

CHARACTERISTICS PERIPHERAL BLOOD CELLS OF BREAST CANCER PATIENTS AT THAI NGUYEN CENTRAL HOSPITAL

Tran Bao Ngoc*, Le Thi Huong Lan, Nguyen Kieu Giang, Cao Thi Minh Phuong

¹TNU - University of Medicine and Pharmacy,

²Thai Nguyen National Hospital

ARTICLE INFO	ABSTRACT
Received: 21/02/2022 Revised: 27/4/2022 Published: 28/4/2022	The research aims to describe the characteristics of peripheral blood cells' composition in newly diagnosed breast cancer patients. The study was conducted on 80 newly diagnosed breast cancer patients at Thai Nguyen Oncology Center from January 2020 to October 2021 (disease group), 80 healthy people having regular check-ups (control group). Research method was cross-sectional descriptive. The research target is the results of peripheral blood cell tests by medical software. The results obtained were statistically significant (compared to the control group): Increase in monocyte count and decrease in lymphocyte count; Decrease in the number of red blood cells; Slight increase in mean platelet volume. From our study, there is a change in the characteristics of peripheral blood cells' composition in newly diagnosed breast cancer patients (especially red blood cells).
KEYWORDS Blood cells Peripheral Breast cancer Composition Thai Nguyen	

ĐẶC ĐIỂM THÀNH PHẦN TẾ BÀO MÁU NGOẠI VI Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ VÚ TẠI BỆNH VIỆN TRUNG ƯƠNG THÁI NGUYÊN

Trần Bảo Ngọc^{1*}, Lê Thị Hương Lan², Nguyễn Kiều Giang¹, Cao Thị Minh Phương²

¹Trường Đại học Y Dược - ĐH Thái Nguyên

²Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên

THÔNG TIN BÀI BÁO	TÓM TẮT
Ngày nhận bài: 21/02/2022 Ngày hoàn thiện: 27/4/2022 Ngày đăng: 28/4/2022	Nghiên cứu được thực hiện nhằm mô tả đặc điểm thành phần tế bào máu ngoại vi ở bệnh nhân ung thư vú mới chẩn đoán. Nghiên cứu tiến hành trên 80 bệnh nhân ung thư vú mới chẩn đoán tại Trung tâm Ung bướu Thái Nguyên từ tháng 01/2020 đến tháng 10/2021 (nhóm bệnh), 80 người khỏe mạnh khám sức khỏe định kỳ (nhóm chứng). Phương pháp nghiên cứu: mô tả cắt ngang. Chỉ tiêu nghiên cứu là kết quả xét nghiệm tế bào máu ngoại vi và xác định mối liên quan bằng phần mềm y học. Các kết quả thu được có ý nghĩa thống kê (so với nhóm chứng): Tăng số lượng tế bào bạch cầu mono và giảm số lượng tế bào bạch cầu lympho; Giảm số lượng tế bào dòng hồng cầu; Tăng nhẹ thể tích trung bình của tiểu cầu. Từ nghiên cứu chúng tôi thấy, có sự thay đổi đặc điểm thành phần tế bào máu ngoại vi ở bệnh nhân ung thư vú mới chẩn đoán (đặc biệt dòng hồng cầu).
TỪ KHÓA Tế bào máu Ngoại vi Ung thư vú Thành phần Thái Nguyên	

DOI: <https://doi.org/10.34238/tnu-jst.5562>

* Corresponding author. Email: tranbaongoc@tump.edu.vn

1. Đặt vấn đề

Ung thư vú là một trong những ung thư phổ biến nhất trên thế giới, là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu trong ung thư ở nữ giới. Tại Việt Nam, ước tính mỗi năm có khoảng hơn 15.230 phụ nữ mới mắc và hơn 6.100 người tử vong do ung thư vú. Đa số các trường hợp ung thư vú xuất phát từ tế bào biểu mô tuyến vú với các yếu tố tiên lượng quan trọng như kích thước u nguyên phát, số lượng hạch di căn, thể mô bệnh học, độ mô học, tình trạng thụ thể nội tiết, tình trạng thụ thể HER2, độ tuổi mắc bệnh [1], [2].

Xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu ngoại vi (trước đây thường gọi là xét nghiệm công thức máu) là xét nghiệm cơ bản, thực hiện đơn giản, thời gian xét nghiệm nhanh chóng, cung cấp các thông số rất hữu ích cho việc đánh giá một cách tổng thể tình trạng sức khỏe. Đây là một chỉ định không thể thiếu trong bộ xét nghiệm kiểm tra y tế thông thường cũng như trong khám chữa bệnh. Xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu ngoại vi sẽ cung cấp cho chúng ta các thông số về ba loại tế bào máu đó là: hồng cầu, tiểu cầu và bạch cầu [3].

Thành phần tỷ lệ các tế bào trong máu ngoại vi, đặc biệt là các dòng tế bào bạch cầu và hồng cầu có liên quan đến sự phát sinh và tiến triển của nhiều loại ung thư khác nhau. Các thông số về công thức máu đầy đủ có thể được thu thập một cách dễ dàng và dùng làm dấu ấn sinh học tiên lượng hiệu quả về chi phí điều trị ở bệnh nhân ung thư vú [4]. Tỷ lệ tế bào bạch cầu đa nhân/tế bào lympho và tỷ lệ tế bào tiểu cầu/tế bào lympho cao có liên quan sống thêm toàn bộ kém cũng như nguy cơ tái phát cao đối với bệnh nhân ung thư vú. Các phân tích dưới nhóm cũng đã xác nhận hiệu quả tiên lượng của hai tỷ lệ tế bào máu này ở bệnh nhân ung thư vú dương tính với HER2. Như vậy, các chỉ số tế bào máu ngoại vi cũng như phân tích tỷ lệ giữa chúng là các dấu ấn sinh học hữu ích trong việc quản lý các trường hợp ung thư vú [5].

Mối liên quan giữa đặc điểm thành phần tế bào máu ngoại vi ở bệnh nhân ung thư nói chung và ung thư vú như thế nào? Để trả lời câu hỏi này, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu: Mô tả đặc điểm thành phần tế bào máu ngoại vi ở bệnh nhân ung thư vú mới chẩn đoán.

2. Đối tượng, phương pháp nghiên cứu

2.1. Đối tượng nghiên cứu

80 bệnh nhân ung thư vú mới được chẩn đoán và 80 người khỏe mạnh khám sức khỏe định kỳ được lấy máu xét nghiệm tổng phân tích máu ngoại vi tại Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên từ tháng 01/2021 đến tháng 10/2021.

* Tiêu chuẩn chọn:

Bệnh nhân trên 18 tuổi, xác chẩn ung thư vú theo tiêu chuẩn của Bộ Y tế (khám lâm sàng, chụp Xquang vú, xét nghiệm tế bào) [6].

Mới vào điều trị tại Trung tâm Ung bướu Thái Nguyên lần đầu.

Tự nguyện lấy máu xét nghiệm.

* Tiêu chuẩn loại trừ:

Không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Mô tả, thiết kế cắt ngang.

Cỡ mẫu: Lựa chọn chủ đích toàn bộ bệnh nhân đủ tiêu chuẩn trong thời gian nghiên cứu.

2.3. Quy trình lấy máu xét nghiệm

2 ml máu toàn phần chống đông bằng EDTA vào buổi sáng khi bệnh nhân chưa ăn sáng và thực hiện các xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu trong vòng 4h sau lấy máu.

Kỹ thuật phân tích là laser toàn phần trên hệ thống máy tự động 18 chỉ số Celsis F-Nihon Kodan-Japan. Dựa trên sự tán xạ ánh sáng khi cho chùm tia sáng chiếu qua tế bào máu. Góc tán xạ sẽ thay đổi và tỷ lệ nghịch với kích thước của tế bào máu. Máy cảm nhận quang sẽ đo góc tán

xạ và đưa ra kích cỡ của xung phù hợp. Số lượng xung tương ứng với số tế bào máu đã đi qua. Chiều chùm tia Laser vào dòng chảy tập trung của mẫu phẩm, đo độ ánh sáng tán xạ ở các góc 00, 100, 900, 900D từ đó xác định số lượng cũng như kích thước của các tế bào máu.

00: Đo số lượng và kích thước của các tế bào máu.

100, 900 D: Tách các tế bào bạch cầu trung tính và bạch cầu ái toan.

00, 100: Tách các tế bào lympho, bạch cầu mono và bạch cầu ái kiềm.

