



ARAŞTIRMA / RESEARCH

Preoperatif kemoradyoterapi uygulanan lokal ileri rektum kanserli hastalarda tedavi öncesi hemogloblin düzeyinin prognostik rolü

Prognostic role of pretreatment level hemoglobin levels in patients with local advanced rectum cancer treated with preoperative chemotherapy

Berna Akkuş Yıldırım¹, Ahmet Taner Sümbül², Ozan Cem Güler¹, Ali Murat Sedef⁴, Cem Önal¹, Erkan Topkan¹

¹Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, ²Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Adana, Turkey
³Şanlıurfa Eğitim Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Bölümü, Şanlıurfa, Turkey

Cukurova Medical Journal 2018;43(3):594-599

Abstract

Purpose: This study aims to systematically evaluate the relationship between baseline blood count levels, simply and basically initiated, and treatment response in locally advanced rectal cancer patients treated with neoadjuvant chemoradiotherapy.

Materials and Methods: This retrospective study included 123 locally advanced rectal cancer patients who were treated with neoadjuvant chemoradiotherapy followed by surgery. Pretreatment Hb level was assessed as an independent variable for the whole study sample. The primary endpoint was the impact of pre-treatment Hb levels on overall survival.

Results: At a median follow-up of 40,3 months (1,4-92 months). A Hb cut-off value of 12.5 g/dl (AUC=0.673, %95 0.564-0.781) was identified by using ROC analysis. Following the stratification of patients at this cut-off point into two groups: normal-Hb (nHb; Hb>12) and low-Hb (dHb≤12), the comparative survival analysis demonstrated that the patients in the nHb group had significantly increased OS than those in the dHb group, and retained its independent significant association with survival outcomes in the multivariate analysis.

Conclusion: Knowledge of pretreatment hematological parameters appears to be an important prognostic factor in patients with rectal carcinoma.

Key words: Rectum cancer, chemoradiotherapy, hemoglobin, prognostic

Öz

Amaç: Bu çalışmada lokal ileri rektum kanserli hastalarda neoadjuvan kemoradyoterapi öncesi basit uygulanabilir, en temel parametrelerden birisi olan hemogloblin (Hb) seviyesi ile genel sağkalım arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Neoadjuvan kemoradyoterapi tedavisi sonrasında cerrahi uygulanan 123 lokal ileri rektum kanseri tanılı hasta retrospektif olarak çalışmamızda değerlendirildi. Tüm hastaların tedavi öncesi Hb değerleri bağımsız değişken olarak kaydedildi. Birincil amacımız tedavi Hb seviyesinin genel sağkalıma etkisi olarak belirlendi.

Bulgular: Çalışmanın ortalama izlem süresi 40,3 ay (1,4-92ay) olarak tespit edildi. Yapılan ROC analizine göre Hb'nin cut-off değeri 12.5g/dl (AUC=0,673, %95 0.564-0.781) bulundu. Grup Hb'nin cut-off değerine göre normal-Hb (nHb; Hb>12) ve düşük-Hb (dHb≤12) iki gruba ayrıldığında nHb olan grupta Hb'ni düşük olan gruba göre genel sağkalım istatistiksel olarak daha uzun saptandı. Çok değişkenli analizde de p değeri anlamlılığını korudu.

Sonuç: Neoadjuvan kemoradyoterapi tedavisi planlanan lokal ileri rektum kanseri tanılı hastalarda tedavi öncesi Hb değerinin bağımsız bir prognostik faktör olduğu düşünüldü.

Anahtar kelimeler: Rektum kanser, kemoradyoterapi, hemoglobin, prognostik

GİRİŞ

Kolorektal kanseri dünyada görülme sıklığı açısından üçüncü ve kansere bağlı ölümlerde ise dördüncü

sırada yer almaktadır¹. Rektum kanserleri, tüm kolorektal kanserlerin yaklaşık %30 unu oluşturur^{2,3}. Lokal ileri rektum kanserlerinin (LİRK) standart tedavisi neoadjuvan kemoradyoterapi (nKRT)

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Ahmet Taner Sümbül, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adana Dr Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Adana, Turkey E-mail: drtanersu@yahoo.com

Geliş tarihi/Received: 22.08.2017 Kabul tarihi/Accepted: 17.11.2017

sonrası cerrahi rezeksiyondur^{4,6}. Bu neoadjuvan tedavinin amacı tümör rezeksiyonu kolaylaştırmak, sfinkteri koruyabilmek ve lokal kontrolü artırmak amacıyla neoadjuvan kemoradyoterapi (nKRT) sonrasında total mezorektal eksizyondur. Ancak nKRT uygulanan LİRK'li hastaların tedaviye patolojik cevap oranları sırasıyla %8-20'sinde tam, ~%40'ında parsiyel, ~%20'sinde tedaviye direnç şeklinde değişkenlik göstermektedir⁷⁻⁹. Bu nedenle, tedavi yanıtını belirlemek amacıyla, küratif tedavi öncesi bazı biyolojik parametrelerin değerlendirilmesi önemli hale gelmektedir.

Düşük hemoglobin (Hb) seviyesi radyasyon tedavisinin etkinliğini azaltan bir faktördür¹⁰. Tanı anında düşük Hb seviyesi ile ileri evre gastrointestinal kanser tanılı hastalar arasında ilişki literatürde gösterilmiştir¹¹. Tümör oksijenizasyonu yeterli kan akımı, mikrosirkülasyon ve oksijen taşıma kapasitesi gibi birçok faktör etkilemesine rağmen tümöre ve/veya tedaviye bağlı oksijen transportunun azalması tümörde hipoksi gelişmesine neden olan en önemli faktörler olarak değerlendirilmiştir¹². Özellikle küratif amaçlı tedavi planlanan hastalarda hipoksik doku, tedaviye beklenen cevabın azalmasına neden olan bir faktördür.

