

Lokal İleri Rektum Kanserli Hastalarda Hemogloblin Değerinin Sağkalım Üzerine Etkisi

Prognostic Significance of Hemoglobin Levels on Survival in Patients with Locally Advanced Rectal Cancer

Neslihan KURTUL¹, Celalettin EROĞLU²

¹ Sütçü İmam Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

² Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

Özet

Amaç: Bu çalışmada kemoradyoterapi ve cerrahi ile birlikte tedavi edilen rektum kanserinde tanı anındaki hemogloblin (Hb) değerinin sağkalım üzerine etkisi olup olmadığı araştırıldı.

Gereç ve Yöntemler: Rektum kanseri nedeniyle neoadjuvan/adjuvan radyoterapi (RT) alan 98 hasta çalışmaya dahil edildi. RT neoadjuvan ya da adjuvan pelvik lenf nodları ve primer tümör alanına 45-54 Gy uygulandı. RT ile eşzamanlı 5-FUFA veya kapesitabin kullanıldı. Sağkalımı belirleyen faktörleri değerlendirmek üzere tek değişkenli ve çok değişkenli Cox regresyon analizi yapıldı. Sağkalım açısından Hb düzeyinde sınır değer olup olmadığını bulmak için ROC analizi yapıldı.

Bulgular: Medyan genel sağkalım 61 ay (%95 CI 31-90), 1 yıllık sağkalım %82, 5 yıllık sağkalım %50 olarak bulundu. Hb sınır değeri %75 duyarlılık ve %50 özgüllükle 13,45 g/dL olarak belirlendi. Hb düşük grupta genel sağkalım 31±8 (%95 CI:14-48) ay yüksek grupta 81±17 (%95 CI:46-116) aydı (p=0.032). T4 tümörlerde ve neoadjuvan grupta Hb düşüklüğünün mortalite üzerine etkisi daha belirgindi. Tek değişkenli Cox regresyon analizinde T evre, N evre ve Hb düzeyinin 13,75 g/dl'nin altında veya üzerinde olması sağkalım üzerine etkili faktörler olarak bulundu. Çok değişkenli Cox regresyon analizinde ise T evre, N evre ve Hb düzeyi sağkalım üzerinde etkili faktörlerdi

Sonuç: Hb düzeyinin 13.45 g/dl'nin altında olması lokal ileri rektum kanserinde, özellikle T4 tümürlü veya neoadjuvan kemoradyoterapi gören hastalarda kötü bir prognostik faktör olduğu görüldü.

Anahtar kelimeler: Hemogloblin, Radyoterapi, Rektum kanseri, Sağkalım

Abstract

Objective: The objective of this study was to investigate whether the hemoglobin (Hb) level at the time of diagnosis was associated with survival in patients with rectal cancer who were treated with chemoradiotherapy and surgery.

Material and Methods: This study was conducted on 98 rectal cancer patients who had undergone neoadjuvant/adjuvant radiation therapy. Radiotherapy was delivered to the pelvic lymph nodes and the primary tumor at a dose of 45–54 Gy. Patients received 5-fluorouracil (5-FUFA)/capecitabine chemotherapy along with radiotherapy. Univariate and multivariate Cox regression analysis were used to evaluate factors determining patient survival. A receiver operating characteristic (ROC) analysis was performed to ascertain the existence of a threshold for Hb levels in relation to survival.

Results: The median overall survival was 61 months (95% CI, 31-90 months). The one-year survival rate was 82%, and the five-year survival rate was 50%. The optimal Hb threshold was identified as 13.45 g/dL, with a sensitivity of 75% and a specificity of 50%. The overall survival was 31±8 months (95% CI; range, 14-48 months) in the low Hb group and 81±17 months (95% CI; range, 46-116 months) in the high group (p = 0.032). It was determined that the impact of low Hb levels on mortality was more pronounced in patients with T4 tumors and in the neoadjuvant treatment group. In the univariate Cox regression analysis, a statistically significant effect on overall survival was observed for T-stage, N-stage, cancer stage and Hb level. In the multivariate Cox regression analysis, T stage, N stage and Hb level were identified as the significant factors influencing survival, independent of other variables

Conclusions: A Hb level below 13.45 g/dL was found to be a poor prognostic factor in locally advanced rectal cancer, particularly in cases with T4 tumors or treated with neoadjuvant chemoradiotherapy.

