

Relationship between Red Blood Cell Distribution Width (RDW), Bilirubin, and Clinical Characteristics of Patients with Gastric Cancer

Dr. Tagrid Kaddar^{*}
Dr. Nader Abedallaa^{**}
Iman Salhab^{***}

(Received 12 / 5 / 2020. Accepted 28 / 6 / 2020)

□ ABSTRACT □

Objective: The purpose of the present study was to investigate whether a relationship exists between bilirubin, RDW, and prognostic factors for gastric cancer (tumor stage - tumor markers).

Methods: The study included 112 individuals admitted to Tishreen University Hospital and the Oncology Center in Latakia during the period between July 2018 and December 2019. They were distributed into two groups as follow: the group of gastric cancer patients included 56 patients (33 males and 23 females) between the ages of 37 and 83 years, and the control group included 56 individuals (34 males and 22 females) between the ages of 37 and 80 years. The stage of gastric cancer was evaluated based on the AJCC (American Joint Committee on Cancer) cancer staging system. Patients were interrogated, and social and behavioral information were obtained, then venous blood samples were obtained for biomedical evaluation. Statistical analysis was done using SPSS version 25 software.

Results: Bilirubin and RDW were significantly associated with the prognostic factors of gastric cancer. RDW was positively associated with the tumor stage and tumor markers (CEA and CA19-9). Total bilirubin (TBIL) and indirect bilirubin (IBIL) were negatively associated with these factors, while direct bilirubin (DBIL) showed no significant association. Patients with gastric cancer had higher RDW than healthy controls, while total bilirubin (TBIL) and indirect bilirubin (IBIL) were significantly decreased. The results of our study indicate that both RDW and bilirubin could be potential prognostic factor for gastric cancer.

Keywords: gastric cancer, red blood cell distribution width, bilirubin, prognostic factors.

^{*} Assistant Professor, Department of Medical Laboratory, Faculty of Medicine, Tishreen University, Latakia, Syria.

^{**} Associate Professor, Department of Medical Oncology, Faculty of Medicine, Tishreen University, Latakia, Syria.

^{***} Postgraduate Student, Competence of the Laboratory Medicine, Department of Laboratory, Faculty of Medicine, Tishreen University, Latakia, Syria.

دراسة العلاقة بين عرض توزع الكريات الحمر (RDW)، البيليروبين، والخصائص السريرية لمرضى سرطان المعدة

د. تغريد قدار*

د. نادر عبدالله**

ايمان سلهب***

تاريخ الإيداع 12 / 5 / 2020. قَبِلَ للنشر في 28 / 6 / 2020

□ ملخص □

الهدف: تهدف هذه الدراسة لإثبات وجود علاقة بين البيليروبين والRDW والعوامل الإنذارية لسرطان المعدة (مرحلة الورم - الواسمات الورمية).

الطرق: شملت الدراسة 112 فرداً ممن راجعوا مشفى تشرين الجامعي ومركز الأورام التابع له في اللاذقية خلال الفترة الممتدة بين تموز 2018 وكانون الأول 2019. تم توزيعهم في مجموعتين كالتالي: مجموعة مرضى سرطان المعدة شملت 56 مريضاً (33 ذكراً و23 أنثى) تتراوح أعمارهم بين 37 و83 سنة، ومجموعة الشواهد شملت 56 فرداً (34 ذكراً و22 أنثى) تتراوح أعمارهم بين 37 و80 سنة. تم تقييم مرحلة سرطان المعدة اعتماداً على نظام التصنيف AJCC (اللجنة الأمريكية المشتركة لمكافحة السرطان). تم استجواب المرضى والحصول على المعلومات الاجتماعية والسلوكية، تم من ثم الحصول على عينات الدم الوريدي للتقييم الطبي الحيوي. أُجري التحليل الإحصائي للنتائج باستخدام البرنامج SPSS الإصدار 25.

