < 150G/L.

Số lượng bạch cầu lympho (Lympho): Bình thường chiếm 20-49% tổng số bạch cầu (0,8-4,9G/L).

Tăng: Lympho > 4,5G/L.

Giảm: Lympho < 1,0G/L.

CA125, HE4

CA125: Bình thường ≤ 35U/ml.

Tăng: CA₁₂₅ > 35U/ml.

HE4:

Phụ nữ còn kinh nguyệt: Bình thường HE4 ≤ 70pmol/l.

Tăng: HE4 > 70pmol/l.

Phụ nữ mãn kinh: Bình thường HE4 ≤ 140pmol/l.

Tăng: HE4 > 140pmol/l.

3. Kết quả

3.1. Đặc điểm chung của bệnh nhân ung thư buồng trứng

Bảng 1. Phân bố một số đặc điểm chung của bệnh nhân ung thư buồng trứng

Biến số	UTBT (n = 189)	U BT lành tính (n = 161)	p
	SL (%) hoặc ($\bar{X} \pm SD$)		
Nhóm tuổi			
≤ 30	59 (31,2)	83 (51,6)	<0,001
31-40	26 (13,6)	43 (26,7)	
41-50	27 (14,2)	24 (14,9)	
> 50 ($\bar{X} \pm SD$)	77 (41,0) 42,94 ± 17,83	11 (6,8) 31,35 ± 11,77	<0,001
Tình trạng kinh nguyệt			
Mãn kinh	64 (33,9)	7 (4,3)	<0,001
Chưa mãn kinh	125 (66,1)	154 (95,7)	

Nhận xét: Tuổi ở bệnh nhân ung thư buồng trứng cao hơn bệnh nhân u buồng trứng lành tính ($p < 0,001$). Bệnh nhân mãn kinh ở nhóm ung thư buồng trứng cao hơn nhóm u buồng trứng lành tính với $p < 0,001$.

3.2. Đặc điểm chỉ số tiểu cầu

Bảng 2. Đặc điểm chỉ số tiểu cầu ở bệnh nhân ung thư buồng trứng

Biến số	UTBT (n = 189)	U BT lành tính (n = 161)	p
	($\bar{X} \pm SD$)		
Số lượng tiểu cầu (G/L)	317,43 ± 96,54	251,78 ± 51,58	<0,001
Bạch cầu Lympho (G/L)	1,97 ± 0,63	2,28 ± 0,66	<0,001
PLR	180,02 ± 88,23	118,4 ± 41,36	<0,001

Nhận xét: Số lượng tiểu cầu, PLR tăng ở nhóm ung thư buồng trứng so với u buồng trứng lành tính có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Bạch cầu lympho giảm ở nhóm ung thư buồng trứng so với u buồng trứng lành tính có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

3.3. Giá trị của chỉ số tiểu cầu ở bệnh nhân ung thư buồng trứng

Bảng 3. Độ nhạy và độ đặc hiệu chỉ số tiểu cầu trong chẩn đoán ung thư buồng trứng

Biến số	UTBT (n = 189)	UBT lành tính (n = 161)	AUC $\pm$ SE	p
	SL (%)			
Số lượng tiểu cầu > 262G/L $\leq$ 262G/L	133 (70,4%*) 56 (29,6%)	65 (40,4%) 96 (59,6%**)	0,717 $\pm$ 0,028	<0,001
PLR > 126,91 $\leq$ 126,91	131 (69,3%*) 58 (30,7%)	44 (27,3%) 117 (73,7%**)	0,754 $\pm$ 0,027	<0,001

*: Độ nhạy, **: Độ đặc hiệu.

Nhận xét: Giá trị cut-off của số lượng tiểu cầu 262G/L, AUC 0,717 có độ nhạy 70,4%, độ đặc hiệu 59,6% với $p < 0,001$. Giá trị cut-off của PLR 126,91, AUC 0,754 có độ nhạy 69,3%, độ đặc hiệu 73,7% với $p < 0,001$.

