

## بررسی تعداد پلاکت‌ها و فراوانی ترمبوسیتوزیس در مراحل مختلف کانسر مری

دکتر کوروش شمیمی\*، دکتر سیدمهدی جلالی\*\*

### چکیده:

**زمینه و هدف:** در برخی از موارد شمارش بالای پلاکت در مبتلایان به انواع مختلف و پیشرفته کارسینوماها گزارش شده است. هدف از انجام این مطالعه مقایسه شمارش پلاک پیش از عمل و فراوانی ترمبوسیتوزیس در بیماران مبتلا به کارسینوما مری در مراحل پیشرفته‌تر با مراحل پائین‌تر است.

**مواد و روش‌ها:** در یک مطالعه مقطعی شمارش پلاکت پیش از عمل در ۱۴۰ بیمار مبتلا به کارسینوما مری اولیه مورد بررسی قرار گرفت. ترمبوسیتوزیس به صورت شمارش پلاکتی بیشتر یا مساوی (۹) × ۱۰<sup>۹</sup> در لیتر تعریف گردید. اختلاف بین میزان فراوانی ترمبوسیتوزیس با استفاده از آزمون‌های کای دو یا آزمون دقیق فیشر مورد بررسی قرار گرفت و شمارش پلاکتی پیش از درمان با آزمون‌های Kruskal-Wallis One -Way Mann-Whitney و analysis of Variance مورد ارزیابی قرار گرفت.

**یافته‌ها:** در بیماران با مراحل پیشرفته‌تر بیماری، شمارش مطلق پلاکتی پیش از عمل و همچنین ترمبوسیتوزیس به میزان معنی‌داری از بیماران در مراحل پائین‌تر بیشتر بود.

**نتیجه‌گیری:** ترمبوسیتوزیس پیش از عمل در بیماران با مراحل پیشرفته‌تر کارسینوما مری شایع‌تر است.

### واژه‌های کلیدی: کارسینوما مری، پیش از عمل ترمبوسیتوزیس، شمارش پلاکت

### زمینه و هدف

شده است<sup>۴</sup> و مطالعات بسیاری نشان داده‌اند که وجود ترمبوسیتوزیس با پیش‌آگهی بد در انواع مختلف کانسر همراه است.

کارسینوما مری یکی از کشنده‌ترین تومورهای بدخیم در خانواده کارسینوماها محسوب می‌شود. Shimada و همکارانش<sup>۲۰</sup> نشان دادند که در کارسینوما مری شمارش بالای پلاکتی با میزان توسعه تومور و میزان بقاء کمتر ارتباط دارد.

در برخی از موارد شمارش بالای پلاکت در مبتلایان به انواع مختلف و پیشرفته کارسینوماها گزارش شده است.<sup>۱</sup> در مطالعات انجام شده در سایر نقاط جهان نشان داده شده که میزان فراوانی ترمبوسیتوزیس در بیماران مراحل پیشرفته Renal Cell Carcinoma و کانسر تخمدان شایع‌تر است.<sup>۲،۳</sup> همچنین اخیراً نشان داده شده که ترمبوسیتوزیس به عنوان یک فاکتور پیشگویی کننده (Prognostic Factor) مطرح

نویسنده پاسخگو: دکتر کوروش شمیمی

تلفن: ۸۸۴۴۲۵۴

Email: kshamimi@Yahoo.com

\* دانشیار گروه جراحی عمومی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، بیمارستان امام خمینی، بخش جراحی عمومی

\*\* استادیار گروه جراحی عمومی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، بیمارستان امام خمینی، بخش جراحی عمومی

تاریخ وصول: ۱۳۸۴/۰۹/۲۹

تاریخ پذیرش: ۱۳۸۴/۱۱/۰۲

www.SID.ir

Variance اختلافی را نشان دهد در نظر گرفته شد. بررسی متغیرهای کیفی توسط آزمون‌های Chi-square یا تست دقیق فیشر به تناسب انجام شد. مقدار عدد P کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد. تمامی آزمون‌های محیط نرم‌افزار SPSS Version 12.0 (SPSS Inc., Chicago, IL) صورت گرفت.

### یافته‌ها

بین میانگین سن (Kruskal-Wallis,  $P=0.245$ ) و فراوانی دو جنس (Chi-square,  $P=0.64$ ) در مراحل مختلف بیماری اختلاف معنی‌داری دیده نشد (جدول شماره ۱).