النتائج: ارتبط البيليروبين والRDW مع العوامل الإنذارية لسرطان المعدة بشكل هام إحصائياً. ارتبط ال RDW بشكل إيجابي مع مرحلة الورم والواسمين الورميين CEA وCA19-9 بينما ارتبط البيليروبين الكلي وغير المباشر بشكل سلبي مع هذه العوامل، في حين لم يبد البيليروبين المباشر أي ارتباط هام. كانت قيم الRDW لدى مرضى سرطان المعدة أعلى من قيمه لدى الشواهد. بينما انخفضت قيم البيليروبين الكلي وغير المباشر بشكل ملحوظ عند مرضى سرطان المعدة مقارنة مع الشواهد. تشير النتائج التي توصلت إليها دراستنا إلى أنه من الممكن أن يكون كل من الRDW والبيليروبين عاملاً إنذارياً محتملاً لسرطان المعدة.

الكلمات المفتاحية: سرطان المعدة، عرض توزع الكريات الحمر، البيليروبين، العوامل الإنذارية.

* مدرسة - قسم الطب المخبري - كلية الطب البشري - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية.

** أستاذ مساعد - قسم طب الأورام - كلية الطب البشري - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية.

*** طالبة دراسات عليا (ماجستير) في الطب المخبري - قسم الطب المخبري - كلية الطب البشري - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية.

مقدمة:

سرطان المعدة هو خامس أشيع سرطان عالمياً وثالث سبب للوفيات الناتجة عن السرطان [1]. يتم تشخيص إصابة العديد من مرضى سرطان المعدة بمراحل متقدمة، لذلك فإن فعالية طرق العلاج المناسبة (استئصال جراحي، علاج شعاعي، علاج كيميائي) غير مرضية، والإنذار ما زال غير مشجع. إن تحديد مؤشرات إنذار جديدة من أجل التشخيص المبكر وتقييم الإنذار بشكل أدق سيكون ذي أهمية بالغة.

يصف عرض توزع الكريات الحمر RDW التنوع في حجم الكريات الحمر [2]. اعتبر هذا المشعر منذ مدة طويلة مفيداً لاستكشاف مسببات فقر الدم المختلفة [3]. وقد بينت العديد من الدراسات الحديثة أن RDW مشعر قيم لتقييم شدة المرض أو لتحديد الإنذار للعديد من الأمراض غير الدموية، كالأمراض القلبية الوعائية والأمراض المناعية الذاتية والأمراض الكبدية والسرطانات [4-7]. مع ذلك، ما زالت التقارير التي تعنى بالارتباط بين RDW وسرطان المعدة محدودة. [23، 24]

يصنف البيليروبين، وهو منتج نهائي مهم لانحلال الكريات الحمر، إلى بيليروبين مباشر وبيليروبين غير مباشر [8]. بينت عدة دراسات أن البيليروبين، خاصة غير المباشر، يملك خاصية حماية من الأوكسدة ومضاد التهاب ومضاد للسرطان. بالإضافة لذلك، تم إثبات أن القيم الأعلى للبيليروبين مرتبطة بإنذار أفضل أو وجود أقل لعدة سرطانات مختلفة مثل سرطان الرئة [9، 10] وسرطان الثدي [11] وسرطان القولون [12]. مع ذلك، ما زالت الدراسات التي تهتم بالعلاقة بين البيليروبين وسرطان المعدة قليلة. [25]

لتأكيد ما إذا كان كل من RDW والبيليروبين عاملاً إنذارياً محتملاً لسرطان المعدة، قمنا بدراسة العلاقة بين RDW والبيليروبين والخصائص السريرية لمرضى سرطان المعدة.

طرائق البحث ومواده:

شريحة المرضى: شملت الدراسة 56 مريضاً من المراجعين لمشفى تشرين الجامعي ومركز الأورام التابع له في اللاذقية والذين تم تشخيصهم حديثاً بسرطان المعدة (قبل المعالجة)، تتراوح أعمارهم بين 37 و 83 سنة. شريحة الشواهد: تم إدخال 56 فرداً من المراجعين لمشفى تشرين الجامعي والذين خضعوا لتنظير هضمي علوي وذلك بهدف نفي إصابتهم بسرطان المعدة، تتراوح أعمارهم بين 37 و 80 سنة.

