

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

د. تغريد قدار

مدرسة، قسم الطب المخبري، كلية الطب البشري، جامعة تشرين، اللاذقية - سورية

أ.د. نادر عبد الله

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

د. ايمان سلهب

طالبة ماجستير في الطب المخبري، قسم الطب المخبري، كلية الطب البشري، جامعة تشرين، اللاذقية - سورية

Email: imanslhb@gmail.com

الملخص

الهدف: تهدف هذه الدراسة لإثبات وجود علاقة بين البيليروبين وال RDW 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)، ومجموعة الشواهد شملت 56 فرداً (34 ذكراً و22 أنثى). 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. أجري التحليل الإحصائي للنتائج باستخدام البرنامج SPSS الإصدار 25.

النتائج: ارتبط الـ 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 الـ RDW 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.

تم استخراج القيم الحدية لكل من البيليروبين الكلي وغير المباشر والـ RDW للمساعدة في التنبؤ بخطر حدوث سرطان المعدة: $RDW < 12.3\%$ ($P < 0.0001$)، البيليروبين الكلي $> 0.79\%$ ($P < 0.001$)، البيليروبين غير المباشر $> 0.55\%$ ($P < 0.0001$).

الاستنتاجات: تشير النتائج التي توصلت إليها دراستنا إلى أنه من الممكن أن يكون كل من الـ RDW والبيليروبين عاملاً إنذارياً محتملاً لسرطان المعدة. كما تشير لوجود قيمة تشخيصية محتملة لهذه المقاييس المخبرية تسمح بإدخالها في برامج المسح والكشف المبكر عن سرطان المعدة.

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

Relationship between red blood cell distribution width (RDW), bilirubin, and clinical characteristics of patients with gastric cancer

Dr. Tagrid Kaddar

Associate Professor, department of Medical Laboratory, Faculty of Medicine, Tishreen University, Latakia, Syria

Dr. Nader Abedallaa

Assistant Professor, department of Medical Oncology, Faculty of Medicine, Tishreen University, Latakia, Syria

Dr. Eman salhab

Postgraduate student, Competence of the Laboratory Medicine, department of Laboratory, Faculty of Medicine, Tishreen University, Latakia, Syria

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 follows: the group of gastric cancer patients included 56 patients (33 males and 23 females), and the control group included 56 individuals (34 males and 22 females). 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: 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 threshold values for TBIL, IBIL and RDW were extracted to help predict the risk of gastric cancer: $RDW > 12.3\%$ ($P < 0.0001$), total bilirubin < 0.79 mg% ($P < 0.001$), indirect bilirubin < 0.55 mg % ($P < 0.0001$).

Conclusions: The results of our study indicate that both RDW and bilirubin could be potential prognostic factors for gastric cancer, the results also indicate a potential diagnostic value of these laboratory measurements that allow them to be included in screening programs for early detection of gastric cancer.

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

1- المقدمة:

سرطان المعدة هو خامس أشيع سرطان عالمياً وثالث أشيع 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 ذا 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 الـ 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.

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 الأكسدة 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.

لتأكيد ما إذا كان كلٌّ من الـ RDW والبيليروبين عاملاً إنذارياً محتملاً لسرطان المعدة، قمنا بدراسة العلاقة بين الـ RDW والبيليروبين وبعض الخصائص السريرية لمرضى سرطان المعدة والتي شملت مرحلة الورم TNM والواسمين الورميين CEA و CA19-9.

2- طرائق البحث ومواده:

1-2 شريحة المرضى: شملت الدراسة 56 مريضاً من المراجعين لمستشفى تشرين الجامعي ومركز الأورام التابع له في اللاذقية والذين تم تشخيصهم حديثاً بسرطان المعدة (قبل المعالجة)، تتراوح أعمارهم بين 37 و83 سنة.

2-2 شريحة الشواهد: تم إدخال 56 فرداً من المراجعين لمستشفى تشرين الجامعي والذين خضعوا لتتظير هضمي علوي وذلك بهدف نفي إصابتهم بسرطان المعدة، تتراوح أعمارهم بين 37 و80 سنة.

3-2 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 الصفائح (PLT) platelet count، متوسط حجم الصفائح (MPV) mean platelet volume، عرض توزع الصفائح (PDW) platelet distribution width، نسبة الصفائح كبيرة الحجم (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.