جدول شماره ۱- متغیرهای دموگرافیک در مراحل مختلف بیماران مبتلا به کانسراولیه مری

Stage	سن (سال)		جنس	
	میانگین	انحراف معیار	مرد	زن
I	۵۷/۰۰	۱۰/۴۰	۱۴	۱
Ila	۶۱/۷۹	۹/۲۴	۲۴	۱۵
Iib	۶۰/۲۳	۹/۱۹	۱۱	۶
III	۶۰/۳۸	۱۱/۰۶	۱۷	۱۹
IV	۵۶/۷۳	۱۱/۰۵	۱۵	۱۱
Total	۵۹/۵۵	۱۰/۳۱	۸۱	۵۹

فراوانی بیماران به تفکیک مراحل بیماری و توزیع بافت شناسی در جدول شماره ۲ آورده شده است. بین شمارش مطلق پلاکت‌ها پیش از عمل در بیماران با مراحل مختلف بیماری اختلاف معنی‌داری وجود دارد (Kruskal-Wallis,  $P=0.001$ ). علاوه بر بیماران با مراحل پیشرفته‌تر بیماری، میزان شمارش مطلق پلاکت‌ها پیش از عمل به میزان معنی‌داری از بیماران با مراحل کمتر پیشرفته بیماری بیشتر بود (Mann-Whitney,  $P=0.01$ ) و همچنین ترومبوسیتوزیس نیز در بیماران با بیماری با مراحل پیشرفته‌تر شایع‌تر از گروه اخیر بود (Chi-square,  $P=0.01$ ) (جدول شماره ۲).

میزان فراوانی ترومبوسیتوزیس در بیماران با Stage I و II، ۵٪ بود درحالی‌که فراوانی آن در بیماران با Stage III و IV ۲۱/۶٪ بود. این اختلاف نیز از لحاظ آماری معنی‌دار بود ( $P=0.026$ ).

آنها برای بررسی فراوانی ترومبوسیتوزیس از مقدار  $293 \times 10^9$  در لیتر استفاده کردند که از میانگین همراه با انحراف معیار ۸۰ فرد سالم به دست آمده بود. هدف از انجام این مطالعه مقایسه شمارش پلاک پیش از عمل و فراوانی ترومبوسیتوزیس (شمارش پلاکتی بیشتر یا مساوی  $400 \times 10^9$  در لیتر) در بیماران مبتلا به کارسینوما مری در مراحل مختلف است.

### مواد و روش‌ها

پس از تأیید طرح توسط معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی تهران و کسب موافقت کمیته اخلاق پزشکی و رضایت‌نامه کتبی از مشارکت‌کنندگان در طرح، ۱۴۰ بیمار مبتلا به کارسینوما مری (۱۱۹ بیمار با Squamous Cell Carcinoma (SCC) اولیه و ۲۱ بیمار مبتلا به آدنوکارسینوما) که از سال ۱۳۶۸ تا ۱۳۷۱ در بیمارستان امام خمینی (ره) تحت درمان با Radical Esophagectomy بدون هیچ درمان قبلی قرار گرفته بودند، به مطالعه از نوع مقطعی وارد شدند. این بیماران شامل ۸۱ مرد (۵۸٪) و ۵۹ زن (۴۲٪) بودند که میانه سن آنها ۶۰ سال (از ۳۲ تا ۹۰ سال) بود. هر بیمار بر اساس تقسیم‌بندی راهنمای TNM/UICC<sup>۳</sup> مورد بررسی قرار گرفت. هیچ یک از بیماران سابقه تزریق خون یا محصولات آن، رادیوتراپی یا شیمی‌درمانی در خلال ۶ ماه قبل از ورود به مطالعه نداشتند. تمامی بیماران مبتلا به کارسینوما مری و کاندید Esophagectomy بودند. بیماران با بیماری‌های شناخته شده Myeloproliferative، یا شریاطی که با ترومبوسیتوزیس واکنشی (Reactive Thrombocytosis) همراه هستند شامل بیماری‌های التهابی، بیماری‌های خودایمنی (Autoimmune) و همچنین بیمارانی که شمارش پلاکتی قبل از عمل نداشتند یا به سایر بدخیمی‌ها به صورت همزمان مبتلا بودند از مطالعه خارج شدند.