Sau đó căn cứ bằng kết quả giá trị bình thường các chỉ số trong tổng phân tích tế bào máu ngoại vi hiện đang áp dụng tại Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên để trả lời kết quả qua phần mềm máy đếm tế bào [3].

Phương pháp thu thập số liệu: Theo nghiên cứu soạn sẵn.

2.4. Xử lý số liệu

Nhập số liệu từ bệnh án nghiên cứu. Xử lý bằng các thuật toán của phần mềm thống kê y học SPSS 20.0.

2.5. Đạo đức nghiên cứu

Được Hội đồng Y đức Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên thông qua.

3. Kết quả nghiên cứu

42,5% trong số 80 bệnh nhân ở độ tuổi dưới 50 tuổi, tiếp đến là độ tuổi từ 50-59 (25%), từ 60 đến 69 (23,8%), tỷ lệ bệnh nhân trên 70 tuổi chỉ chiếm (8,8%). 67,5% các trường hợp ung thư vú trong nhóm nghiên cứu là dân tộc Kinh và 32,5% là các dân tộc thiểu số. 63,8% trường hợp ung thư vú là nông dân. Ở nhóm đối chứng, 90% các trường hợp ở độ tuổi dưới 50, còn lại là nhóm tuổi từ 50-59. 75% trường hợp của nhóm đối chứng là dân tộc Kinh và 25% là dân tộc thiểu số.

Bảng 1. Đặc điểm tế bào dòng bạch cầu giữa nhóm ung thư vú và nhóm đối chứng

TB dòng bạch cầu	Nhóm nghiên cứu	Ung thư vú SL (Tỷ lệ %)	Nhóm chứng SL (Tỷ lệ %)	P
Số lượng tổng số bạch cầu (WBC) cao		17 (21,25)	9 (11,25)	0,085
Bạch cầu đa nhân trung tính (NEUT) cao		8 (10,0)	2 (2,5)	0,050
Bạch cầu mono (MONO) cao		11 (13,75)	2 (2,5)	0,0092
Bạch cầu lympho (LYM) thấp		7 (8,75)	0	0,0068
Bạch cầu ưa acid (EOS) cao		7 (8,75)	3 (3,75)	0,1914
Bạch cầu ưa bazơ (BASO) cao		1 (1,25)	1 (1,25)	1

Nhận xét: Có sự thay đổi các tế bào dòng bạch cầu ở nhóm bệnh nhân ung thư vú so với nhóm đối chứng. Đặc biệt tỷ lệ số lượng bạch cầu mono cao và số lượng tế bào lympho thấp có sự khác biệt ý nghĩa thống kê ở nhóm bệnh. Tỷ lệ bạch cầu đa nhân trung tính cao có xu hướng gặp ở nhóm bệnh nhân ung thư vú.

Bảng 2. Đặc điểm tế bào dòng hồng cầu giữa nhóm ung thư vú và nhóm đối chứng

TB dòng hồng cầu	Nhóm nghiên cứu	Ung thư vú SL (Tỷ lệ %)	Nhóm chứng SL (Tỷ lệ %)	P
Số lượng tổng số hồng cầu (RBC) thấp		4 (5,0)	0	0,0428
Hemoglobin (Hb) thấp		9 (11,25)	1 (1,25)	0,009
Hematocrit (Hct) thấp		9 (11,25)	2 (2,5)	0,02
Thể tích trung bình hồng cầu (MCV) thấp		16 (20,0)	0	0,1985
Lượng huyết sắc tố trung bình hồng cầu (MCH) thấp		24 (30,0)	25 (31,25)	0,8638
Nồng độ huyết sắc tố trung bình trong một thể tích máu (MCHC) thấp		17 (21,25)	6 (7,5)	0,013
Độ phân bố hồng cầu (RDW) cao		3 (3,75)	2 (2,5)	0,649

Nhận xét: Có sự giảm sút các tế bào dòng hồng cầu ở nhóm bệnh nhân ung thư vú. Đặc biệt một số thành phần có sự sụt giảm có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng: tổng số lượng hồng cầu, Hb, Hct và MCHC.