4-2 منهجية البحث: جمعت العينات خلال الفترة الممتدة بين تموز 2018 وكانون الأول 2019. تم تقييم مرحلة سرطان المعدة اعتماداً على نظام التصنيف الأميريكي 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 المرضى المرحلة الأولى I وتضم 6 مرضى، المجموعة الثانية تشمل المرضى المرحلة الثانية II وتضم 16 مريضاً، المجموعة الثالثة تشمل المرضى المرحلة الثالثة III وتضم 19 مريضاً، المجموعة الرابعة وتشمل المرضى 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، أضداد فيروس التهاب الكبد C، وتم تحديد المدخنين من بين المرضى الذين أجري لهم CEA.

5-2 معايير الاستبعاد من الدراسة: قمنا باعتماد معايير صارمة في انتقاء العينات لأن البيليروبين وال RDW يتأثران بعدة عوامل، وشملت معايير الاستبعاد ما يلي: السرطانات الأخرى، الأمراض المناعية الذاتية، القصور الكلوي، التهاب الكبد الفيروسي الفعال، فقر الدم، وأخيراً نقل دم خلال الأشهر الأربعة السابقة للقبول.

6-2 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 وأضداد فيروس التهاب الكبد C كل على حدى باستخدام طريقة الـ ELISA، والقسم الآخر لإجراء الواسمات الورمية باستخدام جهاز الفحص المناعي الآلي Immulite® 1000.

7-2 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.

تم ضبط عوامل الإرباك المحتملة بحسب علاقتها مع الـ RDW. أجريت التحاليل الإحصائية باستخدام برنامج SPSS الإصدار 25 وحُسبت مجالات الثقة عند مستوى 95%. قمنا برسم منحنى (ROC) بالاستعانة ببرنامج XLstat. اعتبرت الفروق عند مستوى المعنوية ($P < 0.05$) ذات أهمية إحصائية.

3- النتائج:

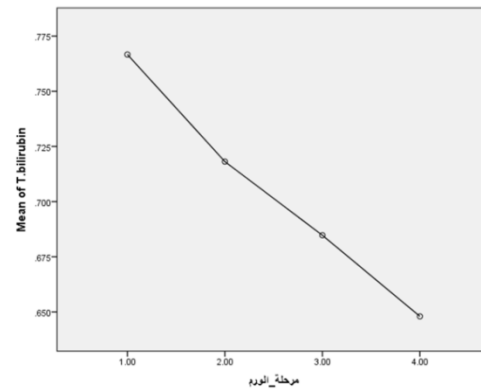
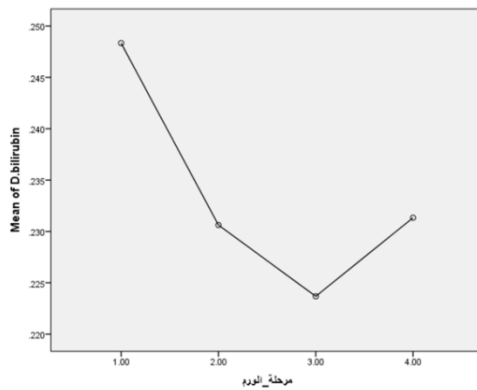
1-3 الخصائص السريرية لأفراد الدراسة: شملت الدراسة 56 مريض سرطان المعدة (58.9% ذكور، 41.1% إناث)، ضمت مجموعة الشواهد 56 شاهداً (60.7% ذكور، 39.3% إناث) لخصت خصائصهم السريرية في الجدول (1). لوحظ لدى مرضى سرطان المعدة ارتفاع قيم الـ RDW بشكل واضح، بعد الضبط مع العمر والهيموغلوبين، وانخفاض قيم البيليروبين الكلي والبيليروبين غير المباشر مقارنة مع مجموعة الشواهد. بالإضافة لذلك، أظهرت دراستنا أن قيم الـ MPV كانت مرتفعة عند مرضى سرطان المعدة، بينما كانت قيم الخضاب والـ RBC منخفضة لديهم. كما وجدنا من خلال دراستنا أن قيم الـ P-LCR والـ PDW كانت منخفضة بشكل واضح لدى مرضى سرطان المعدة مقارنة مع مجموعة الشواهد بينما كانت قيم الـ PLT مرتفعة.