متغيرات البحث: المعالم الدموية وتشمل: عرض توزع الكريات الحمر Red blood cell distribution width (RDW)، الخضاب (Hgb) Hemoglobin، تعداد الكريات الحمر (RBC) Red blood cell count، حجم الكرية الوسطي (MCV) Mean cell volume، تعداد الكريات البيض (WBC) White blood cell count، النسبة المئوية للمفاويات، النسبة المئوية للعدلات، تعداد الصفيحات (PLT) platelet count، متوسط حجم الصفيحات (MPV) mean platelet volume، عرض توزع الصفيحات (PDW) platelet distribution width، نسبة الصفيحات كبيرة الحجم (P-LCR) platelet large cell ratio. المعالم الكيميائية وتشمل: البيليروبين الكلي Total bilirubin، البيليروبين المباشر Direct bilirubin، البيليروبين غير المباشر Indirect bilirubin. الواسمات الورمية وتشمل: المستضد الجنيني الورمي CEA والمستضد الكربوهيدراتي CA19-9.

منهجية البحث: جمعت العينات خلال الفترة الممتدة بين تموز 2018 وكانون الأول 2019. تم تقييم مرحلة سرطان المعدة اعتماداً على نظام التصنيف الأمريكي AJCC (اللجنة الأمريكية المشتركة لمكافحة السرطان) [13] وفق نظام ورم-عقد-نقائل TNM والذي يحدد أربع مراحل، وبالتالي تم تقسيم المرضى إلى أربع مجموعات حسب مرحلة الورم لديهم: المجموعة الأولى تشمل مرضى المرحلة الأولى I وتضم 6 مرضى، المجموعة الثانية تشمل مرضى المرحلة الثانية II وتضم 16 مريضاً، المجموعة الثالثة تشمل مرضى المرحلة الثالثة III وتضم 19 مريضاً، المجموعة الرابعة وتشمل مرضى المرحلة الرابعة IV وتضم 15 مريضاً. تم استجواب المرضى والحصول على المعلومات الاجتماعية والديموغرافية والسلوكية، ثم تم الحصول على عينات الدم الوريدي للتقييم الطبي الحيوي. حيث قمنا بجمع البيانات التالية: العمر، الجنس، المقاييس الدموية، وظائف الكبد، الواسمات الورمية، وظائف الكلية، العامل الأسترالي، أزداد فيروس التهاب الكبد C، وتم تحديد المدخنين من بين المرضى الذين أجري لهم CEA.

معايير الاستبعاد من الدراسة: قمنا باعتماد معايير صارمة في انتقاء العينات لأن البيليروبين والRDW يتأثران بعدة عوامل، وشملت معايير الاستبعاد مايلي: السرطانات الأخرى، الأمراض المناعية الذاتية، القصور الكلوي، التهاب الكبد الفيروسي الفعال، فقر الدم، وأخيراً نقل دم خلال الأشهر الأربعة السابقة للقبول.

الاختبارات الدموية والكيميائية والمناعية: تم جمع 3 مل من الدم الوريدي لكل مريض على أنابيب حاوية على مضاد التخثر K3 EDTA (tripotassium ethylenediaminetetraacetate). قمنا بتحليل العينات باستخدام جهاز تحليل الدم الآلي الثلاثي (Sysmex XP-300) للحصول على المناسب الدموية، كما تم جمع 2.5 مل على أنابيب حاوية على الهيبارين لقياس البيليروبين باستخدام جهاز Mindray BS-240 الآلي من خلال تفاعل لوني تقاس امتصاصيته بواسطة مقياس الطيف الضوئي. قمنا بجمع 2 مل من الدم الوريدي في أنابيب جافة وتم تقسيم المصل بعد التثقيب إلى قسمين، قسم للكشف عن العامل الأسترالي وأزداد فيروس التهاب الكبد C كل على حدى باستخدام طريقة ELISA، والقسم الآخر لإجراء الواسمات الورمية باستخدام جهاز الفحص المناعي الآلي Immulite® 1000. الدراسة الإحصائية: تم التعبير عن الخصائص الاجتماعية والديموغرافية لمجموعة الدراسة باستخدام النسبة المئوية %. استخدمت قيمة المتوسط \pm الانحراف المعياري (mean \pm Std. Deviation) للتعبير عن المتغيرات المستمرة، تم استخدام اختبار ANOVA لتقييم الفروقات بين متوسطات المعالم الدموية ومراحل الورم الأربعة. تم استخدام اختبار Independent Samples Test لتقييم متوسطات المعالم الدموية بين مجموعة المرضى ومجموعة الشواهد. أجريت التحاليل الإحصائية باستخدام برنامج SPSS الإصدار 25 وحُسبت مجالات الثقة عند مستوى 95%. اعتبرت الفروق عند مستوى المعنوية ($P < 0.05$) ذات أهمية إحصائية.