Keywords: Hemoglobin, Rectal cancer, Radiotherapy, Survival

Yazışma Adresi: Neslihan KURTUL, Sütçü İmam Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

Telefon: +90 3443003131 **e-mail:** drneslihankurtul@gmail.com

ORCID No (Sırasıyla): 0000-0001-9173-6280, 0000-0002-5743-2440

Geliş tarihi: 25.07.2024

Kabul tarihi: 03.09.2024

DOI: 10.17517/ksutfd.1522093

GİRİŞ

Kolorektal kanserler kadın ve erkeklerde en sık gözlenen 3. kanserdir ve kanserden ölümlerden 3. sıradadır (1). Rektum kanseri kolon kanserine göre daha kötü prognozludur. Prospektif randomize çalışmaların uzun dönem sonuçları neoadjuvan kemoradyoterapi ya da postoperatif radyoterapi (RT) gibi multimodaliter tedavi yaklaşımlarının onkolojik sonuçları iyileştirdiğini göstermiştir. Bu çalışmalar sonucunda neoadjuvan pirimidin bazlı kemoradyoterapi sonrası yapılan total mezorektal eksizyon lokal ileri rektum kanserinde standart yaklaşım olmuştur (2). Güncel uygulama ise RT ve kemoterapi tedavilerinin tamamının cerrahi öncesi uygulandığı total neoadjuvan tedavi yaklaşımıdır. Tümör boyutu, lenf nodu ve metastaz (TNM) evrelemesi ve evreye uygun tedavi alıp almamak sağkalım belirleyen en önemli faktörler olsa da aynı evredeki hastaların tedaviye farklı yanıtları ve değişen yaşam süreleri sağkalım üzerinde başka faktörlerinde etkili olduğunu göstermektedir.

Rektum kanserinde rektal kanama başlıca görülen semptomlar arasındadır. Buna bağlı olarak anemi bu hastalarda tanı anında ya da hastalığın seyri sırasında sıklıkla gözlenen bir hematolojik bozukluktur. Anemi kanser hastalarının yaşam kalitesini düşüren ve tedavi sonuçlarını etkileyen bir faktördür (3). Prospektif, çok uluslu çalışmada, tüm kanser türleri içinde anemi görülme sıklığı %39,3 olarak belirlenmiştir (4). Hiç tedavi olmayan hastalarda bu oran %30,7 iken rekurren veya persistans hastalıkta %48,5'e çıkmaktadır. Kolorektal kanserli hastalarda ise anemi oluşumu %22,8 ila %35 arasında değişmektedir (5). Harrison ve ark. Hb düzeyi 12 g/dL'nin altında olarak tanımlanan aneminin RT planlanan hastaların %40-60'ında görüldüğünü ve RT sırasında anemi prevalansının tümör tipine bağlı olarak %80'e kadar çıkabileceğini bildirdiler (6).

Daha önceki çalışmalarda rektum kanserli hastalarda aneminin önemi araştırılmıştır ancak kabul gören bir sınır Hb değeri bildiğimiz kadarıyla değerlendirilmemiştir. Bu çalışmanın amacı cerrahi öncesi veya sonrası kemoradyoterapi ile birlikte tedavi edilen rektum kanserlerinde Hb düzeylerinin sağkalıma etkisini değerlendirmek ve sınır bir değer olup olmadığını belirlemektir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Hasta seçimi ve Kemoradyoterapi

Çalışma retrospektif, kesitsel-analitik olarak planlandı. Bu çalışmaya klinikopatolojik olarak doğrulanmış primer rektum kanseri olan ve ek malignitesi olmayan hastalar alındı. Bu hastalardan rektum kanseri nedeniyle neoadjuvan/adjuvan RT alan sağkalım bilgisi