در تمام بیماران شمارش پلاکتی قبل از عمل انجام شد و مشابه سایر مطالعات<sup>۲۲،۲۳</sup> شمارش پلاکتی بیشتر یا مساوی  $400 \times 10^9$  در لیتر معادل ترومبوسیتوزیس در نظر گرفته شد.

یافته‌ها به صورت میانه بیان شدند. شمارش پلاکت پیش از عمل توسط آزمون Kruskal-Wallis one-way Analysis of Variance مورد بررسی قرار گرفت. آزمون Mann-Whitney برای بررسی متغیرهای کمی پیوسته یا در صورتی که آزمون Kruskal-Wallis one-way Analysis of

جدول شماره ۲- متغیرهای هیستوپاتولوژیک و مرحله سرطان همراه با شمارش پلاکت‌ها و فراوانی ترومبوسیتوزیس در هنگام تشخیص در مراحل مختلف بیماران مبتلا به کانسر اولیه مری

	فراوانی تشخیص بافتی		ترومبوسیتوزیس		شمارش پلاکتی	
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	میانگین	انحراف معیار
<b>Histological Diagnosis</b>						
<i>Squamous Cell Carcinoma</i>	۱۱۹	۸۵	۱۵	۱۲	۲۹۳۸۷	۹۹۵۲
<i>Adenocarcinoma</i>	۲۱	۱۵	۰	۰	۱۵۴۱۴	۴۴۲۲
<i>Total</i>	۱۴۰	۱۰۰	۱۵	٪۱۰	۲۷۲۹۱	۱۰۵۸۱
<b>Stage</b>						
<i>I</i>	۲۲	۱۶	۱	۵	۲۱۲۶۳	۹۶۵۶
<i>Ila</i>	۳۹	۲۸	۲	۵	۲۴۲۷۱	۸۹۶۷
<i>Iib</i>	۱۷	۱۲	۱	۶	۲۴۲۹۴	۱۰۰۶۸
<i>III</i>	۳۶	۲۶	۴	۱۱	۳۰۸۵۱*§	۱۰۰۵۱
<i>IV</i>	۲۶	۱۸	۷*§□	۲۷	۳۳۹۴۲*§□	۹۹۵۳
<i>Total</i>	۱۴۰	۱۰۰	۱۵	۱۰	۲۷۲۹۱	۱۰۵۸۱

\*: اختلاف معنی‌دار با Stage I (بر اساس آزمون *Chi-square* یا *Mann-Whitney* به تناسب)

§: اختلاف معنی‌دار با Stage IIa (بر اساس آزمون *Chi-square* یا *Mann-Whitney* به تناسب)

□: اختلاف معنی‌دار با Stage Iib (بر اساس آزمون *Chi-square* یا *Mann-Whitney* به تناسب)

## بحث و نتیجه‌گیری

بالا بودن شمارش پلاکت‌های در گردش خون نه تنها در بیماران مبتلا به مراحل پیشرفته‌تر کارسینوم مری در بسیاری از سرطان‌های دیگر نیز به اثبات رسیده است.<sup>۱۹-۲۰</sup> Shimada و همکارانش<sup>۲۰</sup> همچنین نشان دادند که در بیماران با تومورهای بزرگ‌تر، تومورهای عمیق‌تر و درگیری نودال و متاستازهای دوردست، شمارش پلاکت‌ها به میزان معنی‌داری بالاتر است ( $P < 0.001$ ).

در این مطالعه نیز مانند سایر مطالعات نشان داده شد که ترومبوسیتوزیس با مراحل پیشرفته‌تر بیماری به عنوان نشانه‌ای از میزان بار تومور بدخیم (Tumor Burden) ارتباط دارد.<sup>۸</sup> همچنین مطالعه حاضر نشان داد که ترومبوسیتوزیس با میزان گسترش تومور ارتباط دارد و همین‌طور نشان داده شد که بالا رفتن میزان شمارش پلاکت‌ها می‌تواند نشانه‌ای از پیشرفت بیماری و میزان با واقعی تومور باشد.

