

Eritrosit Dağılım Genişliği (RDW): Metastatik Kolorektal Kanserde Prognoz Belirleyici Olarak Kullanımı *

Red Blood Cell Distribution Width (RDW): Useful Predictor for Treatment Response in Metastatic Colorectal Cancer

Kadir Eserⁱ, Emel Sezerⁱⁱ, Vehbi Erçolakⁱⁱⁱ

ⁱ Araş.Gör.Uz.Dr., Mersin Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıbbi Onkoloji Bölümü, <https://orcid.org/0000-0001-8666-6177>

ⁱⁱ Prof.Dr., Mersin Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıbbi Onkoloji Bölümü, <https://orcid.org/0000-0001-9881-3533>

ⁱⁱⁱ Doç.Dr., Mersin Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıbbi Onkoloji Bölümü, <https://orcid.org/0000-0003-1014-1694>

ÖZET

Giriş: RDW, eritrosit dağılım genişliği, dolaşımdaki eritrositlerin büyüklüğünün değişkenliğini yansıtan eritrosit anizositozun derecesinin ölçülmesi için yaygın olarak kullanılan bir laboratuvar parametresidir. Kanser, hem bir neden, hem de kronik inflamasyonun bir sonucu olduğu yaygın bir şekilde kabul görmesine rağmen, RDW yükselmesi solid kanser aktivitesinin potansiyel bir biyobelirteci olarak şimdiye kadar çok fazla araştırılmamıştır. Bizim çalışmamız RDW elevasyonunun kolorektal kanser aktivitesinin bir biyobelirteci olarak potansiyel rolü olup olmadığını değerlendiren ilk sistematik çalışmadır.

Metod: Ocak 2008 ile ağustos 2018 arasındaki Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Polikliniği'ne başvuran 121 metastatik kolorektal kanserli hastada retrospektif analiz yapıldı. Çalışmanın dışlama kriterleri; başka bir malignite öyküsü olması, gebelik, böbrek nakli, hematolojik hastalıklar, ciddi anemi, enfeksiyon veya inflamatuvar hastalıklar, demir eksikliği tedavisi, yeni venöz tromboz (son 6 ayda), yeni kan transfüzyonu (son 3 ayda), kronik obstrüktif akciğer hastalığı, hepatit b veya c, kalp yetmezliği, aritmi, tedavi edilmemiş tiroid hastalığı ve bilinen ciddi karaciğer ve/veya böbrek hastalığı olması.

Bulgular: Metastatik kolorektal kanser hastasının ortalama RDW değeri 15.95 iken, normal popülasyonda 13.5 idi. RDW düzeyi, diğer yüksek progresyon riski ve düşük progresyon riski olan hastalarda aynıydı. Hastaların ortalama genel sağkalımı, RDW ≤15 olanların 42.5 ay, RDW> 15 olanların 26.3 ay idi. İki grupta istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur.

Tartışma: RDW, kolon kanserlerinde anemi oluşumundan önce artan bir parametre olarak dikkat çekmektedir. RDW standart tam kan sayımında bulunur, herhangi bir ek maliyet getirmez ve kolayca değerlendirilebilir. Bu nedenle RDW, diğer belirteçlerle birlikte, kolorektal kanser riskini ve ilerlemesini öngörmede yardımcı olabilir.

Anahtar Kelimeler: Kolorektal, kanser, prognoz

ABSTRACT

Introduction: Red cell distribution width (RDW) is a widely used laboratory parameter for the quantification of the extent of erythrocyte anisocytosis, which reflects the variability of the size of the circulating erythrocytes. Despite the fact that cancer is widely accepted to both as a cause and as a result of chronic inflammation, RDW elevation has scarcely been investigated as a potential biomarker of solid cancer activity. Our study is the first systematic one to evaluate whether RDW elevation may have a potential role as a biomarker of colorectal cancer activity.

Method: A retrospective analysis was conducted in patients with primary diagnosed or recurrent metastatic disease between January 2008 and August 2017. The exclusion criteria of the study were the presence of medical history of other malignancy, pregnancy, kidney transplantation, hematological disorders, severe anemia, infectious or inflammatory disease, iron supplementation therapy, recent venous thrombosis (past 6 months), recent blood transfusion (past 3 months), chronic obstructive pulmonary disease, hepatitis B or C, heart failure, arrhythmia, untreated thyroid disease, and severe liver and/or renal insufficiency as described previously.

