

Endometrium Kanseri Evre IA Grade I Grade 2 Hastalarda Tam Kan Sayımı Parametrelerinin Lenfovasküler Alan İnvazyonunu Öngörmedeki Değeri

The Value Of Complete Blood Count Parameters In The Predicting Lymphovascular Space Invasion in Endometrial Cancer Stage IA Grade 1 And Grade 2 Patients

Koray ASLAN
İbrahim YALÇIN
Hanifi ŞAHİN
M.Mutlu MEYDANLI
Tayfun GÜNGÖR

<https://orcid.org/0000-0002-3432-7381>
<https://orcid.org/0000-0003-3469-1084>
<https://orcid.org/0000-0001-8522-9119>
<https://orcid.org/0000-0001-6763-9720>
<https://orcid.org/0000-0002-3261-1186>

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim Araştırma Hastanesi, Ankara, Türkiye

ÖZ

Amaç: Tam kan sayımı parametrelerinin endometrium kanseri evre 1a G1/G2 hastalarda lenfovasküler alan invazyonunu (LVSI) öngörmedeki faydasının değerlendirilmesi.

Gereç ve Yöntemler: 2012-2017 yılları arasında hastanemizde endometrium kanseri tanısı ile opere edilip evre 1A Grade (G) 1/2 tümör saptanan hastalar retrospektif olarak incelendi. LVSI pozitif 17, LVSI negatif 214 olmak üzere toplamda 231 hasta çalışmaya dahil edildi. LVSI pozitifliği ile yaş, menopoz durumu, tümör derecesi, tümör çapı ve tam kan sayımı parametrelerinin ilişkisi değerlendirildi.

Bulgular: LVSI pozitif grup ile LVSI negatif grup yaş ortalamaları, menopoz durumları, çıkarılan ortalama lenf nodu sayıları açısından benzerdi. LVSI pozitif olan grupta ortalama tümör boyutu daha büyük olup, G2 tümör oranı anlamlı olacak şekilde daha yüksek saptanmıştır (sırasıyla $p=0,019$, $p < 0.001$). LVSI pozitif grupta ortalama kırmızı kan hücreleri dağılım genişliği (RDW) değeri daha yüksek saptanmıştır ($p=0.025$). Buna karşın ROC analizinde ise RDW'nin LVSI pozitifliğini öngörmeye faydalı bir belirteç olduğu gösterilememiştir. Her iki grup ortalama platelet volümü açısından benzer olarak değerlendirilmiştir ($p=0.08$).

Sonuç: Tam kan sayımı parametrelerinden RDW, LVSI pozitif grupta daha yüksek saptanmasına karşın, LVSI pozitifliğini öngörmeye faydalı bir belirteç olarak değerlendirilmemiştir.

Anahtar Kelimeler: Ortalama platelet volümü, kırmızı kan hücreleri dağılım genişliği, endometrium kanseri, lenfovasküler alan invazyonu

ABSTRACT

Aim: Evaluation the value of complete blood count parameters to predict lymphovascular space invasion (LVSI) in the patients with stage 1a G1 / G2 endometrial cancer.

Material and Methods: Patients who were operated with the diagnosis of endometrial cancer in our hospital between the years of 2012-2017 and whose tumor was found to be stage 1A G1 / G2 retrospectively studied. A total of 231 patients, including 17 LVSI positive and 214 LVSI negative, were included in the study. The association of LVSI positivity with age, menopausal status, tumor grade, tumor diameter, and complete blood count parameters was assessed.

Results: The LVSI positive group and the LVSI negative group were similar in terms of mean age, menopausal status and number of removed lymph nodes. In the LVSI positive group, the mean tumor size was larger and the ratio of G2 tumor was found to be significantly higher (respectively $p=0,019$, $p < 0.001$). The mean red cell distribution width (RDW) value in the LVSI positive group was significantly higher ($p=0.025$). Despite that, according to the ROC analysis, RDW was not shown to be a useful predictor of LVSI positivity. Both of the groups were similar in terms of mean mean platelet volume value ($p=0.08$).

Conclusion: RDW, which is one of the complete blood count parameters, has not been evaluated as a useful marker for predicting LVSI positivity despite it was detected to be higher in the LVSI positive group.