Bảng 4. Đặc điểm về xét nghiệm của bệnh nhân ung thư buồng trứng theo giá trị cut-off của số lượng tiểu cầu

Biến số	SLTC > 262G/L (n = 198)	SLTC ≤ 262G/L (n = 152)	p
	(X ± SD)		
CA 125(U/ml)	548,9 ± 1676,6	111,3 ± 408,0	0,002
HE4 (pmol/l)	179,8 ± 448,1	72,1 ± 120,6	0,001

Nhận xét: Với giá trị cut-off số lượng tiểu cầu 262G/L, tăng CA 125 và HE4 ở nhóm có SLTC > 262G/L so với nhóm có SLTC $\leq$ 262 G/L có ý nghĩa thống kê với p lần lượt là 0,002; 0,001.

Bảng 5. Đặc điểm về xét nghiệm của bệnh nhân ung thư buồng trứng theo giá trị cut-off của PLR

Biến số	PLR > 126,91 (n = 175)	PLR ≤ 126,91 (n = 175)	p
	($\bar{X} \pm SD$)		
CA 125 (U/ml)	568,5 ± 1754,6	147,2 ± 496,5	0,003
HE4 (pmol/l)	191,34 ± 470,2	74,6 ± 133,3	0,002

Nhận xét: Với giá trị cut-off PLR 126,91, tăng CA 125 và HE4 ở nhóm có PLR > 126,91 so với nhóm có PLR $\leq$ 126,91 có ý nghĩa thống kê với p lần lượt là 0,003, 0,002.

Bảng 6. Giá trị của chỉ số số lượng tiểu cầu và PLR trong đánh giá nguy cơ ung thư buồng trứng

Biến số	OR (95% CI)	p
SLTC > 262 (G/L)	2,013 (1,23-3,296)	0,005
PLR > 126,91	4,7 (2,873-7,688)	<0,001

Nhận xét: Số lượng tiểu cầu $> 262\text{G/L}$ khả năng ung thư buồng trứng cao gấp 2,013 lần với $p=0,005$. Chỉ số PLR $> 126,91$ khả năng ung thư buồng trứng cao gấp 4,7 lần với $p<0,001$.

4. Bàn luận

Dựa trên kết quả giải phẫu bệnh của bệnh nhân sau khi phẫu thuật cắt khối u buồng trứng tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương, nghiên cứu thu thập được 189 bệnh nhân ung thư buồng trứng và 161 bệnh nhân u buồng trứng lành tính. Khi phân tích đặc điểm chung của hai nhóm cho thấy, tuổi trung bình của bệnh nhân ung thư buồng trứng là $42,94 \pm 17,83$ tuổi cao hơn so với tuổi của bệnh nhân u buồng trứng lành tính là $31,35 \pm 11,77$ tuổi với $p<0,001$. Đây cũng là kết quả tương tự trong nghiên cứu của Bakacak M (2016) [1]. Tuổi càng cao thì khả năng đề kháng với các tế bào bất thường càng giảm, những sai lệch về bộ gen càng nhiều thì nguy cơ bị ung thư càng tăng. Tỷ lệ bệnh nhân mãn kinh ở bệnh nhân ung thư buồng trứng cao hơn u buồng trứng lành tính, bệnh nhân mãn kinh tăng ở ung thư buồng trứng so với u buồng trứng lành tính cũng là kết luận trong một số nghiên cứu trước [2].

Số lượng tiểu cầu trung bình ở nhóm có ung thư buồng trứng cao hơn so với nhóm u buồng trứng lành tính với $p<0,001$, đây cũng là kết quả trong nghiên cứu của Rosekeila Simões Nomelini (2019) [4] và Yildirim MA (2014) [8].