Results: The mean RDW value of the metastatic colorectal cancer patient was 15.95, compared with 13.5 in normal population. The RDW values were same in patients at the high risk of progression and low risk of progression. The median overall survival at patients have RDW ≤15 were 42.5 months, patients RDW>15 were 26.3. There is no statically difference in two groups.

Discussion: RDW is found in the standard complete blood count, it does not bring any extra costs and it can be easily evaluated, which strengthens the fact that it can be used as a biomarker in the early detection of cancer. Based on the findings of the current study, we recommend that RDW, a very common, easy, and simple marker, should be considered for treatment planning and follow-up of colorectal cancer patients.

Key words: Colorectal, cancer, prognosis

* Lokman Hekim Dergisi, 2019;9 (1): 66-72

DOI: 10.31020/mutfd.466992

e-ISSN: 1309-8004

Geliş Tarihi – Received: 3 Ekim 2018; Kabul Tarihi - Accepted: 26 Kasım 2018

İletişim - Correspondence Author: Kadir Eser <drkadireser@gmail.com>

GİRİŞ

RDW, eritrosit dağılım genişliği, dolaşımdaki eritrositlerin büyüklüğünün değişkenliğini yansıtan eritrosit anizositozun derecesinin ölçülmesi için yaygın olarak kullanılan bir laboratuvar parametresidir.¹

Kolorektal kanser günümüzde, dünyada ve ülkemizde yaygın olarak görülmektedir ve yüksek oranda mortalite ve morbiditeye neden olmaktadır. Bu oranın rutin tarama ve tanı kılavuzları ile azaltılabileceği öngörülmektedir^{2,3} ancak bu oran henüz istenilen seviyede değildir.

Kolorektal kanserler özellikle kanamaya normalden daha yatkındırlar. Bu demir deposunu azaltır ve demir eksikliği anemisine neden olur.

Daha önceleri, RDW'nin klinik kullanımı, mikrositik anemiye neden olan anemiler arasında, talasemi ve diğer hemoglobinopatilerden, demir eksikliği anemisini ayırt etmekle ile sınırlıydı. Ancak son zamanlardaki birçok yayında, RDW yükselmesi ile iskemik kalp hastalığı, akut ve kronik kalp yetmezliği, ateroskleroz, vasküler tıkaçıcı hastalık, hipertansiyon, inflamatuvar barsak hastalığının aktif durumu, romatoid artrit ve genel olarak progresif inflamasyona yol açan durumlarla ilişkilendirilmiştir.⁴⁻⁸ İnflamasyon ve oksidatif stresin RDW'yi etkilediği birçok yayınlarda bildirilmiştir.⁷ Ayrıca, RDW'nin kanda dolaşan hepsidin, IL-6, TNF-alfa ve diğer sitokinlerdeki artışı da yansıttığı gösterilmiştir.^{10,11}

Kanserin, hem bir neden, hem de kronik inflamasyonun bir sonucu olduğu yaygın bir şekilde kabul görmesine rağmen^{13,14}, RDW yükselmesi solid kanser aktivitesinin potansiyel bir biyobelirteci olarak şimdiye kadar çok fazla araştırılmamıştır.¹²⁻¹⁶

Globocan 2018'e göre Türkiye'de Kolorektal kanser insidansı 210.537'dir. Bizim çalışmamız RDW elevasyonunun kolorektal kanser aktivitesinin bir biyobelirteci olarak potansiyel rolü olup olmadığını değerlendiren ilk sistematik çalışmadır. RDW ucuz ve kolay uygulanabilir olduğu için metastatik kolorektal kanser hastalarının prognozunu tahmin etmemize katkı sağlayabilirse RDW yüksek hastalara daha yoğun tedavi verme yaklaşımı göz önünde bulundurulabilir.