نتایج این مطالعه مشابه مطالعه Shimada و همکارانش<sup>۲۰</sup> پیشنهاد می‌کند که شاید بتوان از ترومبوسیتوزیس به عنوان یک نشانگر پیشرفت بیماری استفاده کرد و شمارش بالای پلاکت‌ها با پیشرفت تومور ارتباط دارد.

نتایج این مطالعه نشان داد که میزان شمارش پلاکت‌ها پیش از عمل به میزان معنی‌داری از بیماران با مراحل کمتر پیشرفته بیماری بیشتر بود و همچنین ترومبوسیتوزیس نیز در بیماران با بیماری با مراحل پیشرفته‌تر شایع‌تر است. این یافته‌ها در تطابق با یافته‌های Shimada و همکارانش<sup>۲۰</sup> می‌باشد.

علت بروز ترومبوسیتوزیس در افزایش شمارش پلاکت‌ها در بدخیمی‌ها شاید در نتیجه همکاری و همسویی چندین مکانیسم باشد که بر سطح شمارش پلاکت مؤثرند. بدخیمی‌ها اکثراً با انعقاد وسیع درون عروقی [Disseminated Intravascular Coagulation (DIC)] و درگیری مغزاستخوان همراه هستند که موجب کاهش میزان شمارش پلاکت‌ها در محیط می‌شوند. همچنین به کارگیری سایر روش‌های درمانی مانند شیمی‌درمانی و رادیوتراپی نیز می‌تواند شمارش پلاکت‌های محیطی را کاهش دهند.<sup>۱۸</sup> در این مطالعه تمامی این فاکتورها و سایر فاکتورهایی که ممکن است بر شمارش پلاکت‌های مؤثر باشند در نظر گرفته شده‌اند.

۲- تحریک تکثیر سلول‌های سرطانی<sup>۲۸و۲۷</sup>

۳- کمک به سلول‌های سرطانی در Extravasation به وسیله تقویت ارتباط بین سلول‌های سرطانی و سلول‌های اندوتلیال.<sup>۲۸و۲۷</sup> نشان داده شده که پروتئین‌هایی که از پلاکت‌ها ترشح می‌شود می‌تواند سلول‌های سرطانی را تقویت کند.<sup>۲۹</sup>

۴- کمک به اندرکنش سلول‌های سرطانی با ماتریکس خارج سلولی.<sup>۲۷</sup> مکانیسم پاتوفیزیولوژیک ترومبوسیتوز واکنشی شاید به علت موادی باشد که از سلول‌های سرطانی ترشح می‌شود و موجب بالارفتن تعداد پلاکت‌های در گردش توسط Megakaryocytopoiesis می‌شود. اینترلوکین<sup>۶</sup> (IL-6) و Interleukin-6 Colony-Macrophage Stimulating Factor (M-CSF) شاید در ایجاد ترومبوسیتوز وابسته به سرطان دخیل باشند.<sup>۳۰و۳۱</sup>

اینترلوکین-۶ یک محرک قوی Magakaryocytopoiesis محسوب می‌شود و نشان داده شده که سلول‌های سرطانی در محیط آزمایشگاهی از خود اینترلوکین ۶ آزاد می‌کنند.<sup>۳۲و۳۳</sup> این یافته‌ها قویاً از نقش اینترلوکین ۶ در ایجاد ترومبوسیتوز وابسته به سلول‌های سرطانی حمایت می‌کند.

همچنین پیشنهاد شده که پاسخ میزبان به بدخیمی شاید به صورت تولید سایتوکاین‌های تحریک کننده مغز استخوان باشد که شاید نقش مهمی در تنظیم تعداد پلاکت‌ها در بدخیمی‌ها ایفاء کنند به ویژه اینکه در این دسته از بیماران تحریک شدید مغز استخوان گزارش شده است.<sup>۳۴</sup>

در نهایت اینکه در این مطالعه شیوع بالای ترومبوسیتوزیس و بالا رفتن شمارش پلاکت‌ها در بیماران مبتلا به کارسینوم پیشرفته مری گزارش شده است. بر اساس یافته‌های این مطالعه ترومبوسیتوزیس با میزان بار تومور و مرحله مرتبط است. بر اساس همین یافته‌ها می‌توان بررسی شمارش پلاکت‌ها را به عنوان یک آزمون ارزان و ساده در بیماران مبتلا به کارسینوم مری در بررسی‌های معمول این دسته از بیماران پیشنهاد نمود. بالا رفتن شمارش پلاکت‌ها مشخصاً با پیشرفت مرحله بیماری مرتبط است.