Kết quả nghiên cứu cho thấy, với giá trị cut-off của số lượng tiểu cầu 262G/L , AUC 0,717 có độ nhạy 70,4%, độ đặc hiệu 59,6% với $p<0,001$; với số lượng tiểu cầu $> 262\text{G/L}$ khả năng ung thư buồng trứng cao gấp 2,013 lần với $p=0,005$. Trong nghiên cứu Yildirim MA khi nghiên cứu trên 316 bệnh nhân lành tính và 253 bệnh nhân ung thư buồng trứng cho ngưỡng cut-off của số lượng tiểu cầu $239,5\text{G/L}$ có độ nhạy 74,19% [8] tương tự kết quả trong nghiên cứu. Các nghiên cứu in vivo và in vitro cơ chế của tiểu cầu khác nhau đóng vai trò quan trọng trong sự tiến triển của ung thư buồng trứng, trong nghiên cứu, sự gia tăng khối u tăng tiết interleukin-6, kích thích thrombopoietin dẫn đến tăng số lượng tiểu cầu [6]. Tiểu cầu giúp di căn khối u, khi có tế bào u vào tuần

hoàn, tiểu cầu cung cấp các yếu tố khởi động phát triển mạch phục vụ cho khối u di căn mới, tiểu cầu sẽ bám dính vào tế bào u, tiểu cầu sản sinh thrombin bề mặt giúp tế bào u có thể kết dính với tế bào nội mạc, yếu tố tăng trưởng tiểu cầu có thể hỗ trợ tăng sinh u. Tiểu cầu được coi là nguồn chính của các cytokine khác nhau, như yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu, giúp hình thành mạch trong phát triển khối u. Nghiên cứu của Stone RL (2012) cũng đưa ra kết luận liệu pháp nhắm mục tiêu interleukin-6 đã được phát hiện có khả năng mang lại lợi ích cho việc điều trị ung thư buồng trứng [6].

Chỉ số PLR trung bình ở nhóm ung thư buồng trứng cao hơn ở bệnh nhân u buồng trứng lành tính với $p<0,001$, trước đây cũng có nhiều nghiên cứu đưa ra kết quả tương tự như nghiên cứu, Bakacak M (2016) cũng đưa ra kết quả chỉ số PLR ở nhóm ung thư buồng trứng $203,41 \pm 107,84$ cao hơn ở nhóm u buồng trứng lành tính $160,75 \pm 70,84$ ($p=0,001$) [1], Kosuke Yoshida (2019) khi nghiên cứu trên 83 bệnh nhân ung thư buồng trứng nguyên phát cho kết quả, trung bình của PLR là 188 [3], các nghiên cứu đều đưa ra kết quả tăng chỉ số PLR ở bệnh nhân ung thư buồng trứng so với bệnh nhân u buồng trứng lành tính [1], [3], [4], [8]. Kết quả của nghiên cứu cũng cho thấy Giá trị cut-off của PLR 126,91, AUC 0,754 có độ nhạy 69,3%, độ đặc hiệu 73,7% với $p<0,001$, Với giá trị cut-off của PLR 126,91, tăng CA 125 và HE4 ở nhóm có PLR $> 126,91$ so với nhóm có PLR $\leq 126,91$ có ý nghĩa thống kê với p lần lượt là 0,003, 0,002. Chỉ số PLR $> 126,91$ khả năng ung thư buồng trứng cao gấp 4,7 lần với $p<0,001$.

Kosuke Yoshida (2019) [3] cũng cho kết quả AUC của PLR trước phẫu thuật 0,761 tương tự như kết quả của nghiên cứu. Trong nghiên cứu của Bakacak [1], độ nhạy và độ đặc hiệu của chỉ số PLR là 50,8%, 81,8%, cũng tương tự kết quả trong nghiên cứu, các nghiên cứu đều cho thấy chỉ số PLR có độ đặc hiệu cao hơn, giúp chẩn đoán chính xác hơn.

Chỉ số bạch cầu lympho giảm ở bệnh nhân ung thư buồng trứng so với u buồng trứng lành tính cũng là kết quả của nghiên cứu và nhiều nghiên cứu trước đây [1], [8], bạch cầu lympho liên quan đến phản ứng viêm và đáp ứng miễn dịch với tế bào u,

hoạt động của tế bào u cũng giải phóng các chất trung gian ức chế như interleukin-10 (IL-10) và các yếu tố chuyển đổi tăng trưởng (TGF- β), dẫn đến ức chế hệ thống miễn dịch và giảm số lượng tế bào lympho. Trong khi tiểu cầu được nhắc đến là yếu tố giúp quá trình di căn và phát triển khối u, PLR là tỷ lệ giữa số lượng tiểu cầu và số lượng bạch cầu lympho đánh giá đáp ứng miễn dịch và tình trạng huyết khối của bệnh nhân ung thư buồng trứng, tuy nhiên chỉ số PLR được chú ý chủ yếu như dấu hiệu của phản ứng viêm, chỉ số PLR tăng tiên lượng không tốt cho bệnh nhân ung thư buồng trứng [6], PLR cũng có giá trị tiên lượng bệnh, nhưng PLR cao liên quan đáng kể với PFS ngắn [7].