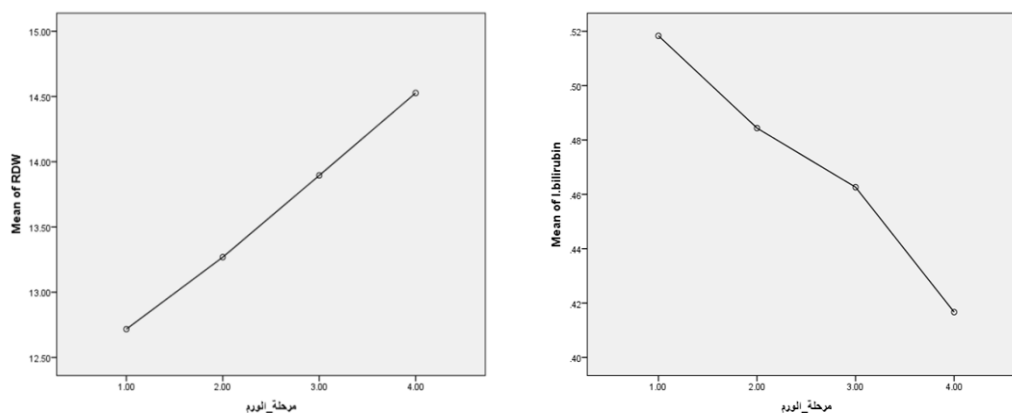
الجدول (1): الخصائص الاجتماعية والسريرية والمقاييس الدموية لعينتي المرضى والشواهد

P value	الشواهد		مرضى سرطان المعدة		المواصفات
	النتائج	العدد	النتائج	العدد	
-	22 / 34	56	23 / 33	56	الجنس (ذكر/أنثى)
0.553	7.04±1.45	56	6.83±2.1	56	WBC (ألف/مم ³)
0.145	65.49±8.37	56	62.71±11.3	56	نسبة العدلات (%)
0.167	28.07±6.98	56	30.42±10.41	56	نسبة اللمفاويات (%)
0.011	236.51±56	56	280.12±11.2	56	PLT (ألف/مم ³)
0.041	8.33±0.81	56	8.09±0.93	56	MPV (فمل)
0.001	15.78±7.91	56	11.84±2.39	56	PDW (فمل)
0.019	21.27±8.8	56	17.78±6.3	56	P-LCR (%)
0.001>	13.14±1.1	56	12.42±0.84	56	Hgb (غ/دل)
0.013	4.57±0.39	56	4.39±0.36	56	RBC (مليون/مم ³)

0.901	82.61±3.58	56	82.72±4.97	56	MCV (فمل)
0.001>	12.59±0.98	56	13.49±1.2	56	RDW (%)
0.001>	0.79±0.15	56	0.69±0.13	56	بيليروبين كلي (ملغ/دل)
0.524	0.24±0.09	56	0.23±0.08	56	بيليروبين مباشر (ملغ/دل)
0.001	0.55±0.16	56	0.46±0.11	56	بيليروبين غير مباشر (ملغ/دل)
النسبة المئوية		العدد	مرضى سرطان المعدة		
48.13%/51.87%		27/29	CEA (مرتفع/طبيعي)		
66.08%/33.92%		37/19	CA19-9 (مرتفع/طبيعي)		
26.79%/33.93%/28.57%/10.71%		15/19/16/6	مراحل الورم TNM (IV/III/II/I)		

3-2 العلاقة بين الـ RDW والبيليروبين ومرحلة سرطان المعدة: لوحظ ارتفاع قيم الـ RDW ، بعد الضبط مع العمر والهيموغلوبين، وانخفاض قيم البيليروبين (الكلي وغير المباشر) بالتوازي مع تقدم مرحلة الورم TNM بينما لم يبد البيليروبين المباشر أي ارتباط مهم مع مراحل الورم، كما هو موضح في الشكل (1). بالإضافة لذلك، بينت دراستنا أن تعداد الصفيحات PLT كان مرتفعاً بالتوافق مع تقدم مرحلة سرطان المعدة TNM، بينما كانت قيم الهيموغلوبين منخفضة. كما لاحظنا من خلال دراستنا انخفاض قيم الـ P-LCR بالتوافق مع تقدم مرحلة الورم. كما هو موضح في الجدول (2)