النتائج والمناقشة:

النتائج:

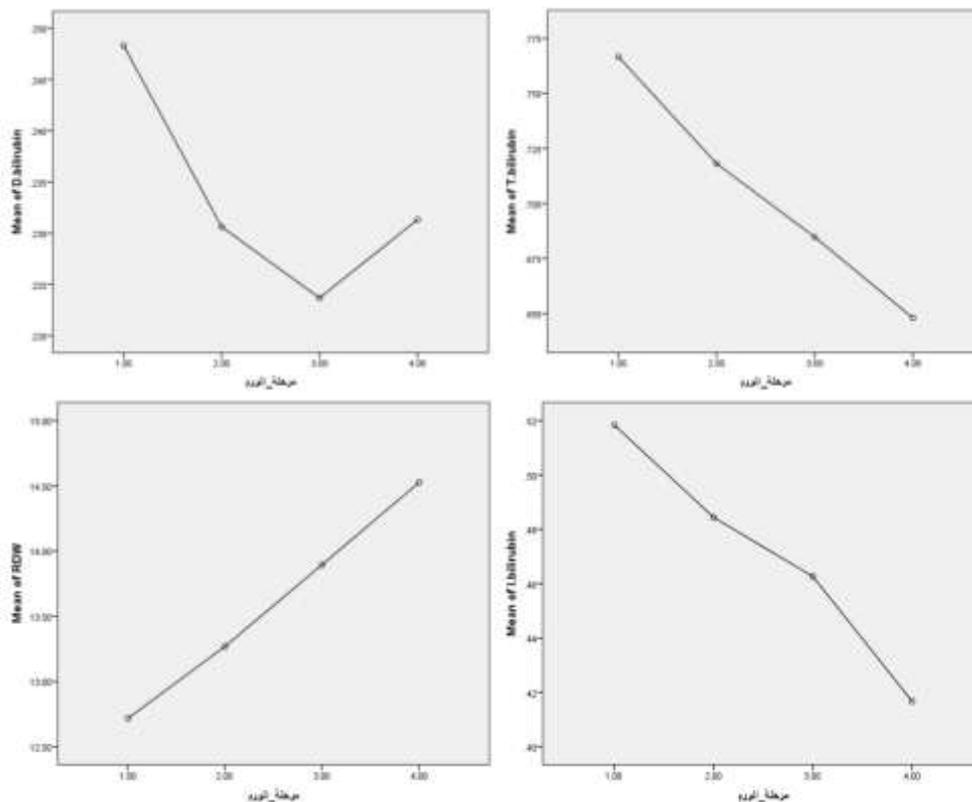
الخصائص السريرية لأفراد الدراسة: شملت الدراسة 56 مريض سرطان المعدة (58.9% ذكور، 41.1% إناث)، ضمت مجموعة الشواهد 56 شاهداً (60.7% ذكور، 39.3% إناث) لخصت خصائصهم السريرية في الجدول (1). لوحظ لدى مرضى سرطان المعدة ارتفاع قيم الRDW بشكل واضح وانخفاض قيم البيليروبين الكلي والبيليروبين غير المباشر مقارنة مع مجموعة الشواهد. بالإضافة لذلك، أظهرت دراستنا أن قيم الMPV كانت مرتفعة عند مرضى سرطان

المعدة، بينما كانت قيم الخضاب والـRBC منخفضة لديهم. كما وجدنا من خلال دراستنا أن قيم الـP-LCR والـPDW كانت منخفضة بشكل واضح لدى مرضى سرطان المعدة مقارنة مع مجموعة الشواهد بينما كانت قيم الـPLT مرتفعة.