Keywords: Mean platelet volume, red cell distribution width, endometrial cancer, lenfovasküler alan invazyonu

Giriş

Endometrium kanseri gelişmiş ülkelerde en sık görülen jinekolojik kanser olup, 2012 yılında tüm dünyada 320 000 yeni endometrium kanseri vakası tanı almıştır (1). Hastalık sıklıkla anormal uterin kanama şeklinde bulgu

verdiğinden dolayı hastaların önemli kısmı erken evrede saptanırlar. Erken evre endometrium kanseri olan hastaların 5 yıllık sağ kalımları (OS) %80'in üzerindedir (2). Tümörün miyometrial invazyon derinliği, histolojik tipi, derecesi ve hastalığın evresi International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) tarafından tanımlanan ve iyi bilinen prognostik faktörlerdir (3). FIGO tarafından

Yazışma Adresi/ Correspondence Address:

Koray Aslan, <https://orcid.org/0000-0002-3432-7381>

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim Araştırma Hastanesi, Jinekolojik Onkoloji Birimi, Ankara, Türkiye

Tel/ Phone: 0505 710 77 65

E-mail: aslan_koray@yahoo.com

Geliş Tarihi : 27.06.2018

Kabul Tarihi : 15.09.2018

kabul edilen prognostik faktörler arasında olmamasına rağmen, lenfovasküler alan invazyonu (LVSI) varlığı endometrium kanserinde sağkalımı ve rekürrensi etkileyen önemli bir bulgudur (4). Yapılan çalışmalarda LVSI pozitifliği lenf nodu metastazı açısından bağımsız bir prognostik faktör olduğu gösterilmiştir. Ayrıca LVSI pozitifliği, hastalara operasyon sonrası uygulanacak adjuvan tedaviyi yönlendirmede belirleyici olmaktadır. Son yayınlanan tedavi rehberlerinde evre I G1/2 hastalığı olup LVSI negatif olan hastalara herhangi bir adjuvan tedavi gerekmezken, aynı grup hastada eğer cerrahi nodal evreleme yapılmamışsa LVSI pozitifliği adjuvan radyoterapi endikasyonu olarak belirtilmiştir (5). Öneme karşın introoperatif frozen çalışmalarda LVSI belirlemek her zaman mümkün olmayıp sıklıkla kesin patoloji raporlarında tanımlanmaktadır. Operasyon öncesi LVSI öngöreceği iyi tanımlanmış risk faktörleri ve belirteçler yoktur. Endometrium kanserinde LVSI öngörmede faydalı olabilecek düşük maliyetli belirteçler hastaların tedavilerinin yönlendirilmesinde kullanışlı olacaktır.

Kırmızı kan hücreleri dağılım genişliği (RDW) periferik kanda eritrosit boyutundaki değişkenliği ifade eder ve tam kan sayımının parametrelerinden birini oluşturur. Klinik olarak anemi ve ilişkili hastalıkların ayırıcı tanısında kullanılmakla birlikte kronik inflamasyon süreçlerinde de arttığı gösterilmiştir (6-7). Neoplastik hastalıkların gelişimi ve progresyonunda kanserle ilişkili sistemik inflamasyonun önemli rolü olduğu bilindiğinden son zamanlarda malign tümörlerde RDW'nin değişimi dikkat çekmeye başlamıştır (8). Çeşitli çalışmalarda RDW artışı endometrial, over ve karaciğer kanseri ile ilişkili bulunmuştur.

Aktive plateletlerin kanser progresyonu ve metastazındaki rolü bilinmektedir. Ortalama platelet hacmi (MPV) platelet aktivitesinin göstergesi olarak kabul edilir (9). Sıklıkla kemik iliğinde trombosit üretim sorunları ve trombosit yıkımına yol açan hastalıkların ayırıcı tanısında kullanılır. Yapılan çalışmalarda MPV düzeyi gastrik kanser, over kanseri, kolon kanseri ve meme kanserinde artmış olarak saptanmıştır (10-12).

Bu çalışmanın amacı operasyon öncesi bakılan tam kan sayımının bileşenleri arasında yer alan RDW ve MPV parametrelerinin evre IA grade (G) 1-2 endometrium kanseri olan hastalarda LVSI 'u öngörmedeki değerini saptamaktır.