الشكل (1): علاقة الـ RDW والبيليروبين (الكلي 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	6.45±2.28	6.68±2.3	6.76±1.83	8.4±1.77	WBC
0.453	59.93±10.24	61.31±14.48	65.88±8.91	65.16±6.67	العدلات
0.444	31.68±8.72	32.74±13.8	27.61±7.9	27.66±6.4	اللمفاويات
0.139	4.32±0.41	4.37±0.35	4.30±0.31	4.33±0.39	RBC
0.041	12.13±0.48	12.24±0.72	12.51±1.004	12.60±0.90	Hgb
0.628	82.22±4.66	83.86±5.055	81.73±4.93	82.98±6.12	MCV
0.027	14.52±1.48	13.89±1.41	13.26±1.18	12.71±0.22	RDW
0.034	340.44±122.54	289.85±100.04	252.31±81.97	220.66±122.4	PLT
0.052	8.17±0.97	8.03±0.9	7.76±0.74	8.4±0.73	MPV
0.414	11.92±1.88	12.65±3.07	10.76±1.41	12.08±2.67	PDW
0.023	15.33±5.63	17.36±5.66	18.48±6.33	20.91±8.49	P-LCR
0.024	0.64±0.12	0.68±0.12	0.71±0.14	0.76±0.12	البيليروبين الكلي

0.953	0.23±0.08	0.22±0.079	0.23±0.10	0.24±0.11	البيليروبين المباشر
0.025	0.41±0.09	0.46±0.11	0.48±0.14	0.51±0.12	البيليروبين غير المباشر

*تم التعبير عن القيم باستخدام المتوسط الحسابي والانحراف المعياري (mean ± Std. Deviation)

3-3 علاقة البيليروبين والـ RDW مع الواسمات الورمية (CEA و CA19-9): كان للـ RDW ارتباطاً إيجابياً مع CEA و CA19-9، بعد ضبط مع العمر والهيموغلوبين. 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 الـ 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	14.03±1.29	13.61±1.57	RDW
0.04	0.68±0.07	0.69±0.15	البيليروبين الكلي
0.033	0.24±0.06	0.22±0.09	البيليروبين المباشر
0.018	0.43±0.09	0.47±0.13	البيليروبين غير المباشر

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

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

*تم التعبير عن القيم باستخدام المتوسط الحسابي والانحراف المعياري (mean ± Std. Deviation)

4-3 القيمة التنبؤية للـ RDW والبيليروبين الكلي وغير المباشر عند مرضى سرطان المعدة:

نجد مما سبق أن الـ RDW كان أعلى والبيليروبين الكلي وغير المباشر كانا أخفض لدى مرضى سرطان المعدة بالمقارنة مع الشاهد، بالتالي قد يكون لهذه المعايير أهمية في تشخيص هذا الداء. لذا قمنا باستخراج منحنى ROC لتحديد القيمة التنبؤية لكل من الـ RDW والبيليروبين الكلي وغير المباشر لإجراء مسح من أجل كشف مرضى سرطان المعدة وتوصلنا إلى النتائج التالية، الجدول (5).