Bảng 3. Đặc điểm tế bào dòng tiểu cầu giữa nhóm ung thư vú và nhóm đối chứng

TB dòng hồng cầu	Nhóm nghiên cứu	Ung thư vú SL (Tỷ lệ %)	Nhóm chứng SL (Tỷ lệ %)	P
Số lượng tiểu cầu (PLT) cao		10 (12,5)	6 (7,5)	0,2918
Thể tích trung bình tiểu cầu (MPV) cao		13 (16,25)	4 (5,0)	0,0447
Độ phân bố tiểu cầu (PDW)		-	-	-

(-): không có số liệu

Nhận xét: Về dòng tiểu cầu thấy sự khác biệt có ý nghĩa với thể tích trung bình tiểu cầu (MPV) cao hơn ở nhóm bệnh nhân ung thư vú.

4. Bàn luận

Kết quả thống kê trong nghiên cứu này đã cho thấy (Bảng 1), thành phần của tế bào bạch cầu trong máu toàn phần có sự thay đổi, khác nhau giữa nhóm bệnh nhân ung thư vú và nhóm đối chứng. Trong đó, số lượng tế bào bạch cầu lympho giảm xuống và bạch cầu mono tăng lên. Các loại tế bào bạch cầu khác như: bạch cầu trung tính, bạch cầu ưa acid, bạch cầu ưa bazơ và bạch cầu toàn phần không có sự thay đổi rõ rệt. Sự thay đổi của các loại tế bào bạch cầu lympho và mono có thể là một tác động gây ra bởi tình trạng ung thư vú ở bệnh nhân. Trong cơ thể, các tế bào bạch cầu lympho gồm hai loại T và B, có vai trò quan trọng trong hệ thống miễn dịch. Trong tình trạng bệnh lý ung thư, các tế bào lympho có hoạt tính chống khối u bằng cách gây chết tế bào, gây độc tế bào và ức chế sự tăng sinh của khối u [7]. Sự suy giảm của số lượng bạch cầu lympho ở các bệnh nhân ung thư vú được xác định trong nghiên cứu này có thể là yếu tố quan trọng làm suy giảm khả năng miễn dịch cũng như khả năng ức chế sự phát sinh và phát triển của khối u dẫn đến tình trạng tiến triển của các khối u ung thư vú ở bệnh nhân. Như đã trình bày ở trên, bạch cầu mono sẽ phát triển thành các đại thực bào. Các đại thực bào này sẽ thực bào (ăn) các phân tử có kích thước lớn, các mô hoại tử, do đó có tác dụng dọn sạch các vùng mô tổn thương. Bên cạnh đó, bạch cầu mono còn đóng vai trò quan trọng trong khởi động quá trình sản xuất kháng thể [8]. Trong nghiên cứu này, sự tăng lên của số lượng các tế bào bạch cầu mono có thể là phản ứng của cơ thể trước tình trạng viêm nhiễm toàn thân trong ung thư vú. Tuy nhiên, hiện nay chưa có nhiều nghiên cứu về sự thay đổi thành phần bạch cầu trong tình trạng ung thư, cùng với đó, các cơ chế tác động làm thay đổi thành phần máu của các tế bào ung thư cũng chưa được làm rõ. Do đó, các kết quả trong nghiên cứu này có thể dùng để đối sánh với các nghiên cứu tiếp theo.

Với dòng hồng cầu (Bảng 2), ở các bệnh nhân ung thư vú có sự suy giảm số lượng tế bào hồng cầu trong cùng một đơn vị thể tích máu (RBC) so với nhóm đối chứng, từ đó dẫn đến sự suy giảm về các chỉ số khác như lượng huyết sắc tố (HBG), thể tích khối hồng cầu (HCT) và nồng độ huyết sắc tố trung bình hồng cầu (MCHC). Tuy nhiên, các chỉ số như MCV, MHC và RDW không có sự thay đổi đáng kể cho thấy các tế bào hồng cầu ở bệnh nhân ung thư vú không có sự khác biệt về kích thước, hình thái và lượng sắc tố so với hồng cầu của nhóm đối chứng. Trong máu, hồng cầu là thành phần chính và chiếm số lượng lớn các tế bào máu với chức năng chính là vận chuyển oxy từ phổi lên các mô và vận chuyển CO₂ từ các mô lên đào thải ở phổi. Vì vậy, hồng cầu đóng vai trò rất quan trọng đối với hoạt động sống của cơ thể. Tình trạng tăng hồng cầu trong máu ngoại vi thường ít gặp, chỉ xuất hiện trong một số tình trạng bệnh lý nhất định. Tình trạng suy giảm hồng cầu thường gặp phổ biến hơn. Tình trạng suy giảm số lượng hồng cầu thường được gọi chung là tình trạng thiếu máu có thể xảy ra trong nhiều tình trạng bệnh lý khác nhau. Nhiều loại ung thư khác nhau có liên quan đến tình trạng tán huyết đã được ghi nhận. Các ung thư di căn hoặc u máu nguyên phát có thể dẫn đến tan máu phân mảnh do chấn thương