الجدول (1): الخصائص الاجتماعية والسريرية والمقاييس الدموية لعينتي المرضى والشواهد

P value	الشواهد		مرضى سرطان المعدة		المواصفات
	النتائج	العدد	النتائج	العدد	
-	22/34	56	23/33	56	الجنس (ذكر/أنثى)
0.553	1.45±7.04	56	2.1±6.83	56	WBC (ألف/مم ³)
0.145	8.37±65.49	56	11.3±62.71	56	نسبة العدلات (%)
0.167	6.98±28.07	56	10.41±30.42	56	نسبة اللمفاويات (%)
0.011	56±236.51	56	11.2±280.12	56	PLT (ألف/مم ³)
0.041	0.81±8.33	56	0.93±8.09	56	MPV (فمل)
0.001	7.91±15.78	56	2.39±11.84	56	PDW (فمل)
0.019	8.8±21.27	56	6.3±17.78	56	P-LCR (%)
<0.001	1.1±13.14	56	0.84±12.42	56	Hgb (غ/دل)
0.013	0.39±4.57	56	0.36±4.39	56	RBC (مليون/مم ³)
0.901	3.58±82.61	56	4.97±82.72	56	MCV (فمل)
<0.001	0.98±12.59	56	1.2±13.49	56	RDW (%)
<0.001	0.15±0.79	56	0.13±0.69	56	بيليروبين كلي (ملغ/دل)
0.524	0.09±0.24	56	0.08±0.23	56	بيليروبين مباشر (ملغ/دل)
0.001	0.16±0.55	56	0.11±0.46	56	بيليروبين غير مباشر (ملغ/دل)
	النسبة المئوية	العدد			مرضى سرطان المعدة
	%48.13/%51.87	27/29		56	CEA (مرتفع/طبيعي)
	%66.08/%33.92	37/19		56	CA19-9 (مرتفع/طبيعي)
	%26.79/%33.93/%28.57/%10.71	15/19/16/6		56	مراحل الورم TNM (IV/III/II/I)

العلاقة بين الـRDW والبيليروبين ومرحلة سرطان المعدة: لوحظ ارتفاع قيم الـRDW وانخفاض قيم البيليروبين (الكلي وغير المباشر) بالتوازي مع تقدم مرحلة الورم TNM بينما لم يبدِ البيليروبين المباشر أي ارتباط مهم مع مراحل الورم، كما هو موضح في الشكل (1). بالإضافة لذلك، بينت دراستنا أن تعداد الصفائح الـPLT كان مرتفعاً بالتوافق مع تقدم مرحلة سرطان المعدة TNM، بينما كانت قيم الهيموغلوبين منخفضة. كما لاحظنا من خلال دراستنا انخفاض قيم الـP-LCR بالتوافق مع تقدم مرحلة الورم. كما هو موضح في الجدول (2).



الشكل (1): علاقة الـRDW والبيليروبين (الكللي والمباشر وغير المباشر) مع مراحل الورم

الجدول (2): علاقة المقاييس الدموية بمراحل الورم *

P value	المرحلة IV	المرحلة III	المرحلة II	المرحلة I	القيم المخبرية
0.293	2.28±6.45	2.3±6.68	1.83±6.76	1.77±8.4	WBC
0.453	10.24±59.93	14.48±61.31	8.91±65.88	6.67±65.16	العدلات
0.444	8.72±31.68	13.80±32.74	7.90±27.61	6.40±27.66	اللمفاويات
0.139	0.41±4.32	0.35±4.37	0.31±4.30	0.39±4.33	RBC
0.041	0.48±12.13	0.72±12.24	1.004±12.51	0.90±12.60	Hgb
0.628	4.66±82.22	5.055±83.86	4.93±81.73	6.12±82.98	MCV
0.027	1.48±14.52	1.41±13.89	1.18±13.26	0.22±12.71	RDW
0.034	122.54±340.44	100.04±289.85	81.97±252.31	122.4±220.66	PLT
0.052	0.97±8.17	0.90±8.03	0.74±7.76	0.73±8.4	MPV
0.414	1.88±11.92	3.07±12.65	1.41±10.76	2.67±12.08	PDW
0.023	5.63±15.33	5.66±17.36	6.33±18.48	8.49±20.91	P-LCR
0.024	0.12±0.64	0.12±0.68	0.14±0.71	0.12±0.76	البيليروبين الكلي
0.953	0.08±0.23	0.079±0.22	0.10±0.23	0.11±0.24	البيليروبين المباشر
0.025	0.09±0.41	0.11±0.46	0.14±0.48	0.12±0.51	البيليروبين غير المباشر