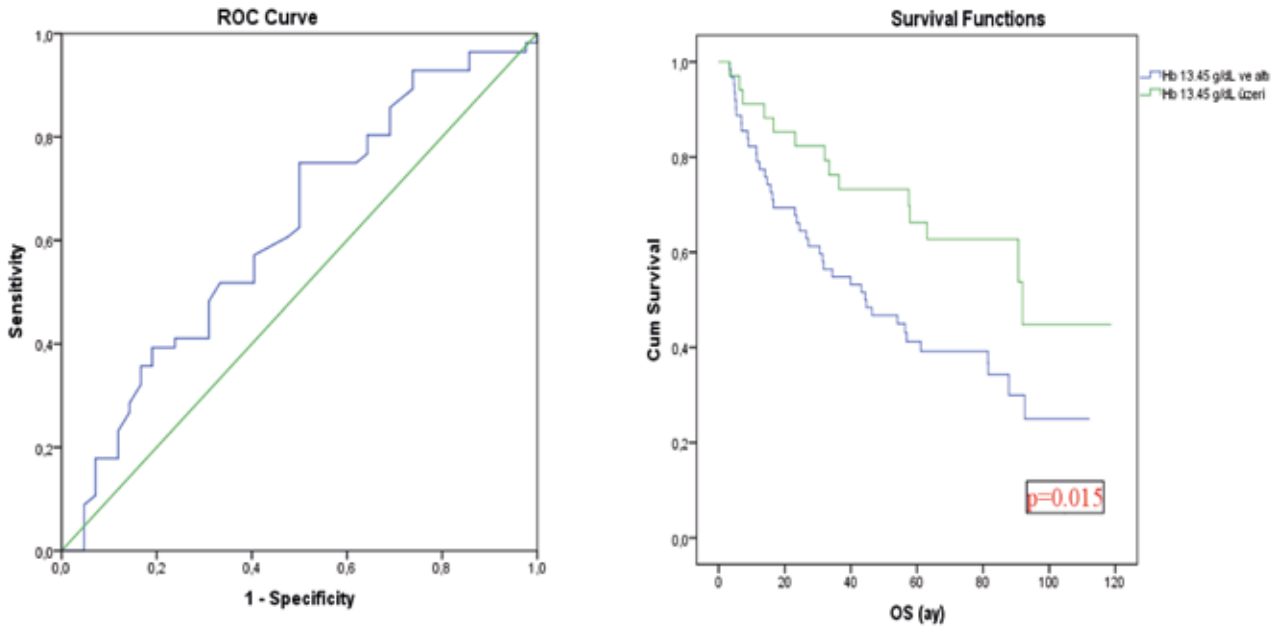
ve küratif tedavi öncesi tanı anındaki Hb değerine arşiv kayıtlarından ulaşılabilen 98 hasta çalışmaya dahil edildi. Evreleme AJCC (The American Joint Committee on Cancer)'e göre yapıldı. RT pelvik alana 45 Gy sonrası primer tümör alanına 50.4-54 Gy boost şeklinde uygulandı. RT ile eşzamanlı 5-FUFA veya kapesitabin kullanıldı. 5-FUFA RT'nin ilk 3 ve son 3 günü iki siklus şeklinde 5-FU: 425 mg/m²/gün, FA: 25 mg/m²/gün dozda verildi. Kapesitabin ise 2x850 mg/m²/gün şeklinde uygulandı. Tedavi sonrası adjuvan kemoterapi ile devam edildi. Hastalar ilk 2 yıl her 3 ayda bir, daha sonra 6 ayda bir takip edildi.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz SPSS 22.0 for Windows (SPSS, Inc; Chicago, USA) paket programı kullanılarak yapılmıştır. Veriler sürekli değişkenler (sayısal) ve yüzdelik değerler olarak verildi. İki grubun karşılaştırılmasında normallik dağılımlarına göre student t test veya Mann whitney U testi kullanıldı. Normal dağılım Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Grupların hasta ve tümöre ait faktörlere göre karşılaştırılmasında ki-kare, student t test; sağkalım açısından karşılaştırılmasında Kaplan-Meier testi kullanıldı. Perinöral invazyon (PNI), lenfovasküler invazyon (LVI) ve Grad in Hb düzeyi ve sağkalım ile ilişkisi değerlendirilirken, PNI, LVI ve Grad değerlerine ulaşamayan hastalar istatistiksel analizden çıkarıldı. Sağkalımı belirleyen faktörleri değerlendirmek üzere tek değişkenli ve çok değişkenli Cox regresyon analizi yapıldı. Tek değişkenli analizde istatistiksel anlamlı çıkan parametreler çok değişkenli analize dahil edildi. Sağkalım açısından Hb düzeyinde sınır değer olup olmadığını bulmak için ROC analizi yapıldı. P<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Doksan sekiz hastanın 38 (%38,8)'i kadın, 60'ı (%61,2) erkekti. Medyan yaş 60 (min:28-max:88) idi. 8 (%8,1) evre 1, 43 (%43,9) evre 2, 38 (%38,8) evre 3 hastalık vardı, 9 (%9,2) hastanın evresi değerlendirilemedi. 70 hastaya adjuvan, 28 hastaya neoadjuvan kemoradyoterapi verildi. RT ile eşzamanlı 13 hasta kapesitabin, 85 hasta 5-FuFA aldı. Medyan Hb değeri 12,85 (5,8-17,1) g/dL olarak bulundu. Hb düzeyi ≤12 g/dL düşük 32 hasta ve 12 g/dL üzeri yüksek 66 hasta vardı. Hb düzeyi ile yapılan ROC analizi sonucunda belirlediğimiz Hb 13,75 g/dL sınır değerinin %75 sensitivite ve %50 spesifite ile sağkalımı belirleyici faktör olduğu bulundu (AUC:0.622 [%95 CI:(0.509-0.735)], p=0.039) (**Şekil 1**). Bu nedenle Hb değeri düşük ve yüksek olarak gruplarken bu değer dikkate alındı. Hb düşük ve yüksek gruplara göre klinik parametrelerin dağılımı **Tablo 1**'de gösterilmiştir. Hb düşük ve yüksek