Gereç ve Yöntemler

Bu retrospektif çalışmaya, Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi etik kurulundan onay alındıktan sonra başlanmıştır. Mayıs 2012 ile ekim 2017 tarihleri arasında hastanemizin jinekolojik onkoloji bölümünde, endometrium kanseri tanısı ile opere edilen tüm hastaların operasyon notları ve patoloji raporları değerlendirilmiştir. Hastalar FIGO 2009 önerilerine uygun olarak peritoneal sitoloji, total abdominal histerektomi, bilateralsalpingo-ooferektomi, sistemik pelvik ve paraaortik lenfadenektomi yapılacak şekilde evrelenmiştir. Çalışmaya endometroid tip, evre IA G 1-2 endometrium kanseri saptanan 231 hasta dahil edilmiştir. Bilinen hematolojik hastalığı olan, antikoagulan veya tam kan sayımı sonucunu etkileyebilecek herhangi bir ilaç kullanan, operasyon öncesinde kan transfüzyonu yapılan, otoimmün hastalığı olan, hepatik veya renal yetmezliği olan ve başka bir malignitesi olan hastalar dışlanmıştır.

Hastane kayıtları incelenerek hastalara ait demografik özellikler, klinikopatolojik parametreler ve preoperatif hematolojik parametreler belirlenmiştir. Hastalar operasyon sonrasındaki nihai patoloji sonuçlarına göre LVSI pozitif ve LVSI negatif olanlar olmak üzere iki gruba ayrılmıştır.

İstatistiksel analiz SPSS versiyon 22 (SPSS Inc., Chicago, IL) kullanılarak yapıldı. Sayısal değişkenler dağılım durumuna göre (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk) ortanca kullanılarak, kategorik değişkenler ise yüzde oran olarak gösterildi. Gruplar arasındaki farklılıklar Mann Whitney U ve ki-kare ve ya fisher's exact testleri kullanılarak karşılaştırıldı. LVSI' u öngörmede RDW ve MPV'nin anlamlı olup olmadığı ROC analizi ile değerlendirildi. P değeri <0.05 olan durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Sonuçlar

Çalışmaya dâhil edilen 231 olgunun ortanca yaşı 56 yıl (84-37) olarak bulundu. 214 hastanın LVSI negatif, 17 hastanın ise LVSI pozitif olarak saptandı. Hastalar FIGO grade'ine göre değerlendirildiğinde, 185 (% 80,1) olgu G 1, 46 (%19.1) olgu G 2 tanısı aldı. Ortanca tümör çapı 2.5cm (0.2-7.5) olarak bulundu. Tüm hasta grubunda 72 (%31.2) olguya histerektomi, 152 (%68.8) olguya cerrahi evreleme uygulandı.

İki grup arasında yaş, menopoz durumu, tümör boyutu, cerrahi prosedür, çıkarılan lenf nodu sayısı, ve MPV açısından anlamlı bir fark izlenmedi (Tablo 1). LVSI pozitif hastalarda G 2 tümör oranı ve RDW, LVSI negatif hastalara göre istatistiksel olarak belirgin şekilde daha yüksek bulundu (sırasıyla; %64.7 - %16.4, p<0.001 ve 14.4-13.9, p=0.025).

Tablo 1: Çalışma gruplarının klinik özellikleri

	LVSI negatif (214)	LVSI pozitif (17)	p
Yaş	56(37-84)	55 (40-69)	0.65
Menopoz Durumu			0.57
Var	156 (%72.9)	14 (%82.4)	
Yok	58 (%27.1)	3 (%17.6)	
Grade			<0.001
1	179 (%83.6)	6 (35.3)	
2	35 (%16.4)	11 (%64.7)	
Tümör Boyutu	2.5 (0.2-7)	3 (1-7.5)	0.01
Cerrahi prosedür			1
Histerektomi	67 (%31.3)	5 (%29.4)	
Evreleme	147 (%68.7)	12 (%70.6)	
Çıkarılan LN sayısı	42.5 (14-87)	48.5 (29-91)	0.11
RDW	13.9 (11.9-38.9)	14.4 (12.6-47.1)	0.025
MPV	9.3 (5.9-12.5)	10.1 (8-12.2)	0.08

LVSI: Lenfovasküler alan invazyonu
 RDW: Kırmızı kan hücre dağılım genişliği
 MPV: Ortalama platelet volümü
 LN: Lenf nodu

ROC analizine bakıldığında, RDW ve MPV değerlerinin LVSI pozitifliğini öngörmede istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı (sırasıyla p=0.086 ve p=0.084). RDW ve MPV için AUC değeri sırasıyla 0.625 (%95 CI: 0.498 – 0.752) ve 0.626 (%95 CI: 0.483 – 0.768) olarak bulundu.