همچنین در برخی مطالعات دیگر نشان داده شده که ترومبوسیتوزیس می‌تواند به عنوان یک نشانگر پیش‌آگهی بد در بیماران با انواع مختلف بیماری (به عنوان مثال کانسر ریه،<sup>۱۸و۱۹</sup> پانکراس،<sup>۲۳</sup> اندومتر،<sup>۲۴و۲۲</sup> سرویکس،<sup>۲۵</sup> گاستریک،<sup>۹</sup> و مراحل اولیه کانسر سرویکس)،<sup>۲۶</sup> نیز محسوب گردد. اگر چه به دلایل اختلاف در تعریف ترومبوسیتوزیس احتساب آن به عنوان یک ریسک فاکتور مستقل مورد سؤال است.<sup>۲۰</sup>

تاکنون هیچ مطالعه‌ای بر ارزش پیشگویی‌کنندگی شمارش پلاکتی و یا ارتباط بین افزایش شمارش پلاکت‌ها و رفتارهای بیولوژیک سلول‌های سرطانی صورت نگرفته است. متاستاز در سرطان یک پروسه دینامیک چند مرحله‌ای است که بسیار منظم می‌باشد و در خلال این پروسه سلول‌های سرطانی پیش از ایجاد کلونی ثانویه متاستازها، اندرکنش وسیعی با سلول‌های مختلف میزبان انجام می‌دهند. تاکنون در مطالعات مختلفی نشان داده شده که ارتباط نزدیکی بین سلول‌های تومورال در حال گردش با پلاکت‌های میزبان وجود دارد و شواهد متعددی وجود دارند که قویاً نشان می‌دهد این اندرکنش سلول سرطانی - پلاکتی [Tumor Cell-Platelet Interactions (TCIPA)] در متاستازهای هماتوژن دخیل هستند.<sup>۲۷</sup> ترومبوسیتوزیس شاید به دلیل ارتباط بین سلول‌های سرطانی و پلاکت‌ها ارزش پروگنوستیک داشته باشد.<sup>۲۷و۱۵</sup> شاید به صورت مکانیکی پلاکت‌ها در متاستاز دخیل باشند که توسط مکانیسم‌های احتمالی زیر توجیه می‌شود:

۱- کمک به ثبات و پایداری سلول‌های سرطانی در عروق:<sup>۲۷</sup> نشان داده شده که سلول‌های سرطانی پلاکت‌ها متجمع می‌سازند و این توانایی با توان متاستاتیک تومور ارتباط مستقیمی دارد. این توانایی پاشیده شدن توسط پلاکت‌ها موجب کمک به بقا سلول‌های سرطانی و در نهایت ایجاد متاستاز می‌شود. هنگامیکه یک سلول سرطانی با پوششی از پلاکت‌های پوشیده شده باشد، می‌تواند خود را از تهاجم سیستم ایمنی میزبان مخفی کند از طرفی، نشان داده شده که پلاکت‌ها سلول‌های سرطانی را از سیتوتوکسیتی حاصل از TNF- $\alpha$  محفوظ می‌دارند. بعلاوه پلاکت‌ها شاید سلول‌های سرطانی را از نیروی پاره‌کننده جریان خون که می‌تواند به صورت بالقوه سلول‌های سرطانی را از بین ببرد محافظت می‌کند.<sup>۲۸</sup>

**Abstract:**

## **Platelet Count and Thrombocytosis in Patients with Different Stages of Cancer of Esophagus**

*Shamimi K. MD<sup>\*</sup>, Jalali S.M. MD<sup>\*\*</sup>*

**Introduction & Objective:** High platelet counts are occasionally seen in patients suffering from advanced cancers. The aim of this study was to compare the preoperative platelet counts and the frequency of thrombocytosis in cases of more advanced esophageal carcinoma with those of lower stages of the disease.

**Materials & Methods:** In a cross-sectional study, platelet counts were measured before surgery in 140 patients with primary esophageal carcinoma. Thrombocytosis was defined as platelet count  $\geq 400 \times 10^9/L$ . Differences between thrombocytosis frequencies were analyzed using the chi Square or fisher's exact tests, and pretreatment platelet counts were compared using Kruskal- Wallis one-way analysis of variance and Mann- Whitney U-tests.