Şekil 1. Hemogloblin değeri için ROC analiz eğrisi ve Hb düşüklüğünün mortalite üzerine etkisi

Tablo 1. Hemogloblin değerine göre klinik parametrelerin dağılımı

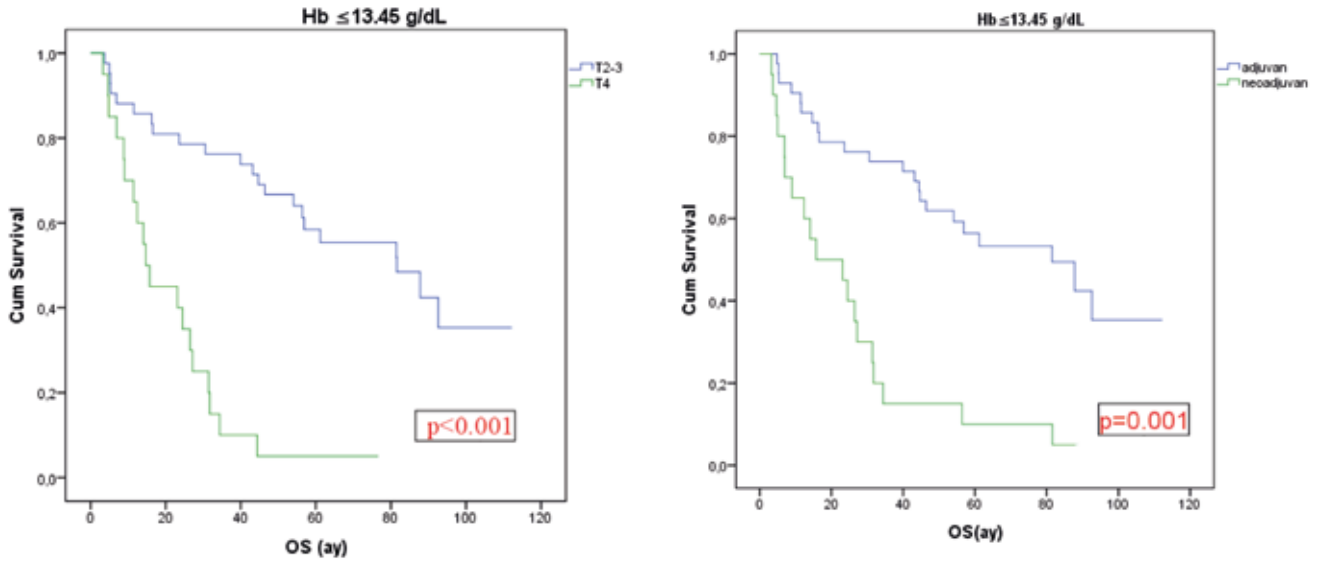
| Klinik parametreler | Hb düşük (%) | Hb yüksek (%) | P |
|---------------------|--------------|---------------|-------|
| 65 yaş ve altı | 35 (55,6) | 25 (71,4) | 0,122 |
| 65 yaş üzeri | 28 (44,4) | 10 (28,6) | |
| Kadın | 29 (46,0) | 9 (25,7) | 0,048 |
| Erkek | 34 (54,0) | 26 (74,3) | |
| Evre1 | 3 (4,8) | 5 (14,3) | 0,170 |
| Evre2 | 31 (49,2) | 12 (34,3) | |
| Evre3 | 22 (34,9) | 16 (45,7) | |
| Bilinmeyen | 7 (11,1) | 2 (5,7) | |
| PNI (+) | 30 (69,8) | 19 (65,5) | 0,704 |
| PNI (-) | 13 (30,2) | 10 (34,5) | |
| LVI (+) | 35 (79,5) | 19 (65,5) | 0,181 |
| LVI (-) | 9 (20,5) | 10 (34,5) | |
| Grade 1 | 8 (24,2) | 6 (23,1) | 0,904 |
| Grade 2 | 20 (60,6) | 17 (65,4) | |
| Grade 3 | 5 (15,2) | 3 (11,5) | |
| Adjuvan RT | 42 (66,7) | 28 (80,0) | 0,116 |
| Neoadjuvan RT | 21 (33,3) | 7 (20,0) | |