*تم التعبير عن القيم باستخدام المتوسط الحسابي والانحراف المعياري

علاقة البيليروبين وال RDW مع الواسمات الورمية (CEA و CA19-9): كان لـ RDW ارتباطاً إيجابياً مع CEA و CA19-9. كان للبيليروبين الكلي وغير المباشر ارتباطاً سلبياً مع CEA و CA19-9، بينما أظهر البيليروبين المباشر ارتباطاً إيجابياً مع هذين الواسمين (الجدولين 3 و 4).

الجدول (3): علاقة RDW والبيليروبين (كلي ومباشر وغير مباشر) مع CA19-9 *

P value	CA19-9		النتائج
	مرتفع	طبيعي	
	19	37	العدد (من أصل 56)
	33.92	66.08	النسبة المئوية %
0.03	1.29±14.03	1.57±13.61	RDW
0.04	0.07±0.68	0.15±0.69	البيليروبين الكلي
0.033	0.06±0.24	0.09±0.22	البيليروبين المباشر
0.018	0.09±0.43	0.13±0.47	البيليروبين غير المباشر

الجدول (4): علاقة RDW والبيليروبين (كلي ومباشر وغير مباشر) مع CEA *

P value	CEA		النتائج
	مرتفع	طبيعي	
	29	27	العدد (من أصل 56)
	51.87	48.13	النسبة المئوية %
0.015	1.2±13.83	1.76±13.68	RDW
0.008	0.13±0.68	0.13±0.69	البيليروبين الكلي
0.03	0.10±0.25	0.06±0.20	البيليروبين المباشر
0.008	0.12±0.43	0.11±0.49	البيليروبين غير المباشر

*تم التعبير عن القيم باستخدام المتوسط الحسابي والانحراف المعياري

المناقشة:

بينت دراستنا ارتباط الـ RDW المرتفع والبيليروبين المنخفض لدى مرضى سرطان المعدة مع عاملين إنذاريين قويين (الواسمين الورميين CEA و CA19-9، ومرحلة الورم). بينت هذه النتائج أن كل من الـ RDW والبيليروبين يمكن أن يلعب دور واسم حيوي إنذاري محتمل لسرطان المعدة. أظهرت الدراسات السابقة أن الـ RDW المرتفع كان نتيجة لانخفاض الهيموغلوبين [14]، لذلك تم اختيار المرضى مع قيم هيموغلوبين طبيعية لنفي تأثير انخفاض الهيموغلوبين على ارتفاع قيم الـ RDW. كشفت دراسات سابقة عن وجود علاقة إيجابية بين الـ RDW وعلامات الالتهاب [15]، ومن المسلم به جيداً أن الالتهاب المزمن يرتبط مع تطور وإنذار سرطان المعدة. لذلك افترضنا أن ارتفاع الـ RDW قد يكون، بشكل جزئي على الأقل، مرتبطاً بالاستجابة الالتهابية لدى مرضى سرطان المعدة. كمثال، أظهرت دراسة حشدية