**Results:** In patients with advanced disease, pretreatment platelet counts were significantly more than patients in lower stages and thrombocytosis were more common among patients with advanced disease.

**Conclusions:** Preoperative thrombocytosis was found more frequently in patients with advanced stages of esophageal carcinoma.

***Key Words: Esophageal Carcinoma, Pre-operative Thrombocytosis, Platelet Count***

\* Associate Professor of General Surgery, Tehran University of Medical Sciences and Health Services, Emam Khomeini Hospital, Tehran, Iran

\*\* Assistant Professor of General Surgery, Tehran University of Medical Sciences and Health Services, Emam Khomeini Hospital, Tehran, Iran

## References:

1. Estrov Z, Talpaz M, Mavligit G, Pazdur R, Harris D, Greenberg SM, et al. Elevated plasma thrombopoietic activity in patients with metastatic cancer-related thrombocytosis. *Am J Med.* 1995 Jun; 98(6): 551-8.
2. Gogus C, Baltaci S, Filiz E, Elhan A, Beduk Y. Significance of thrombocytosis for determining prognosis in patients with localized renal cell carcinoma. *Urology.* 2004 Mar; 63(3): 447-50.
3. Menczer J, Schejter E, Geva D, Ginath S, Zakut H. Ovarian carcinoma associated thrombocytosis. Correlation with prognostic factors and with survival. *Eur J Gynaecol Oncol.* 1998; 19(1): 82-4.
4. Inoue K, Kohashikawa K, Suzuki S, Shimada M, Yoshida H. Prognostic significance of thrombocytosis in renal cell carcinoma patients. *Int J Urol.* 2004 Jun; 11(6): 364-7.
5. Aoe K, Hiraki A, Ueoka H, Kiura K, Tabata M, Tanaka M. et al. Thrombocytosis as a useful prognostic indicator in patients with lung cancer. *Respiration.* 2004 Mar-Apr; 71 (2): 170-3.
6. Brown KM, Domin C, Aranha GV, Y ong S, Shoup M. Increased preoperative platelet count is associated with decreased survival after resection for adenocarcinoma of the pancreas. *Am J Surg.* 2005 Mar; 189(3): 278-82.
7. Hefler L, Mayerhofer K, Leibman B, Obermair A, Reinthaller A, Kainz C, et al. Tumor anemia and thrombocytosis in patients with vulvar cancer. *Tumour Biol.* 2000 Sep-Oct; 21(5): 309-14.
8. Hernandez E, Donohue KA, Anderson LL, Helier PB, Stehman FB. The significance of thrombocytosis in patients with locally advanced cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* 2000 Aug; 78(2): 137 -42.
9. Ikeda M, Furukawa H, Imamura H, Shimizu J, Ishida H, Masutani S, et al. Poor prognosis associated with thrombocytosis in patients with gastric cancer. *Ann Surg Oncol.* 2002 Apr; 9(3): 287-91.
10. O'Keefe SC, Marshall FF, Issa MM, Harmon MP, Petros JA. Thrombocytosis is associated with a significant increase in the cancer specific death rate after radical nephrectomy. *J Urol.* 2002 Oct; 168 (4 Pt1): 1378-80.
11. Kandemir EG, Mayadagli A, Karagoz B, Bilgi O, Turken O, Yaylaci M. Prognostic significance of thrombocytosis in node-negative colon cancer. *J Int Med Res.* 2005 Mar-Apr; 33(2): 228-35.
12. Lavie O, Comerci G, Daras V, Bolger BS, Lopes A, Monaghan JM. Thrombocytosis in women with vulvar carcinoma. *Gynecol Oncol.* 1999 Jan; 72(1): 82-6.
13. Li AJ, Madden AC, Cass I, Leuchter RS, Lagasse LD, Karlan BY. The prognostic significance of thrombocytosis in epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2004 Jan; 92(1): 211-4.
14. Nather A, Mayerhofer K, Grimm C, Hefler L, Leodolter S, Obermair A, et al. Thrombocytosis and anaemia in women with recurrent ovarian cancer prior to a second-line chemotherapy. *Anticancer Res.* 2003 May-Jun; 23(3C): 2991-4.
15. Taucher S, Salat A, Gnant M, Kwasny W, Mlineritsch B, Menzel RC, et al. Impact of pretreatment thrombocytosis on survival in primary breast cancer. *Thromb Haemost.* 2003 Jun; 89(6): 1098-106.
16. Nakano T, Fujii J, Tamura S, Hada T, Higashino K. Thrombocytosis in patients with malignant pleural mesothelioma. *Cancer.* 1986; 58: 1699-701.
17. Olesen LL, Thorshauge H. Thrombocytosis in patients with malignant pleural mesothelioma. *Cancer.* 1988; 62: 1194-6.
18. Pedersen LM, Milman N. Prognostic significance of thrombocytosis in patients with primary lung cancer. *Eur Respir J.* 1996 Sep; 9(9): 1826-30.
19. Kerpsack JT, Finan MA. Thrombocytosis as a predictor of malignancy in women with a pelvic mass. *J Reprod Med.* 2000; 45: 929-32.
20. Shimada H, Oohira G, Okazumi S, Matsubara H, Nabeya Y, Hayashi H, et al. Thrombocytosis associated with poor prognosis in patients with esophageal carcinoma. *J Am Coli Surg.* 2004 May; 198(5): 737-41.
21. Sobin LH, Wittekind CH. *VICC TNM classification of malignant tumors.* 5th ed. New York: John Wiley & Sons Inc; 1997.
22. Gucer F, Moser F, Tamussino K, Reich O, Haas J, Arikian G, et al. Thrombocytosis as a prognostic factor in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* 1998 Aug; 70(2): 210-4.
23. Echenique Elizondo M. Preoperative platelet count in pancreas cancer: a prognostic factor? *Rev Esp Enferm Dig.* 2000 Nov; 92(11): 748-57.
24. Scholz HS, Petru E, Gucer F, Haas J, Tamussino K, Winter R. Preoperative thrombocytosis is an independent prognostic factor in stage III and IV endometrial cancer. *Anticancer Res.* 2000 Sep-Oct; 20(5C): 3983-5.
25. Hernandez E, Lavine M, Dunton CJ, Gracely E, Parker I. Poor prognosis associated with thrombocytosis in patients with cervical cancer. *Cancer.* 1992 Jun 15; 69(12): 2975-7.
26. Rodriguez GC, Clarke-Pearson DL, Soper JT, Berchuck A, Synan I, Dodge RK. The negative prognostic implications of thrombocytosis in women with stage IB cervical cancer. *Obstet Gynecol.* 1994 Mar; 83(3): 445-8.