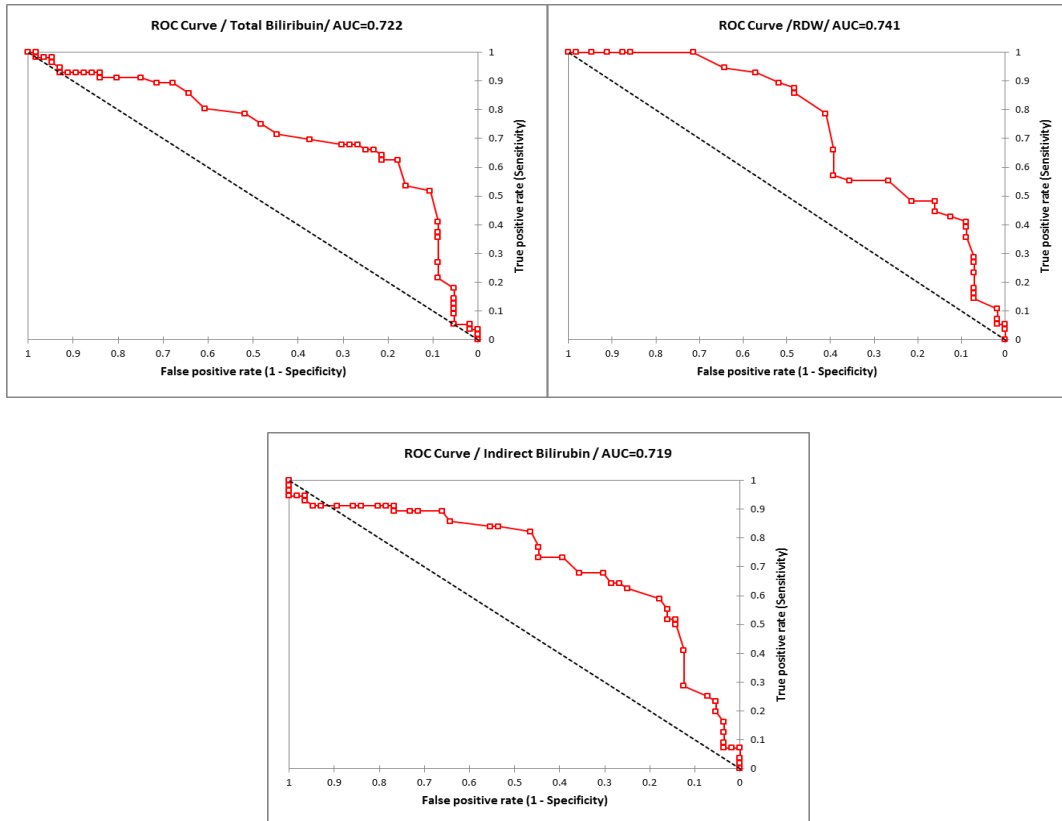
الجدول (5): نتائج إختبار ROC للـ RDW والبيليروبين الكلي وغير المباشر

البيليروبين غير المباشر	البيليروبين الكلي	RDW	
0.55 ملغ%	0.79 ملغ%	12.3%	القيمة الحدية المثلى
0.719	0.722	0.741	المساحة تحت المنحنى AUC
59%	63%	88%	الحساسية
82%	82%	52%	النوعية

77%	78%	65%	PPV
67%	69%	81%	NPV
0.0001 >	0.001 >	0.0001 >	P value

كانت القيمة الحدية المثلى cut-off point بالنسبة للـ RDW هي 12.3% ($P < 0.0001$)، المساحة تحت المنحني AUC=0.741 (الحساسية 88%، النوعية 52%، PPV= 65%، NPV= 81%)، الشكل (2).

بالنسبة للبيروبين الكلي كانت القيمة الحدية المثلى cut-off point هي 0.79 ملغ ($P < 0.001$)، المساحة تحت المنحني AUC= 0.722 (الحساسية 63%، النوعية 82%، PPV = 78% ، NPV = 69%)، الشكل (2)، وللبيروبين غير المباشر كانت القيمة الحدية المثلى cut-off point هي 0.55 ملغ ($P < 0.0001$)، المساحة تحت المنحني AUC= 0.719 (الحساسية 59%، النوعية 82%، PPV = 77% ، NPV = 67%)، الشكل (2).



الشكل (2): منحنيات ROC الخاصة بكل من الـ RDW والبيروبين الكلي وغير المباشر

4- 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). وبقيت العلاقات هامة إحصائياً بعد الضبط مع العمر والهيموغلوبين. 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 وبقيت العلاقات هامة إحصائياً بعد الضبط مع الهيموغلوبين. أثبتت الدراسات أن ارتفاع الـ RDW مرتبط بشكل إيجابي مع التقدم بالعمر [15]. نشير إلى أن مجموعة المرضى في دراستنا مماثلة من ناحية المجال العمري لمجموعة الشاهد وبالرغم من ذلك كانت قيم الـ RDW عندهم أعلى، وذلك بعد الضبط مع العمر. بناءً على ما سبق يمكننا القول أن ارتفاع قيم الـ RDW ينطوي على آليات أخرى. كشفت دراسات سابقة عن وجود علاقة إيجابية بين الـ RDW وعلامات الالتهاب [16]، 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 (مثل: CRP، WBC، الفبرينوجين) بخطر مرتفع لحدوث السرطان [17]. إضافة لذلك، تم إثبات أن ارتفاع المؤشرات الالتهابية مثل NLR [18] و CRP [19] لدى مرضى سرطان المعدة يجعل من الممكن اعتبارها عوامل إنذارية لدى هؤلاء المرضى.