Cohort study لمجموعة من السكان ارتباط ارتفاع العلامات الالتهابية (مثال: CRP، WBC، الفبرينوجين) بخطر مرتفع لحدوث السرطان [16]. إضافة لذلك، تم إثبات أن ارتفاع المؤشرات الالتهابية مثل NLR [17] و CRP [18] لدى مرضى سرطان المعدة يجعل من الممكن اعتبارها عوامل إنذارية لدى هؤلاء المرضى. أثبتت الدراسات السابقة ارتباط الإجهاد التأكسدي Oxidation stress بخطر وإنذار عدة أنواع من السرطان [19]، [20]، أثبتت دراسات أخرى أن البيليروبين يلعب دور مضاد أكسدة ذاتي [21]. لذلك، يرتبط البيليروبين المرتفع عادةً مع خطر أقل لحدوث السرطان لدى عامة السكان [22] أو نتائج أفضل لمرضى السرطان [9]. بينت دراستنا أن قيم البيليروبين الكلي وغير المباشر كانت منخفضة لدى مرضى سرطان المعدة مقارنة مع مجموعة الشواهد، مما يقترح احتمالية أن يكون البيليروبين متورطاً في إِمراضية سرطان المعدة. بالإضافة لذلك بينت دراستنا ارتباط الـ RDW والبيليروبين بمرحلة الورم والواسمات الورمية. من المعروف أن الواسمات الورمية ومرحلة الورم هي عوامل إنذارية prognostic factors لسرطان المعدة، لذلك افترضنا أن الـ RDW والبيليروبين عاملان إنذاريان محتملان لسرطان المعدة وما يدعم افتراضنا هذا هو دراستان حديثتان راجعتان retrospective studies أثبتتا أن الـ RDW المرتفع كان مرتبط مع إنذار سيء لدى مرضى سرطان المعدة [23,24]. بالإضافة لدراسة حديثة أخرى أثبتت أن البيليروبين المنخفض ارتبط مع معدلات بقيا منخفضة لمرضى سرطان المعدة [25].

الاستنتاجات والتوصيات:

بينت دراستنا ارتباط كل من البيليروبين والـ RDW بشكل وثيق مع العوامل الإنذارية لسرطان المعدة (مرحلة الورم والواسمان الورميان CEA و CA19-9) مما يدل على وجود قيمة إنذارية محتملة لكل منهما. أظهرت دراستنا أيضاً انخفاض قيم البيليروبين وارتفاع قيم الـ RDW لدى مرضى سرطان المعدة مقارنة مع الشواهد مما يقترح احتمالية أن يكون للبيليروبين والـ RDW قيمة تشخيصية تنذر بخطر حدوث سرطان المعدة. لدراستنا الحالية عدة مزايا بالمقارنة مع الدراسات السابقة، حيث أن دراستنا أظهرت ارتفاع الـ RDW لدى مرضى سرطان المعدة بالرغم من عدم انخفاض الهيموغلوبين، وأثبتت هذه الدراسة أن كل من الـ RDW والبيليروبين يمكن أن يلعب دور عامل إنذار محتمل لمرضى سرطان المعدة، وكل منهما متوفر وسهل الإجراء وقليل التكلفة ويزيد من دقة الإنذار. دراستنا هي دراسة مستقطعة cross-sectional وحجم العينة صغير مقارنة بالدراسات العالمية المجراة وهي نقاط ضعف في هذه الدراسة، لذلك نحتاج لدراسات حشدية وحجم عينة أكبر لتقييم القيمة الإنذارية للبيليروبين والـ RDW لدى مرضى سرطان المعدة مما يساهم في زيادة الدقة في وضع الإنذار، ولإثبات القيمة التشخيصية لهذين المعلمين في سرطان المعدة، بحيث يمكن إدخالهما في برامج المسح للكشف المبكر عن هذا السرطان.

References:

1. Jemal, A., et al., *Global cancer statistics*. CA Cancer J Clin, 2011. 61(2): p. 69-90.
2. Williams, S.M.J.L., ed. *Clinical Laboratory Hematology*, second edition. ed. E. Zeibig.
3. Bessman, J.D., P.R. Gilmer, Jr., and F.H. Gardner, *Improved classification of anemias by MCV and RDW*. Am J Clin Pathol, 1983. 80(3): p. 322-6.