grup ile yaş (≤ 65 ve >65 yaş), tedavi (adjuvan/neoadjuvan), T evre, N evre, Evre, PNI, LVI, grad arasında ilişki yoktu ($p > 0.05$). Fakat Hb düşük grup kadınlarda daha yüksekti ($p = 0.042$).

Mediyan genel sağkalım 61 ay (%95CI 31-90), 1 yıllık sağkalım %82, 5 yıllık sağkalım %50 olarak bulundu. Hb düşük grupta genel sağkalım 31 ± 8 ay (%95 CI:14-48) yüksek grupta 81 ± 17 (%95 CI:46-116) ay idi ($p = 0.032$). Sağkalım klinikopatolojik özellikler açısın-

dan değerlendirildiğinde özellikle erken evre ($p = 0.018$), adjuvan kemoradyoterapi ($p = 0.001$) ve yüksek Hb düzeyi ($p = 0.015$) artmış sağkalım ile ilişkili idi.

Benzer şekilde Hb düşük ve yüksek grupta yapılan Kaplan-meier alt grup sağkalım analizinde ise T evre, evre ve RT'nin adjuvan veya neoadjuvan alınması sağkalımı etkileyen faktörlerdi. T4 tümörlerde ve neoadjuvan grupta Hb düşüklüğünün mortalite üzerine etkisi daha belirgindi (Şekil 2).



Şekil 2. T4 tümörlerde ve neoadjuvan grupta Hb düşüklüğünün mortalite üzerine etkisi

Tek değişkenli Cox regresyon analizinde T evre, N evre, evre ve Hb düzeyinin 13,75 g/dl'nin altında veya üzerinde olması sağkalım üzerine etkili faktörler olarak

bulundu. Çok değişkenli Cox regresyon analizinde ise T evre, N evre ve Hb düzeyi sağkalım üzerinde etkili faktörlerdi (Tablo 2).