Tartışma

Tam kan sayımı tekrarlanabilir, ucuz, çalışılması kolay ve yaygın kullanılan bir tahlildir. Tam kan sayımını oluşturan parametreler sıklıkla kanser ve diğer inflamatuvar süreçlerden etkilenirler. Bu nedenle RDW, MPV gibi birçok bileşeni prekanseröz hastalıklar veya kanserlerle ilişkilendirilmiştir. Bizim

çalışmamıza göre evre IA G1-G2 endometrium kanserli hastalarda RDW, LVSI saptanan hastalarda anlamlı düzeyde yüksek saptanmasına ($p=0,025$) karşın LVSI öngörmede yeterli bir belirteç olmadığı tespit edilmiştir. Çalışmamızda değerlendirilen diğer bir parametre olan MPV' nin her iki grupta benzer olduğu görülmüştür.

İnflamasyonla kanser arasındaki ilişki ilk olarak 1863 yılında Virchow tarafından öne sürülmüştür. Günümüzde kanser gelişimde, infiltrasyonunda ve metastazında sitokinler ve diğer inflamatuvar araçlar tarafından kontrol edilen inflamatuvar cevabın önemli rol oynadığı saptanmıştır (13-14). Bunun sonucu olarak yakın zamanda yapılan çalışmalarda kanser hastalarında prognozu öngörmede başarılı bir belirteç bulmak umudu ile inflamasyonda yükseldiği bilinen bir çok belirteç değerlendirilmiştir (15-16). Çeşitli kanser tiplerinde operasyon öncesi bakılan inflamasyonla ilişkili olduğu düşünülen tam kan sayımı parametrelerinin LVSI öngörmedeki değeri bu alanda çalışılan konu başlıklarından biri olmuştur. Kwon ve ark. 2011 yılında kolon kanseri nedeni ile opere edilen hastalarda nötrofil lenfosit oranı (NLR) ve platelet lenfosit oranı (PLR) ile LVSI pozitifliği arasında korelasyon olmadığını saptamıştır (17).

Tam kan sayımı parametreleri arasında yer alan RDW' nin inflamatuvar süreçlerde demir metabolizmasında meydana gelen bozulma ve buna bağlı olarak immatür eritrositlerin periferik dolaşıma çıkması sonucunda yükseldiği bilinmektedir (18). Ayrıca RDW'nin önemli inflamatuvar belirteçler olan C reaktif protein düzeyi (CRP) ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) ile yakın ilişkili olduğu saptanmıştır. Bu bağlamda RDW' nin çeşitli kanser türlerinde tanı ve prognozu öngörmedeki rolü çalışılmıştır. Yapılan çalışmalarda kolorektal kanserlerde, over kanserinde, mide kanserinde ve akciğer kanserinde RDW artmış olarak saptanmıştır (19-22). Endometrium kanserinde RDW'nin tanılma ve prognostik değeri az sayıda çalışmada değerlendirilmiştir. Yasemin ve ark. 2014 yılında yaptıkları çalışmada post-menapozal kanama şikayeti ile başvuran hastalarda endometrium kanserini öngörmede RDW' nin rolünü değerlendirmişlerdir. Endometrial biyopsi sonucuna göre malignite saptanan grupta RDW' nin anlamlı olarak yüksek olduğunu saptamışlardır (23). Ayrıca yüksek dereceli tümörlerde RDW' nin daha yüksek olduğunu göstermişlerdir (23). Bizim çalışmamıza göre evre IA G1-G2 endometrium kanserli hastalarda RDW, LVSI pozitif olan grupta daha yüksek bulunmuştur. Yapılan ROC analizinde ise RDW' nin LVSI öngörmede yeterli olmadığı saptanmıştır. Çeşitli tam kan sayımı parametrelerinin endometrial kanserli hastalarda LVSI öngörmedeki başarısı çalışılmış olsa da, bildiğimiz kadarı ile çalışmamız RDW' nin rolünün değerlendirildiği ilk çalışmadır.