Mục đích của nghiên cứu là tìm thêm các chỉ số giúp chẩn đoán và tiên lượng bệnh nhân ung thư buồng trứng, vai trò của chỉ số CA125, HE4 và ROMA trong chẩn đoán ung thư buồng trứng là rất quan trọng [2], kết quả nghiên cứu ghi nhận khi số lượng tiểu cầu, PLR tăng trên ngưỡng cut-off lần lượt là 262G/L và 126,91 đều cho kết quả tăng CA 125 và HE4 so với nhóm có số lượng tiểu cầu, PLR bằng hoặc dưới ngưỡng.

5. Kết luận

Qua nghiên cứu trên 189 bệnh nhân ung thư buồng trứng và 161 bệnh nhân u buồng trứng lành tính, chúng tôi thu được một số kết luận sau:

Tăng số lượng tiểu cầu, chỉ số PLR ở nhóm ung thư buồng trứng so với u buồng trứng lành tính.

Với ngưỡng cut-off của số lượng tiểu cầu, PLR lần lượt là 262G/L, 126,91 có giá trị trong chẩn đoán ung thư buồng trứng, với số lượng tiểu cầu > 262G/L, PLR > 126,91 khả năng ung thư buồng trứng cao gấp 2,013 và 4,7 lần so với giá trị thấp hơn.

Tài liệu tham khảo

1. Bakacak M, Serin S, Ercan Ö, Köstü B, Bostancı MS, Bakacak Z, Kiran H, Kiran G (2016) *Utility of preoperative neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios to distinguish malignant from benign ovarian masses*. J Turk Ger Gynecol Assoc 17(1): 21-25.
2. Kim B, Park Y, Kim B, Ahn HJ, Lee KA, Chung JE, Han SW (2019) *Diagnostic performance of CA 125, HE4, and risk of Ovarian Malignancy Algorithm for ovarian cancer*. J Clin Lab Anal 33(1): 22624.
3. Yoshida K, Yoshikawa N, Shirakawa A, Niimi K, Suzuki S, Kajiyama H, Kikkawa F (2019) *Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in early-stage ovarian clear-cell carcinoma*. J Gynecol Oncol 30(6): 85.
4. Nomellini RS, Carrijo Chiovato AF, Abdulmassih FBF, da Silva RC, Tavares-Murta BM, Murta EFC (2019) *Neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet count as prognostic factors in ovarian malignancies*. Original article 15(6): 1226-1230.
5. Siegel RL, Miller KD, Jemal A (2015) *Cancer statistics*. CA Cancer J Clin 65: 5-29.
6. Stone RL, Nick AM, McNeish IA, Balkwill F, Han HD, Bottsford-Miller J (2012) *Paraneoplastic thrombocytosis in ovarian cancer*. N Engl J Med 366: 610-618.
7. Supoken A, Kleeboew P, Chumworathayi B, Luanratanakorn S, Kietpeerakool C (2014) *Elevated preoperative platelet to lymphocyte ratio associated with decreased survival of women with ovarian clear cell carcinoma*. Asian Pac J Cancer Prev 15: 10831-10836.
8. Yildirim MA, Seckin KD, Togrul C, Baser E, Karsli MF, Gungor T, Gulerman HC (2014) *Roles of neutrophil/lymphocyte and platelet/lymphocyte ratios in the early diagnosis of malignant ovarian masses*. Asian Pac J Cancer Prev 15(16): 6881-6885.
9. Feng Z, Wen H, Bi R, Duan Y, Yang W, Wu X (2016) *Thrombocytosis and hyperfibrinogenemia are predictive factors of clinical outcomes in high-grade serous ovarian cancer patients*. BMC Cancer 16: 43.