thực thể đối với hồng cầu. Tuy nhiên, các tình trạng ung thư cũng có thể hiếm khi liên quan đến hiện tượng thực bào và phá hủy hồng cầu, hoặc hội chứng thực bào máu. Hội chứng tế bào máu có liên quan đến u lympho tế bào T, bệnh bạch cầu tế bào NK, sarcoma tế bào bạch cầu và các bệnh lý huyết học khác nhau. Tình trạng nhiễm trùng trong ung thư cũng có thể là nguyên nhân dẫn tới việc suy giảm số lượng tế bào hồng cầu trong máu ngoại vi của bệnh nhân, cùng với đó, tình trạng suy giảm chuyển hóa sắt dẫn đến suy giảm hồng cầu cũng có liên quan đến bệnh lý ung thư. Hầu hết các bệnh lý ung thư có sự biến đổi hồng cầu được ghi nhận cho đến nay đều là tình trạng suy giảm hồng cầu. Tình trạng tăng hồng cầu trong máu ngoại vi khá hiếm gặp. Hơn nữa, sự suy giảm hồng cầu trong máu cũng dẫn đến hiệu quả điều trị và tiên lượng xấu hơn ở bệnh nhân ung thư [9].

Với dòng tế bào máu còn lại (tiểu cầu), kết quả nghiên cứu ở Bảng 3 cho thấy không có sự thay đổi về số lượng tiểu cầu trong máu ngoại vi của các bệnh nhân ung thư vú so với nhóm đối chứng. Tuy nhiên, thể tích trung bình của tiểu cầu (MPV) lớn hơn ở những bệnh nhân ung thư vú lại có xu hướng tăng lên. Ngoài vai trò quan trọng trong quá trình đông máu, tiểu cầu chứa rất nhiều các yếu tố tăng trưởng như PDGF, transforming growth factor- β , yếu tố tăng trưởng tế bào nội mô tiểu cầu (platelet-derived endothelial cell growth factor) [10]. Các yếu tố tăng trưởng có nguồn gốc từ tiểu cầu này thường được sản xuất với số lượng lớn trong các tế bào ung thư và góp phần vào sự phát triển của khối u. Trong ung thư vú, biểu hiện thụ thể β -PDGF tương quan với các đặc điểm bệnh lý lâm sàng không thuận lợi và khả năng sống sót thấp [11]. Số lượng tiểu cầu tăng cao và các dấu hiệu liên quan đến tiểu cầu, chẳng hạn như PLR, MPV, PDW có liên quan đến tiên lượng xấu. Tuy nhiên, MPV thường không được sử dụng như một yếu tố tiên lượng độc lập cho tình trạng bệnh lý ung thư mà cần sử dụng kết hợp với các yếu tố khác để chẩn đoán chính xác về tình trạng của bệnh nhân [12].

Với quy mô nghiên cứu không quá lớn (80 bệnh nhân), chưa đủ thông tin đối sánh với đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng khác ở nhóm bệnh nhân này, tuy vậy kết quả công bố ban đầu này có thể là tài liệu tham khảo tốt cho các bác sĩ lâm sàng chuyên ngành ung bướu. Mọi liên quan của các tế bào máu ngoại vi với chất chỉ điểm khối u trong ung thư vú CA 15.3 sẽ được chúng tôi công bố trong các bài báo tiếp theo.

5. Kết luận

Có sự thay đổi có ý nghĩa tế bào bạch cầu mono cao và tế bào lympho thấp ở nhóm bệnh nhân ung thư vú so với nhóm đối chứng. Tỷ lệ bạch cầu đa nhân trung tính có xu hướng cao hơn ở nhóm bệnh nhân ung thư vú.

Có sự giảm sút rõ rệt các tế bào dòng hồng cầu ở nhóm bệnh nhân ung thư vú (có ý nghĩa thống kê) so với nhóm chứng: tổng số lượng hồng cầu, huyết sắc tố (Hb), hematocrit (Hct) và nồng độ huyết sắc tố trung bình trong một thể tích máu (MCHC).