Klinik çalışmalarda s P-selectin, CD 40 ligand ve β tromboglobulin gibi platelet aktivitesini gösteren çeşitli moleküllerin kanser hastalarında etkilendiği gösterilmiştir. Fakat bu moleküllerin hiç birinin rutin klinik kullanımı yoktur. Buna karşın MPV, operasyon öncesi rutin bakılması ve ucuz olması nedeni ile platelet aktivitesinin kullanışlı bir belirteçdir. Platelet üretimi ve boyutunun interlökin 6 (IL-6), granulosit koloni stimüle edici faktör (G-CSF) ve makrofaj koloni stimüle edici faktörden (M-CSF) gibi sitokinlerden etkilendiği bilinmektedir (24). Özellikle IL-6'nın bir çok kanser türünde tümör mikro çevresinde yüksek olması, kanserli hastalarda MPV deki değişimi açıklama potansiyeli olan yollardan biridir (25). MPV' nin endometrium kanserini öngörmedeki rolü çeşitli çalışmalarda değerlendirilmiştir. Karateke ve ark. yaptıkları çalışmada kontrol grubu ile karşılaştırıldığında MPV' nin hem endometrial hiperplazi, hem de endometrial kanser grubunda yüksek olduğunu bildirmişlerdir (24). İleri evre endometrium kanserinde MPV değeri erken evre hastalığa göre daha yüksek saptanmıştır (26). Bizim çalışmamıza ise evre IA G1-G2 endometrium kanserli olan hastalarda MPV' nin LVSI ile ilişkisi değerlendirildi. LVSI pozitif ve

LVSI negatif grupta MPV benzer olarak izlendi. Kurtoglu ve ark. 2015 yılında yaptıkları çalışmada MPV, endometrium kanserli saptanan hastalarda yüksek olarak saptanmıştır. Buna karşın bizim çalışmamızla uyumlu olarak LVSI saptamada MPV' nin bir katkısı gösterilememiştir (27).

Çalışmamızın temel kısıtlılığı LVSI saptanan hasta sayısının az olması ve retrospektif olarak tasarlanmasıdır. Ayrıca çalışmamızda diğer inflamatuvar belirteçler (eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein, Interlökinler, serum ferritin düzeyi) değerlendirilmemiştir. Bu belirteçler RDW' nin LVSI pozitif hastalarda neden daha yüksek olduğunu aydınlatmada yol gösterici olabilirdi.

Sonuç olarak çalışmamızda evre IA G1-G2 endometrium kanserli hastalarda RDW, LVSI pozitif hastalarda daha yüksek olarak saptanmıştır fakat bu grupta LVSI öngörmede yeterli olmadığı tespit edilmiştir. Bu alanda yapılacak daha fazla hasta sayısına sahip, prospektif olarak tasarlanan yeni çalışmalar RDW' nin endometrium kanserinde LVSI öngörmedeki rolünü belirlemede faydalı olacaktır.

Kaynaklar

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015 Mar;65(2):87–108.
2. Sorosky JI. Endometrial Cancer. *Obstet Gynecol*. 2012 Aug;120(2, Part 1): 383–97.
3. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet*. 2009 May;105(2):103–4.
4. Loizzi V, Cormio G, Lorusso M, Latorre D, Falagario M, Demitri P, et al. The impact of lymph vascular space invasion on recurrence and survival in patients with early stage endometrial cancer. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2014 May;23(3):380–4.
5. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, González-Martín A, Ledermann J, et al. ESMO-ESGO-ESTRO consensus conference on endometrial cancer: Diagnosis, treatment and follow-up. *Radiother Oncol*. 2015 Dec;117(3):559–81.
6. Evans TC, Jehle D. The red blood cell distribution width. *J Emerg Med*. 1991;91:71–4.
7. Föhréc Z, Gombos T, Borgulya G, Pozsonyi Z, Prohászka Z, Jánoskúti L. Red cell distribution width in heart failure: Prediction of clinical events and relationship with markers of ineffective erythropoiesis, inflammation, renal function, and nutritional state. *Am Heart J*. 2009 Oct ;158(4):659–66.
8. Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature*. 2008 Jul 24;454(7203):436–44.
9. Thompson CB, Jakubowski JA, Quinn PG, Deykin D, Valeri CR. Platelet size and age determine platelet function independently. *1984;63(6):1372–5*.
10. Gu M, Zhai Z, Huang L, Zheng W, Zhou Y, Zhu R, et al. Pre-treatment mean platelet volume associates with worse clinicopathologic features and prognosis of patients with invasive breast cancer. *Breast Cancer*. 2016 Sep 26;23(5):752–60.
11. Kemal Y, Demirağ G, Ekiz K, Yücel I. Mean platelet volume could be a useful biomarker for monitoring epithelial ovarian cancer. *J Obstet Gynaecol*. 2014 Aug 15 ;34(6):515–8.
12. Goyal H, Hu Z-D. Prognostic value of red blood cell distribution width in hepatocellular carcinoma. *Ann Transl Med*. 2017 Jul;5(13):271–271.

13. Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature*. 2008 Jul 24;454(7203):436–44.
14. Zhang Q, Zhu B, Li Y. Resolution of Cancer-Promoting Inflammation: A New Approach for Anticancer Therapy. *Front Immunol*. 2017 Feb 2;8:71.
15. Cheng Y-C, Huang C-N, Wu W-J, Li C-C, Ke H-L, Li W-M, et al. The Prognostic Significance of Inflammation-Associated Blood Cell Markers in Patients with Upper Tract Urothelial Carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2016 Jan 5;23(1):343–51.
16. Wu J, Tan W, Chen L, Huang Z, Mai S. Clinicopathologic and prognostic significance of C-reactive protein/albumin ratio in patients with solid tumors: an updated systemic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2018 Mar 2;9(17):13934–47.
17. Kwon H-C, Kim SH, Oh SY, Lee S, Lee JH, Choi H-J, et al. Clinical significance of preoperative neutrophil-lymphocyte versus platelet-lymphocyte ratio in patients with operable colorectal cancer. *Biomarkers*. 2012 May 17;17(3):216–22.
18. Föhrhéc Z, Gombos T, Borgulya G, Pozsonyi Z, Prohászka Z, Jánoskúti L. Red cell distribution width in heart failure: Prediction of clinical events and relationship with markers of ineffective erythropoiesis, inflammation, renal function, and nutritional state. *Am Heart J*. 2009 Oct;158(4):659–66.
19. Ichinose J, Murakawa T, Kawashima M, Nagayama K, Nitadori J, Anraku M, et al. Prognostic significance of red cell distribution width in elderly patients undergoing resection for non-small cell lung cancer. *J Thorac Dis*. 2016 Dec;8(12):3658–66.
20. Qin Y, Wu Y, Xian X, Qin J, Lai Z, Liao L, et al. Single and combined use of red cell distribution width, mean platelet volume, and cancer antigen 125 for differential diagnosis of ovarian cancer and benign ovarian tumors. *J Ovarian Res*. 2018 Dec 22 ;11(1):10.
21. Yang D, Quan W, Wu J, Ji X, Dai Y, Xiao W, et al. The value of red blood cell distribution width in diagnosis of patients with colorectal cancer. *Clin Chim Acta*. 2018 Apr ;479:98–102.
22. Cheng S, Han F, Wang Y, Xu Y, Qu T, Ju Y, et al. The red distribution width and the platelet distribution width as prognostic predictors in gastric cancer. *BMC Gastroenterol*. 2017 Dec 20;17(1):163.
23. Kemal Y, Demirag G, Baş B, Önem S, Teker F, Yücel İ. The value of red blood cell distribution width in endometrial cancer. *Clin Chem Lab Med*. 2015 Jan;53(5):823–7.
24. Kaushansky. Growth factors and hematopoietic cell fate. A new feature: controversies in hematology. *Blood*. 1998 Jul 15;92(2):345–4.
25. Kumari N, Dwarakanath BS, Das A, Bhatt AN. Role of interleukin-6 in cancer progression and therapeutic resistance. *Tumor Biol*. 2016 Sep 3;37(9):11553–72.
26. Oge T, Yalcin OT, Ozalp SS, Isikci T. Platelet volume as a parameter for platelet activation in patients with endometrial cancer. *J Obstet Gynaecol*. 2013 Apr 3 ;33(3):301–4.
27. Kurtoglu E, Kokcu A, Celik H, Sari S, Tosun M. Platelet Indices May be Useful in Discrimination of Benign and Malign Endometrial Lesions, and Early and Advanced Stage Endometrial Cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015;16(13):5397–400.