YÖNTEM

Ocak 2008 ile ağustos 2018 arasındaki metastatik kolorektal kanserli 121 hasta retrospektif analiz edildi. Çalışmaya Mersin Üniversitesi Tıbbi Onkoloji Kliniği'ne başvuran, dosyasına ulaşılabilen tüm metastatik kolorektal kanserli hastalar alındı. Çalışmanın dışlama kriterleri; başka bir malignite öyküsü olması, gebelik, böbrek nakli, hematolojik hastalıklar, ciddi anemi, enfeksiyon veya inflamatuvar hastalıklar, demir eksikliği tedavisi, yeni venöz tromboz (son 6 ayda), yeni kan transfüzyonu (son 3 ayda), kronik obstrüktif akciğer hastalığı, hepatit b veya c, kalp yetmezliği, aritmi, tedavi edilmemiş tiroid hastalığı ve bilinen ciddi karaciğer ve/veya böbrek hastalığı olması⁽¹⁷⁾. Çalışmamız Mersin Üniversitesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır. Tüm veriler; yaş, cinsiyet, toplam sağkalım, histoloji, evre (2017 AJCC TNM sınıflaması), tümör lokalizasyonu, RAS durumu üzerine yapılandırılmıştır.

121 hastanın venöz kan örnekleri, tanı konulmadan önceki 15 güne kadar, ve tanı sonrası 15 güne kadar olanlar değerlendirmeye alınmıştır. RDW değeri, hemoglobin, ortalama hücre volümü (MCV), platelet ve beyaz kan hücreleri (WBC), XN-1000 (Sysmex Corporation, Kobe, Japan) otomatik kan analiz cihazı tarafından çalışıldı. Mersin Üniversitesi Biyokimya Laboratuvarı'nda normal RDW aralığı %11-15 arasındadır.

İstatistiksel analiz için Statistica v.13.0 programı kullanıldı. Tüm parametreler normal dağıtıldı ve ortalama \pm S.D olarak yazıldı. Kategorik değişkenler sıklık olarak gösterildi. Sayılabilir değişkenler bağımsız örneklem t testi ile korele edilirken kategorik değişkenlerde ki-kare testi kullanıldı. P <0.05 değeri anlamlı kabul edildi. RDW değeri kolon kanseri sağkalımını değerlendirirken Kaplan-Meier sağkalım eğrisi kullanıldı.

BULGULAR

121 Metastatik kolorektal kanser hastasının ortalama RDW değeri 15.95 iken, normal popülasyonda 13.5 idi (**Tablo 1**). 121 hastanın RDW düzeyi, diğer yüksek progresyon riski ve düşük progresyon riski olan hastalarda aynıydı (**Tablo 2**).

Tablo 1. Hastaların Temel Karakteristikleri

| Değişkenler | RDW2 | Hemoglobin | CRP | Yaş | Sağkalım |
|-------------|--------|------------|----------|--------|----------|
| N | 121 | 105 | 104 | 121 | 121 |
| Ortalama | 15,955 | 11,9429 | 50,1801 | 60,23 | 26,4082 |
| Std. Sapma | 2,7873 | 1,65011 | 82,60043 | 11,429 | 20,08872 |
| Minimum | 12,3 | 8,30 | 0,97 | 27 | 0,33 |
| Maksimum | 28,9 | 16,20 | 592,50 | 88 | 97,22 |

Tablo 2. RDW düzeyine göre progresyon kriterleri

| Progresyon kriteri | N | RDW ortalama±SD | P |
|--------------------|----|-----------------|-------|
| Sağ kolon | 29 | 15,9±3,3 | 0,866 |
| Sol kolon | 89 | 16,0±2,6 | |
| Mutant | 37 | 16,1±3,5 | 0,788 |
| Wild | 72 | 15,9±2,4 | |
| 4A | 20 | 16,3±3,4 | 0,593 |
| 4B | 65 | 15,9±2,9 | |
| 4C | 34 | 15,6±2,1 | |

121 hastanın 29'u sağ kolon tümörü, 34'ü evre 4C, 35'i RAS mutanttır ve bu özelliği taşımayan hastalara göre daha riskli grubu oluşturuyorlardı. RDW quartillerine göre yüksek progresyon riski olan hastaların dağılımı **Tablo 3**'te gösterilmiştir. Sağ kolon tümörü olan 29 hastadan, 7 hasta (%23) 1.quartil, 9 hasta (%32) 2.quartil, 6 hasta (%20) 3.quartil, 7 hasta (%22) 4. quartil. Evre 4C olan 34 hastadan 8 hasta (%25) 1.quartil, 11 hasta (%39) 2.quartil, 7 hasta (%24) 3.quartil, 8 hasta (%26) 4.quartildir. RAS mutant olan 37 hastadan 9 hasta (%32) 1.quartil, 12 hasta (%46) 2.quartil, 6 hasta (%22) 3.quartil, 10 hasta (%35) 4.quartildir. Bilinen kötü progresyon faktörlerinde, hastaların RDW quartilleri açısından bir fark yoktur. Ancak hastaların ortalama genel sağkalımı, RDW ≤15 olanların 42.5 ay, RDW> 15 olanların 26.3 ay idi. İki grupta istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur (**Tablo 4**). Bu verinin Kaplan meier eğrisi de **Şekil 1**'de gösterilmiştir.