Tablo 2. Cox regresyon analizinde sağkalıma etkisi olan tek değişkenli ve çok değişkenli faktörler

| Klinik parametreler | Univariate HR (95% CI) | P | Multivariate HR (95% CI) | P |
|---------------------------------|---------------------------|-------|-----------------------------|-------|
| 65 yaş ve altı 65 yaş üzeri | 1,320 (0,774-2,252) | 0,308 | | |
| Kadın Erkek | 0,827 (0,480-1,425) | 0,494 | | |
| T2-3 T4 | 3,256 (1,793-5,915) | 0,000 | 4,246 (1,822-9,895) | 0,001 |
| N0 N1-2 | 1,935 (1,093-3,426) | 0,024 | 2,401 (1,216-4,741) | 0,012 |
| Evre1ve2 Evre3 ve Bilinmeyen | 1,903 (1,108-3,266) | 0,020 | - | |
| PNI (-) PNI (+) | 1,880 (0,978-3,614) | 0,058 | - | |
| LVI (-) LVI (+) | 1,380 (0,693-2,750) | 0,360 | | |
| Grade 1 Grade 2 ve3 | 0,967 (0,427-2,191) | 0,937 | | |
| Adjuvan RT Neoadjuvan RT | 2,392 (1,379-4,148) | 0,002 | - | |
| Hb ≤13,45 Hb >13,45 | 0,479 (0,261-0,880) | 0,018 | 2,269 (1,077-4,777) | 0,031 |

RT: Radyoterapi, LVI: Lenfovasküler invazyon, PNI: Perinöral invazyon, T:Tümör evresi, N: lenf nodu, M: metastaz. P<0.05, istatistiksel anlamlı farklılık.

TARTIŞMA

Düşük Hb düzeyleri artmış tümör hipoksisi ve anjiogenezis ile birlikte. Bu durum serbest oksijen radikalleri ile etki gösteren RT'nin duyarlılığını düşürmektedir. Tümör oksijenasyonu mikrosirkülasyon ve Hb seviyesiyle temsil edilen kanın oksijen taşıma kapasitesi gibi çeşitli faktörlerden etkilenebilir (7). Daha önceki çalışmalarda RT alan baş-boyun, serviks, yumuşak doku tümörlerinde hipoksinin prognoz üzerine etkisi gösterilmiştir (8-10). Dünya Sağlık Örgütü tarafından kadınlarda normal Hb değeri 12-15 g/dL, erkeklerde ise 13-17 g/dL olarak belirlenmiştir. Hb seviyesinin 12 mg/dL altında olması kanın oksijen taşıma kapasitesinin azalmasıyla ilişkili olarak düşük tümör oksijenasyonu ile sonuçlanır (9). Bu nedenle Vaupel ve arkadaşları jinekolojik tümörlerde optimal tümör oksijenasyonu için Hb değerinin 12-14 mg/dL olması gerektiğini bildirmişlerdir (9). Bu sınır dışındaki değerler RT'nin etkinliğinde azalma ile sonuçlanmaktadır. Örneğin kemoradyoterapi ile tedavi edilen anal kanserlerde tedavi öncesi Hb düzeyinin 130 g/L'nin altında olması hem progresyonsuz hem de genel sağkalım açısından kötü prognostik faktör olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada tedavi sırasında Hb değerinin 121 g/L olması yine progresyonsuz ve genel sağkalım ile ilişkili bulunmuştur (11).

Bu çalışmada tedavi komplikasyonu olan anemi değil de tanı anındaki Hb değerinin önemi araştırıldı. Önceki çalışmada anemi değeri 15 yaş üstü erkekler için 13 g/dL olarak belirlenmiştir (12). Bizim çalışmamızda hastaların %61'i erkekti. Bu nedenle sınır değer 13,5 çıkması erkekler için belirlenen anemi sınırına yakınlığı nedeniyle kabul edilebilir bir değerdir.

John ve arkadaşlarının çalışmasında rektum kanserinde neoadjuvan RT alan anemik hastalar non-anemik hastalara göre daha az tümör regresyonu ve artmış mortaliteye sahipti (13). Rekürren rektum kanserinde de RT öncesi ve RT sırasında ölçülen yüksek Hb değerinin genel sağkalım ve lokal kontrolü iyileştirdiğini gösterdi (14). Benzer şekilde neoadjuvan RT sonrası patolojik tam yanıt için düşük Karsinoembriyonik antiijen (CEA) düzeyleri ve yüksek Hb düzeyi tek değişkenli analizde etkili bulundu ancak Hb değeri çok değişkenli analizde anlamlı değildi (15).