4. Ellingsen TS, L.J., Skjelbakken T, et al, *Impact of red cell distribution width on future risk of cancer and all-cause mortality among cancer patients in the Tromsø Study. Haematologica* 2015.
5. Danese, E., G. Lippi, and M. Montagnana, *Red blood cell distribution width and cardiovascular diseases. J Thorac Dis*, 2015. 7(10): p. E402-11.
6. Hu, Z., et al., *Red blood cell distribution width is a potential prognostic index for liver disease. Clin Chem Lab Med*, 2013. 51(7): p. 1403-8.
7. Peng, Y.F., et al., *Red blood cell distribution width: a potential maker estimating disease activity of ankylosing spondylitis. Int J Clin Exp Med*, 2014. 7(12): p. 5289-95.
8. Doumas, B.T. and T.W. Wu, *The measurement of bilirubin fractions in serum. Crit Rev Clin Lab Sci*, 1991. 28(5-6): p. 415-45.
9. Li, N., Xu, M., Cai, M. Y., Zhou, F., Li, C. F., Wang, B. X., Wang, S. Y, *Elevated serum bilirubin levels are associated with improved survival in patients with curatively resected non-small-cell lung cancer. Cancer Epidemiology*, 2015. 39(5): p. 763-768.
10. Yuan, C., et al., *Elevated pretreatment neutrophil/white blood cell ratio and monocyte/lymphocyte ratio predict poor survival in patients with curatively resected non-small cell lung cancer: Results from a large cohort. Thorac Cancer*, 2017. 8(4): p. 350-358.
11. Liu, X., et al., *Prognostic significance of pretreatment serum levels of albumin, LDH and total bilirubin in patients with non-metastatic breast cancer. Carcinogenesis*, 2015. 36(2): p. 243-8.
12. Gao C, F.L., Li JT, Zhao HC, *Significance and prognostic value of increased serum direct bilirubin level for lymph node metastasis in Chinese rectal cancer patients. World J Gastroenterol*, 2016. 22.
13. Qiu, M.Z., et al., *Comparison of 6th and 7th AJCC TNM staging classification for carcinoma of the stomach in China. Ann Surg Oncol*, 2011. 18(7): p. 1869-76.
14. Salvagno, G.L., et al., *Red blood cell distribution width: A simple parameter with multiple clinical applications. Crit Rev Clin Lab Sci*, 2015. 52(2): p. 86-105.
15. Lippi, G., et al., *Relation between red blood cell distribution width and inflammatory biomarkers in a large cohort of unselected outpatients. Arch Pathol Lab Med*, 2009. 133(4): p. 628-32.
16. Allin, K.H., S.E. Bojesen, and B.G. Nordestgaard, *Inflammatory biomarkers and risk of cancer in 84,000 individuals from the general population. Int J Cancer*, 2016. 139(7): p. 1493-500.
17. Hu, Z.D., et al., *Prognostic value of neutrophil to lymphocyte ratio for gastric cancer. Ann Transl Med*, 2015. 3(4): p. 50.
18. Yu, Q., et al., *Prognostic role of C-reactive protein in gastric cancer: a meta-analysis. Asian Pac J Cancer Prev*, 2013. 14(10): p. 5735-40.
19. Chew, S.H. and S. Toyokuni, *Malignant mesothelioma as an oxidative stress-induced cancer: An update. Free Radic Biol Med*, 2015. 86: p. 166-78.
20. Di Domenico, M., et al., *The Role of Oxidative Stress and Hormones in Controlling Obesity. Front Endocrinol (Lausanne)*, 2019. 10: p. 540.
21. Gupta, N., et al., *Bilirubin in coronary artery disease: Cytotoxic or protective? World J Gastrointest Pharmacol Ther*, 2016. 7(4): p. 469-476.
22. Horsfall, L.J., et al., *Serum bilirubin and risk of respiratory disease and death. JAMA*, 2011. 305(7): p. 691-7.

23. Yazici, P., et al., *The role of red cell distribution width in the prognosis of patients with gastric cancer*. Cancer Biomark, 2017. 18(1): p. 19-25.
24. Özgehan G, Y.A., İmamoğlu I, et al, *The relation between preoperative red cell distribution width and early postoperative mortality in patients with gastric cancer*. Med Sci, 2015(5): p. 105-108.
25. Huiling Sun, e.a., *A nomogram based on serum bilirubin and albumin levels predicts survival in gastric cancer patients*. Oncotarget, 2017. 8: p. 41305-41318.