27. Honn KV, Tang DG, Crissman JD. Platelets and cancer metastasis: a causal relationship? *Cancer Metastasis Rev.* 1992 Nov; 11(3-4): 325-51.
28. Jurasz P, Alonso-Escolano D, Radomski MW. Platelet-cancer interactions: mechanisms and pharmacology of tumour cell-induced platelet aggregation. *Br J Pharmacol.* 2004 Dec; 143(7): 819-26.
29. Tuszynski GP, Gasic TB, Rothman VL, Knudsen KA, Gasic GJ. Thrombospondin, a potentiator of tumor cell metastasis. *Cancer Res.* 1987 Aug 1; 47(15): 4130-3.
30. Imai T, Koike K, Kubo T, Kikuchi T, Amano Y, Takagi M, et al. Interleukin-6 supports human megakaryocytic proliferation and differentiation in vitro. *Blood.* 1991 Oct 15; 78(8): 1969-74.
31. Ramakrishnan S, Xu FJ, Brandt SJ, Niedel JE, Bast RC, Jr., Brown EL. Constitutive production of macrophage colony-stimulating factor by human ovarian and breast cancer cell lines. *J Clin Invest.* 1989 Mar; 83(3): 921-6.
32. 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 Mar; 83(3): 433-41.
33. Hollen CW, Henthorn J, Koziol JA, Burstein SA. Elevated serum interleukin-6 levels in patients with reactive thrombocytosis. *Br J Haematol.* 1991 Oct; 79(2): 286-90.
34. Costantini V, Zacharski LR, Moritz TE, Edwards RL. The platelet count in carcinoma of the lung and colon. *Thromb Haemost.* 1990 Dec 28; 64(4): 501-5.

Archive of SID