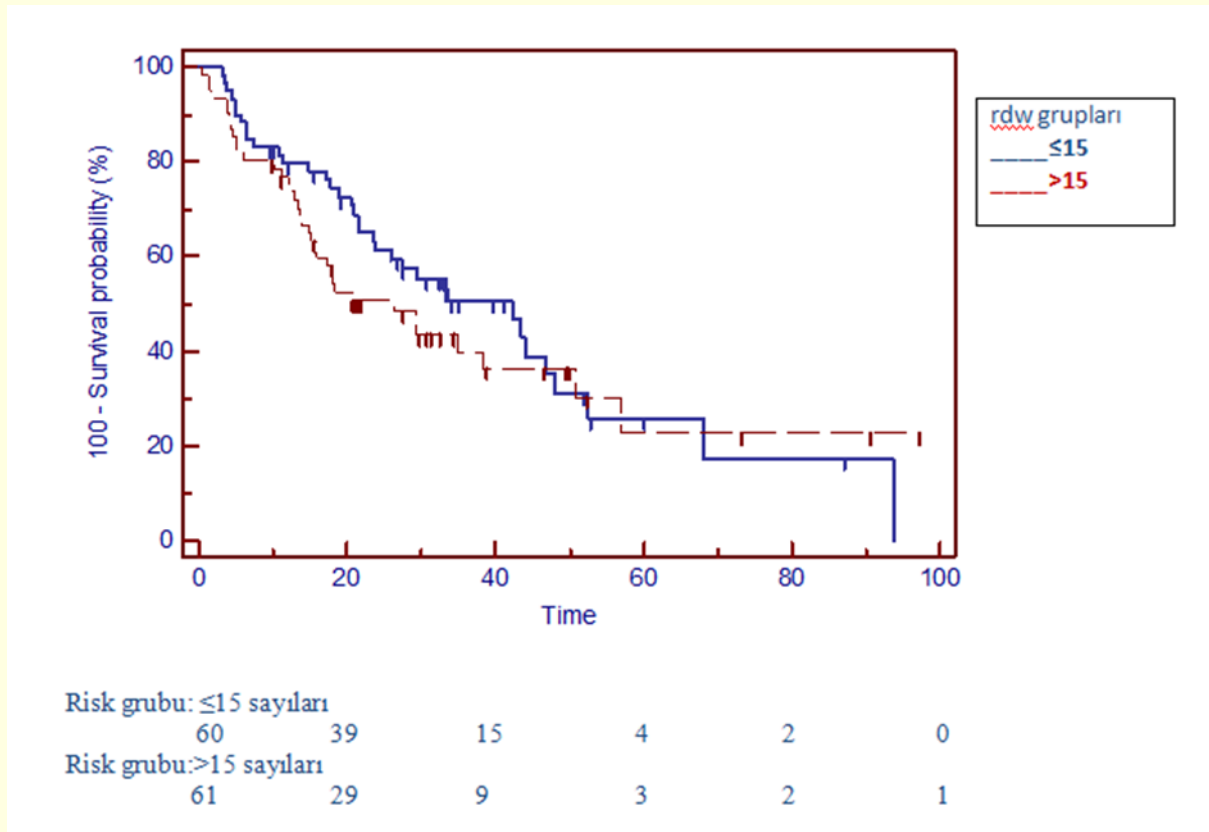
Tablo 3. RDW'ye göre Yüksek Riskli Hastaların Dağılımı

| | | | rdw_quartiles | | | | P |
|-------------------|--------|-------|---------------|--------------|-----------------|------------|-------|
| | | | I (≤13,9) | II (13,9-15) | III (15,1-17,5) | IV (≥17,6) | |
| Primer tümör yeri | Sağ | Sayı | 7 | 9 | 6 | 7 | 0,764 |
| | | Yüzde | 23,3 | 32,1 | 20,7 | 22,6 | |
| Evre | 4C | Sayı | 8 | 11 | 7 | 8 | 0,570 |
| | | Yüzde | 25,8 | 39,3 | 24,1 | 26,7 | |
| RAS | Mutant | Sayı | 9 | 12 | 6 | 10 | 0,326 |
| | | Yüzde | 32,1 | 46,2 | 22,2 | 35,7 | |

Ki-kare ile değerlendirildiğinde quartil risk grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur.