أظهرت دراستنا ارتفاع قيم الـ RDW لدى مرضى سرطان المعدة مقارنة بمجموعة الشواهد، قمنا باستخراج منحني ROC لتحديد القيمة التنبؤية للـ RDW، كانت القيمة الحدية المثلى cut-off point بالنسبة للـ RDW هي 12.3% ($P < 0.0001$)، بحساسية 88%، ونوعية 52%.

أثبتت الدراسات السابقة ارتباط الإجهاد التأكسدي Oxidative stress بخطر وإنذار عدة أنواع من السرطان [20]، [21]، أثبتت دراسات أخرى أن البيليروبين يلعب دور مضاد أكسدة ذاتي [22]. لذلك، يرتبط البيليروبين المرتفع عادةً مع خطر أقل لحدوث السرطان لدى عامة السكان [23] 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 إمرضية سرطان المعدة. لذلك قمنا باستخراج منحني ROC، بالنسبة للبيليروبين الكلي كانت القيمة الحدية المثلى cut-off point هي 0.79 ملغ% ($P < 0.001$)، مع حساسية 63% ونوعية 82%، وللبيليروبين غير المباشر كانت القيمة الحدية المثلى cut-off point هي 0.55 ملغ% ($P < 0.0001$) مع حساسية 59%، ونوعية 82%. 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 RDW المرتفع كان مرتبط مع إنذار سيء لدى مرضى سرطان

المعدة [24،25]. بالإضافة لدراسة حديثة أخرى أثبتت أن البيليروبين المنخفض ارتبط مع معدلات بقيا منخفضة لمرضى سرطان المعدة [26].

5- الاستنتاجات والتوصيات:

بينت دراستنا ارتباط كل من البيليروبين والـ RDW بشكل وثيق مع العوامل الإنذارية لسرطان المعدة (مرحلة الورم والواسمان الورميان CEA وCA19-9) مما يدل على وجود قيمة إنذارية محتملة لكل منهما. أظهرت دراستنا أيضاً انخفاض قيم البيليروبين وارتفاع قيم الـ RDW لدى مرضى سرطان المعدة مقارنةً 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 عاملٍ إنذاريٍ محتملٍ 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 وللـ 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.

المراجع:

1. Bray F, F.J., Soerjomataram I, et al, *Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries*. CA Cancer J Clin, 2018(68): p. 394-424.
2. Williams. *Clinical Laboratory Hematology*, second edition. ed. E. Zeibig.
3. Bessman, P.R. Gilmer, 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, 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 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, et al., *The measurement of bilirubin fractions in serum*. Crit Rev Clin Lab Sci, 1991. **28**(5-6): p. 415-45.
9. Wang S.,et al., *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, Zhao HC, et al., *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., 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, 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. Hoffmann, J.J., K.C. Nabbe, and N.M. van den Broek, *Effect of age and gender on reference intervals of red blood cell distribution width (RDW) and mean red cell volume (MCV)*. Clin Chem Lab Med, 2015. **53**(12): p. 2015-9.
16. 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.
17. 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.

18. Hu, Z.D., et al., *Prognostic value of neutrophil to lymphocyte ratio for gastric cancer*. Ann Transl Med, 2015. **3**(4): p. 50.
19. 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.
20. 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.
21. Di Domenico, et al., *The Role of Oxidative Stress and Hormones in Controlling Obesity*. Front Endocrinol (Lausanne), 2019. **10**: p. 540.
22. Gupta et al., *Bilirubin in coronary artery disease: Cytotoxic or protective?* World J Gastrointest Pharmacol Ther, 2016. **7**(4): p. 469-476.
23. Horsfall, et al., *Serum bilirubin and risk of respiratory disease and death*. JAMA, 2011. **305**(7): p. 691-7.
24. Yazici, 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.
25. Özgehan G, 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.
26. Huiling Sun, et al., *A nomogram based on serum bilirubin and albumin levels predicts survival in gastric cancer patients*. Oncotarget, 2017. **8**: p. 41305-41318.

جميع الحقوق محفوظة © 2020، د. تغريد قدار، أ. د. نادر عبد الله، د. ايمان سلهب، المجلة الأكاديمية للأبحاث والنشر العلمي. (CC BY NC)