Bir başka çalışmada, klinik T1-3 rektal kanserli hastaların neoadjuvan kemoradyoterapi sonrasında patolojik tam yanıt elde etme olasılığının T4 hastalığı olanlara göre daha yüksek olacağını gösterilmiştir (34.4% vs 21.1%). Araştırmacılar tarafından tedavi öncesi yüksek T evrelemesinin daha ağır tümör yükü anlamına geldiğini, daha iyi bir iyileştirici etki elde etmek için daha yüksek radyasyon dozunun veya daha yoğun kemote-

rapinin gerekli olabileceği bildirilmiştir (16). Bu çalışmada da T4 tümörlerde ve neoadjuvan grupta hem genel sağkalım daha kötüydü hem de Hb düşüklüğünün mortalite üzerine etkisi daha belirgindi.

Rektum kanseri nedeniyle opere edilen hastalardaki Hb çalışmaları genellikle perioperatif komplikasyonlar üzerine yapılmıştır. Örneğin; Hb 11 g/dL'in altında olması artmış anastomoz kaçağı, transfüzyon ise artmış komplikasyonla ilişkili bulunmuştur (17). Aynı zamanda preoperatif aneminin artmış mortalite riski ile birlikte olduğunu gösteren çalışmalarda mevcuttur (18). Kolorektal kanser için elektif cerrahi planlanan hastalarda Hb ile tümör boyutu arasında ters ilişki bulunmuştur. Preoperatif Hb değerini 1 g/dL arttırmak ileri ki dönemde transfüzyon riskini %40 azaltmaktadır. Bu nedenle cerrahi öncesi Hb değerine bakmak ve anemi düzenlemek standart klinik yaklaşım olmalıdır. Rektum kanserli 51.765 hasta üzerinde yapılan güncel çalışmada çalışmamızla benzer şekilde erkeklerde preoperatif Hb değerinin 13.5 g/dL altında olması anemi olarak değerlendirildi. Çalışma sonucunda hafif ya da ağır anemisi olan hastalarda postoperatif komplikasyon riskinde ciddi artış izlendi (19). Postoperatif komplikasyonlar hastaların onkolojik tedavilerini gecikmesi, beslenme bozuklukları ve kilo kaybı nedeniyle sağkalımı olumsuz etkiliyor olabilir.

Biz çalışmamızda cerrahi ve RT ile birlikte tedavi edilen rektum kanserli hastalarda T evre, N evrenin yanı sıra daha düşük Hb düzeylerinin özellikle neoadjuvan grupta olmak üzere mortalite üzerine etkili olduğunu gözlemledik. Bu çalışmada hem adjuvan hem de neoadjuvan RT alan hasta grupları birlikte değerlendirilmiştir. Bu grupları tek olarak inceleyen çalışma sonuçlarına ek olarak neoadjuvan ve adjuvan tedavi sonuçları da karşılaştırılmış oldu. Çalışma sonuçlarımızda neoadjuvan grupta adjuvan tedaviye göre Hb değerinin sağkalım açısından daha önemli olduğu bulunmuştur.

Sonuç olarak non-metastatik rektum kanserinde küratif tedavi öncesi Hb değerinin 13,45 g/dL altında olması kötü prognostik faktör olarak bulunmuştur. Bu nedenle özellikle neoadjuvan kemoradyoterapi alacak olan ve lokal ileri evre (T4, N+) rektum kanserinde Hb düzeyi sağkalımı öngörmede prognostik faktör olarak kullanılabilir.

Etik onay: Çalışma klinik araştırmalar, girişimsel olmayan etik kurulu tarafından onaylandı (protokol no: 405, tarih: 24/10/2018) ve uluslararası Helsinki deklarasyon prensiplerine uyuldu. Çalışma retrospektif olarak planlandırıldığından bilgilendirilmiş gönüllü onam formu (BGOF) alınmadı.

Finansal Açıklama ve Çıkar Çatışması: Çalışmamız bir kurum ve kuruluşça finanse edilmemiştir. Bu çalışmada yazarlar arasında herhangi bir konuda çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyan Özeti: Tüm yazarlar makaleye eşit olarak katkı sunduklarını beyan ederler.