Tablo 4. RDW seviyesine göre sağkalım değerlendirilmesi

| | RDW | |
|--|--------|------|
| | ≤15 | >15 |
| Hasta sayısı | 60 | 61 |
| Ortalama sağkalım | 42,25 | 26,3 |
| Survival eğrileri karşılaştırılması (Logrank test) | | |
| Son durum: gözlenen ex sayısı | 35,0 | 36,0 |
| Beklenen ex sayısı | 38,6 | 32,4 |
| Ki-kare | 0,7496 | |
| P | 0,3866 | |



Şekil 1. Kaplan-Meier sağkalım eğrisi

TARTIŞMA

Biz bu çalışmada ucuz ve kolay olduğu, standart tam kan sayımında bulunduğu, demir depoları yükseltilmediği veya anemi gelişmeden önce bakıldığında yüksek bulunduğu için kolorektal kanserde RDW düzeyi değişikliklerini araştırdık.

RDW tam kan sayımında bulunan, kanda eritrositlerdeki anizozitözün belirleyicisi olan bir parametredir. Son zamanlarda RDW düzeyinin, romatoid artrit ve inflamatuvar barsak hastalığında kardiyovasküler morbidite ve mortalite artışında, kronik ve aktif inflamasyon artışında yükseldiği gösterilmiştir.^{4-6,18} RDW, artmış oksidatif stresin erken habercisidir. RDW'nin demir mobilizasyonu bozukluğunda ve demir eksikliği anemisinde, CRP, IL-6, TNF a gibi inflamasyon belirteçleri ile korele olarak yükseldiği gösterilmiştir.^{6,19} Lippi ve arkadaşlarının yaptığı geniş ölçekli 3845 kişiyi kapsayan kohort çalışması, RDW artışının inflamasyonda sedimentasyon ve CRP ile korele olarak arttığını göstermiştir.

RDW artışının bozulmuş kardiyometabolik fonksiyon ve aktif inflamasyonda arttığı birçok çalışmada gösterilmiş olmasına rağmen, solid tümörlerin inflamasyonu tetiklediğini gösteren çalışmalar sınırlıdır. Sadece 2 çalışma RDW düzeyinin kolorektal kanserli hastalarda anemiye erken teşhis etmede ek bir parametre olarak kullanılabileceğini gösterdi.^{15,16} Ek olarak, Beyazıt ve arkadaşları²⁰ artmış RDW düzeyi %14.8 cut-off değeri alındığında %72 sensitivite ve %69 spesifite ile malign-benign biliyer tıkanıklık ayırımı yapmada faydalı olabileceğini yayınlamışlardır. Benzer olarak, memedeki benign ve malign lezyonları karşılaştıran Seretis ve arkadaşları⁹, RDW düzeyinin malign lezyonlarda arttığını gösterdi ancak hasta sayısı yetersizliğinden dolayı bir cut-off düzeyi vermenin mümkün olmayacağını belirtti.

Anemi gelişmeden bile RDW yüksekliği olduğunda kolorektal kanserden şüphelenilmelidir. Bizim çalışmamızda RDW değeri yüksek olan metastatik kolon kanserinde prognoz, RDW değeri düşük olan gruba göre daha kötüdür. Ancak hemoglobin düzeyleri iki grupta da benzerdir.