Sự khác biệt có ý nghĩa với thể tích trung bình tiểu cầu (MPV) cao hơn ở nhóm bệnh nhân ung thư vú so với nhóm chứng.

Lời cảm ơn

Chúng tôi chân thành cảm ơn cán bộ viên chức Trung tâm Ung bướu, Trung tâm Huyết học - Truyền máu, Khoa Sinh hóa (Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên), TS. Nguyễn Phú Hùng và tập thể Khoa Công nghệ sinh học (Trường Đại học Khoa học - Đại học Thái Nguyên) và tri ân những bệnh nhân ung thư vú, những tình nguyện viên (làm nhóm chứng) đã giúp chúng tôi hoàn thành nghiên cứu này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO/ REFERENCES

- [1] H. Sung, J. Ferlay, R. L. Siegel *et al.*, "Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries," *CA Cancer J Clin*, vol. 71, no. 3, pp. 209-249, 2021, doi: 10.3322/caac.21660.

-
- [2] S. Lukaszewicz, M. Czezelewski, A. Forma *et al.*, “Breast Cancer-Epidemiology, Risk Factors, Classification, Prognostic Markers, and Current Treatment Strategies-An Updated Review,” *Cancers (Basel)*, vol. 13, no. 17, 2021, doi: 10.3390/cancers13174287.
- [3] Ministry of Health, “Technical process specialized in Hematology-Blood Transfusion-Immunology-Genetics-Molecular Biology,” *Decision No. 2017/QD-BYT dated June 9th, 2014* (in Vietnamese), 2014.
- [4] L. Li, J. Wang, S. Meng *et al.*, “Peripheral Blood Leukocytes and Platelets Serve as Prognostic Factors in Breast Cancer,” *Cancer Biother Radiopharm*, vol. 36, no. 2, pp. 167-173, 2021, doi: 10.1089/cbr.2019.3032.
- [5] W. Guo, X. Lu, Q. Liu *et al.*, “Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio for breast cancer patients: An updated meta-analysis of 17079 individuals,” *Cancer Med*, vol. 8, no. 9, pp. 4135-4148, 2019, doi: 10.1002/cam4.2281.
- [6] Ministry of Health, “Guidelines for the diagnosis and treatment of breast cancer,” *Decision No. 3128/QD-BYT dated July 17th, 2020* (in Vietnamese), 2020.
- [7] R. J. Hu, Q. Liu, J. Y. Ma, J. Zhou, and G. Liu, “Preoperative lymphocyte-to-monocyte ratio predicts breast cancer outcome: A meta-analysis,” *Clin Chim Acta*, vol. 484, pp. 1-6, 2018, doi: 10.1016/j.cca.2018.05.031.
- [8] S. Sakuragi, J. Moriguchi, F. Ohashi, and M. Ikeda, “Reference value and annual trend of white blood cell counts among adult Japanese population,” *Environ Health Prev Med*, vol. 18, no. 2, pp. 143-150, 2013, doi: 10.1007/s12199-012-0304-8.
- [9] X. Xie, M. Yao, X. Chen *et al.*, “Reduced red blood cell count predicts poor survival after surgery in patients with primary liver cancer,” *Medicine (Baltimore)*, vol. 94, no. 8, p. e577, 2015, doi: 10.1097/MD.0000000000000577.
- [10] F. Ishikawa, K. Miyazono, U. Hellman *et al.*, “Identification of angiogenic activity and the cloning and expression of platelet-derived endothelial cell growth factor,” *Nature*, vol. 338, no. 6216, pp. 557-562, 1989, doi: 10.1038/338557a0.
- [11] J. Paulsson, T. Sjoblom, P. Micke *et al.*, “Prognostic significance of stromal platelet-derived growth factor beta-receptor expression in human breast cancer,” *Am J Pathol*, vol. 175, no. 1, pp. 334-341, 2009, doi: 10.2353/ajpath.2009.081030.
- [12] H. Takeuchi, M. Abe, Y. Takumi *et al.*, “The prognostic impact of the platelet distribution width-to-platelet count ratio in patients with breast cancer,” *PLoS One*, vol. 12, no. 12, p. e0189166, 2017, doi: 10.1371/journal.pone.0189166.