KAYNAKLAR

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2018;68(1):7-30. Epub 2018/01/10. doi: 10.3322/caac.21442. PubMed PMID: 29313949.
2. Glimelius B, Tiret E, Cervantes A, Arnold D. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology*. 2013;24:vi81-vi8.
3. Demetri G. Anaemia and its functional consequences in cancer patients: current challenges in management and prospects for improving therapy. *British journal of cancer*. 2001;84(S1):31.
4. Ludwig H, Van Belle S, Barrett-Lee P, Birgegård G, Bokemeyer C, Gascon P, et al. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. *European journal of cancer*. 2004;40(15):2293-306.
5. Lai YH, Chang YT, Chang YJ, Tsai JT, Li MH, Lin JC. Predictive Value of the Interaction between CEA and Hemoglobin in Neoadjuvant CCRT Outcomes in Rectal Cancer Patients. *Journal of Clinical Medicine*. 2023;12(24):7690.
6. Harrison LB, Shasha D, Homel P. Prevalence of anemia in cancer patients undergoing radiotherapy: prognostic significance and treatment. *Oncology*. 2002;63(Suppl. 2):11-8.
7. Becker A, Stadler P, Lavey RS, Hänsgen G, Kuhnt T, Lautenschläger C, et al. Severe anemia is associated with poor tumor oxygenation in head and neck squamous cell carcinomas. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2000;46(2):459-66.
8. Hoff CM. Importance of hemoglobin concentration and its modification for the outcome of head and neck cancer patients treated with radiotherapy. *Acta Oncologica*. 2012;51(4):419-32.
9. Vaupel P, Thews O, Mayer A, Höckel S, Höckel M. Oxygenation status of gynecologic tumors: what is the optimal hemoglobin level? *Strahlentherapie und Onkologie*. 2002;178(12):727-31.
10. Shi L, Wang Y, Li L, Chou D, Zhao Y, Zhang S, et al. Prognostic value of pretreatment anemia in patients with soft tissue sarcoma: A meta-analysis. *Medicine*. 2021;100(37):e27221.
11. Roldán GB, Chan AK, Buckner M, Magliocco AM, Doll CM. The prognostic value of hemoglobin in patients with anal cancer treated with chemoradiotherapy. *Diseases of the colon & rectum*. 2010;53(8):1127-34.
12. Le CHH. The prevalence of anemia and moderate-severe anemia in the US population (NHANES 2003-2012). *PloS one*. 2016;11(11):e0166635.
13. McGrane JM, Humes DJ, Acheson AG, Minear F, Wheeler JM, Walter CJ. Significance of Anemia in Outcomes After Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Locally Advanced Rectal Cancer. *Clinical colorectal cancer*. 2017;16(4):381-5.
14. Rades D, Kuhn H, Schultze J, Homann N, Brandenburg B, Schulte R, et al. Prognostic factors affecting locally recurrent rectal cancer and clinical significance of hemoglobin. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2008;70(4):1087-93.
15. Armstrong D, Raissouni S, Hiller JP, Mercer J, Powell E, MacLean A, et al. Predictors of pathologic complete response after neoadjuvant treatment for rectal cancer: a multicenter study. *Clinical colorectal cancer*. 2015;14(4):291-5.
16. Peng H, Wang C, Xiao W, Lin X, You K, Dong J, et al. Analysis of Clinical characteristics to predict pathologic complete response for patients with locally advanced rectal cancer treated with neoadjuvant chemoradiotherapy. *Journal of Cancer*. 2018;9(15):2687.
17. Hayden DM, Pinzon MCM, Francescatti AB, Saclarides TJ. Patient factors may predict anastomotic complications after rectal cancer surgery: Anastomotic complications in rectal cancer. *Annals of Medicine and Surgery*. 2015;4(1):11-6.
18. Van Halteren H, Houterman S, Verheij C, Lemmens V, Coebergh J. Anaemia prior to operation is related with poorer long-term survival in patients with operable rectal cancer. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. 2004;30(6):628-32.
19. Yamada T, Endo H, Hasegawa H, Kakeji Y, Yamamoto H, Miyata H, et al. Presurgical mild anemia is a risk factor for severe postoperative complications of rectal cancer surgery: A Japanese nationwide retrospective cohort study. *Annals of Gastroenterological Surgery*. 2024.