İnflamasyonun, solid tümörlerin progresyonunda rol oynadığı gösterilmiştir, ancak agresif hastalığın artmış inflamasyona neden olup olmadığı veya inflamasyonun agresif hastalıktan kaynaklanıp kaynaklanmadığı belirsizdir.^{21,22} İnflamasyon skoru hem kanser hem de kardiyovasküler hastalık mortalitesini öngörür.²³ Kanserde, sadece ESR progresyonun bir göstergesi olarak incelenmiştir.²⁴⁻³⁵

Çalışmamızda daha yüksek bir RDW artmış bir progresyon riski ile ilişkili iken, düşük RDW değeri düşük bir progresyon riski ile ilişkilidir. Ayrıca, yüksek progresyon riskine sahip kolorektal kanser hastalarının RDW değerleri diğer kolorektal kanser hastaları ile benzerdir, fakat hastalarda RDW≤15 olanlar 42,25 ay, >15 RDW olanlar 26,3 aylık sağkalıma sahiptir. Bu oranlar her ne kadar istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmasa da yüksek bir sağkalım farkı vardır. Bu fark hasta sayısının azlığından kaynaklanabilir.

Bizim çalışmamız, kolorektal kanser hastalarında RDW değerlerinin normal popülasyona göre daha yüksek gözlemlenmesi ve kolorektal kanser oranı ile RDW değerleri arasındaki korelasyon, kolorektal kanserin progresyonunun öngörülmesi için daha yüksek RDW değerlerinin diğer parametrelerle birlikte kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Ayrıca, RDW değerleri hasta takiplerini ve tedavilerini planlamaya yardımcı olacak rehberlik sağlayabilir. Hastalar, yüksek RDW değerlerine sahipse, genel sağkalımı azalmıştır. Progresyon riskinin ve RDW değerlerinin paralel olarak kademeli olarak artması gerçeği, RDW değeri yüksek olan hastaların kolorektal kanser progresyon riskinde artış olduğunu düşündürmektedir.

Bu çalışma, RDW değerlerinin ve diğer parametrelerin kullanımının kolorektal kanser sonuçlarını öngörmeye yararlı olabileceğini düşündürmektedir. Bu, yüksek RDW değerleri olan kolorektal kanser hastalarının daha dikkatli takip ve tedavi planlaması için düşünülmesini gerektirir.

Sonuç olarak, RDW, kolon kanserlerinde anemi oluşumundan önce artan bir parametre olarak dikkat çekmektedir. RDW standart tam kan sayımında bulunur, herhangi bir ek maliyet getirmez ve kolayca değerlendirilebilir, bu da kanserin erken tespiti için biyobelirteç olarak kullanılabileceği tezini güçlendirir. Bu çalışmanın bulgularına dayanarak, kolorektal kanser hastalarının tedavi planlaması ve takibi için çok yaygın, kolay ve basit bir belirteç olan RDW'nin göz önünde bulundurulmasını tavsiye ediyoruz. RDW, diğer belirteçlerle birlikte, kolorektal kanser riskini ve ilerlemesini öngörmeye yardımcı olabilir. İnflamasyonun bir göstergesi olan RDW'nin, kolorektal kanserin ilerlemesini ve agresifliğini öngören diğer parametrelerden bağımsız olarak, inflamatuvar kaskadın kanser agresifliği ve ilerlemesi ile potansiyel ilişkisini gösterdiğini belirtiyoruz. Bununla birlikte, bu konuda daha fazla sayıda hasta içeren prospektif çalışmalara gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

1. Forhecz Z, et al. 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;158(4):659-666.
2. Rex DK, et al. Colorectal prevention 2000: screening recommendations of the American college of gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 2000;95:868-77.
3. Winawer S, et al. Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale-update based on new evidence. *Gastroenterology* 2003;124:544-60.

4. Gunebakmaz O, et al. Red Blood Cell Distribution Width in ‘Non-Dippers’ versus ‘Dippers’. *Cardiology* 2012;123(3):154-159.
5. Nishizaki Y, et al. Red blood cell distribution width as an effective tool for detecting fatal heart failure in super-elderly patients. *Intern Med* 2012;51(17):2271-2276.
6. Karabulut A, Uzunlar B. Correlation between red cell distribution width and coronary ectasia in the acute myocardial infarction. *Clin Appl Thromb Hemost* 2012;18(5):551-552.
7. Yesil A, ve ark. Red cell distribution width: a novel marker of activity in inflammatory bowel disease. *Gut Liver* 2011;5(4):460-467.
8. Lee WS, Kim TY. Relation between red blood cell distribution width and inflammatory biomarkers in rheumatoid arthritis. *Arch Pathol Lab Med* 2010;134(4):505- 506.
9. Patel KV, et al. Red cell distribution width and mortality in older adults: a meta-analysis. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2009;65: 258-65
10. Rhodes CJ, et al. Iron deficiency and raised hepcidin in idiopathic pulmonary arterial hypertension: clinical prevalence, outcomes, and mechanistic insights. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:300-9.
11. Seretis C, et al. Is red cell distribution width a novel biomarker of breast cancer activity? data from a pilot study. *J Clin Med Res* 2013;5:121-6.
12. Baicus C, et al. Utility of routine hematological and inflammation parameters for the diagnosis of cancer in involuntary weight loss. *J Investig Med* 2011;59(6):951-955.
13. Beyazit Y, et al. Can red cell distribution width help to discriminate benign from malignant biliary obstruction? A retrospective single center analysis. *Hepatogastroenterology* 2012;59(117):1469-1473.
14. Ozkalemkas F, et al. The bone marrow aspirate and biopsy in the diagnosis of unsuspected nonhematologic malignancy: a clinical study of 19 cases. *BMC Cancer* 2005;5:144.
15. Spell DW, et al. The value of a complete blood count in predicting cancer of the colon. *Cancer Detect Prev* 2004;28(1):37-42.
16. Speights VO, et al. Complete blood count indices in colorectal carcinoma. *Arch Pathol Lab Med* 1992;116(3):258-260.
17. P.Qing, et al., “Evaluation of red blood cell distribution width in patients with cardiac syndromeX,” *Disease Markers*, vol. 34, no. 5, pp. 333–339, 2013.
18. Albayrak S, et al. Red cell distribution width as a predictor of prostate cancer progression. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15: 7781-4.
19. Agarwal S. Red cell distribution width, inflammatory markers and cardiorespiratory fitness: Results from the National Health and Nutrition Examination Survey. *Indian Heart J* 2012;64:380-7.
20. Beyazit Y, et al. Can red cell distribution width help to discriminate benign from malignant biliary obstruction? A retrospective single center analysis. *Hepatogastroenterology*. 2012;59:1469-73.
21. Kazma R, et al. Association of the Innate Immunity and Inflammation Pathway with Advanced Prostate Cancer Risk. *Plos One* 2012;7.
22. Klink JC, et al. Intratumoral inflammation is associated with more aggressive prostate cancer. *World J Urol* 2013;31:1497-503.
23. Godsland IF, North BV, Johnston DG. Simple indices of inflammation as predictors of death from cancer or cardiovascular disease in a prospective cohort after two decades of follow-up. *Qjm-an Int J Med* 2011;104:387-94.
24. Borre M, Nerstrom B, Overgaard J. Erythrocyte sedimentation rate-a predictor of malignant potential in early prostate cancer. *Acta Oncol* 1997;36:689-94.
25. Cakal B, et al. Red cell distribution width for assessment of activity of inflammatory bowel disease. *Digestive Diseases and Sciences* 2009;54:842-7.
26. Celikbilek A, et al. Red cell distribution width in migraine. *Int J Lab Hematol* 2013;35:620-8.
27. Cheng I, et al. Prostatitis, sexually transmitted diseases, and prostate cancer: the California men’s health study. *PLoS One* 2010;5: 8736.
28. Cho H, et al. Pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio is elevated in epithelial ovarian cancer and predicts survival after treatment. *Cancer Immunol Immunother* 2009;58:15-23.
29. Cho H, Kim JH. Multiplication of neutrophil and monocyte counts (MNM) as an easily obtainable tumour marker for cervical cancer. *Biomarkers* 2009;14:161-70.
30. Cihan YB, Arslan A, Ergul MA. Subtypes of white blood cells in patients with prostate cancer or benign prostatic hyperplasia and healthy individuals. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013;14:4779-83.
31. Dennis LK, Dawson DV. Meta-analysis of measures of sexual activity and prostate cancer. *Epidemiology* 2002;13:72-9.

32. Kaptoge S, et al. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet* 2010;375:132-40.
33. Felker GM, et al. Red cell distribution width as a novel prognostic marker in heart failure data from the CHARM program and the Duke Databank. *J Am College Cardiol* 2007;50:40-7.
34. Ferronika P, et al. p63 cytoplasmic aberrance is associated with high prostate cancer stem cell expression. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012;13:1943-8.
35. Fujita K, et al. Low serum neutrophil count predicts a positive prostate biopsy. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2012;15:386-90.