Serviks kanseri ve baş-boyun kanserlerinde Hb seviyesi ve radyasyona duyarlılık arasındaki doğru orantı literatürde birçok çalışmada gösterilmiştir^{13,14}. Ancak küratif amaçlı nKRT ve cerrahi planlanan hastalarda Hb seviyesi ile tedaviye cevap ve genel sağkalım üzerinde etkisini araştıran çalışma literatürde sınırlıdır. Bu nedenle kliniğimizde tedavi görmüş nKRT uygulanan rektum kanseri tanılı hastalar, tedavi öncesi Hb değerleri ile patolojik cevap ve genel sağkalım arasındaki ilişki retrospektif olarak değerlendirildi.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 2007- Aralık 2013 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Adana Dr Turgut Noyan uygulama ve araştırma merkezi Radyasyon Onkolojisi AD'na başvuran histopatolojik olarak rektum adenokarsinomu tanısı almış nKRT sonrasında cerrahi uygulanmış 138 LİRK hasta retrospektif olarak çalışmamızda değerlendirildi.

Çalışmaya alınma kriterleri ≥ 18 , Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) (Tablo 1) performans durumu 0-2 arasında olması, karaciğer fonksiyon testleri (aspartat aminotransferaz (7-40

U/L) veya alanin aminotransferaz (7-49 U/L) üst limitin 5 kat altında olması) ve böbrek fonksiyon testlerinin (serum kreatininin <2 mg/dL) normal olan hastalar, ayrıca tüm hastaların tedavi öncesi evrelemesinin doğru yapılabilmesi için nKRT öncesi kolonoskopi, pelvik magnetic rezonans görüntülemesi (MRG) ve pozitron emisyon tomografi (PET-BT) taraması olan hastalar değerlendirmeye alındı. Daha önce herhangi bir nedenle kemoterapi ve/veya abdominal radyoterapi uygulanan hastalar standart tedavi uygulanamayabileceği için değerlendirme dışı bırakıldı. Tüm bu kriterleri sağlayan 123 hasta değerlendirildi.

Tablo 1. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) skoru

Skor	Tanım
0	Kısıtlamasız normal aktivite
1	Ayakta gündelik işlerin yapıyor ancak ağır fiziksel aktiviteler sınırlı
2	Ayakta geçirmesi gereken sürenin %50'sinden azında yatağa bağımlı
3	Ayakta geçirmesi gereken sürenin %50'sinden fazlasında yatak sandalyeye bağımlı
4	Yatağa bağımlı, yardımsız hiçbir işi yapamıyor

Hasta kayıtları ve tedavi

Hastaların tamamında konformal radyoterapi planlaması (RTP) için PET-BT simülasyon kullanıldı. Hastalarda gross tümör volümü (GTV) tüm primer hastalıklı bölge ve bilgisayarlı tomografide (BT) kontrast tutan (kısaca çapı ≥ 1 cm) ve/veya 18-fluorodeoxy glucose (FDG) ($SUV_{max} \geq 2,5$) tutulumu olan lenf nodları olarak belirlendi¹⁵. Klinik hedef volüm (CTV) GTVs (primer ve tutulu lenf nodlarına 1cm emniyet marjini eklenerek), mezorektum, presakral boşluk ve bölgesel lenf nodlarını içerecek şekilde pelvik alan olarak belirlendi. Planlanan hedef volüm (PTV) CTV'ye tüm yönlerde 0,5 - 1cm marjin ilave ile elde edildi. Ayrıca kritik organlar tanımlandı. PTV'ye 50,4Gy (1,8 Gy günlük fraksiyondan, haftada 5 gün) radyoterapi uygulandı. Hedef doz dağılımı planlanan dozun en az %95'ini alacak şekilde hesaplandı. Konkomitan kemoterapi devamlı infüzyon 5-Fluorouracil (5-FU) radyoterapinin birinci gününden

İtibaren tüm tedavi boyunca uygulandı. Tam kan sayımı ve biyokimya nKRT'den hemen önce ve nKRT sırasında haftalık değerlendirildi. Tüm hastalara nKRT tamamlandıktan ortalama 6-8 hafta sonra cerrahi uygulandı. Cerrahi rezeksiyon cerrahın değerlendirmesine göre low anterior rezeksiyon (LAR) veya abdominoperineal rezeksiyon (APR) şeklinde uygulandı. Cerrahi sonrasında tüm hastalar lokal ileri vere olmaları nedeniyle 10 doz modifiye folfox6 adjuvan (5 fluorourasil+ oksaliptin + leukovorin kombinasyonundan oluşan 14 günde bir uygulanan kemoterapi protokolü) kemoterapisini tedavisi aldı.

Tablo 2. Hasta özellikleri

Özellik	Hasta sayısı	%
Yaş (medyan,yıl)	55 (18 – 84)	
Tümör Boyutu (medyan,cm)	3.8 (1,2 – 8,0)	
Cinsiyet		
Erkek	64	64
Kadın	44	36
Preoperatif T evresi		
T2	17	14
T3	78	63
T4	28	23
Lenf nodu metastazı		
Var	42	34
Yok	81	66
RT şeması		
Kısa şema (1 hafta)	4	3
Uzun şema (≥ 5 hafta)	119	97

(RT: Radyoterapi)

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizler SPSS 19.0 (Statistical Package for Social Sciences) programı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler için yüzdeler ve ortanca değerler kullanıldı. Hb değerinde sağkalımı etkileyen cut-off değerini tespit etmek amacıyla 'receiver operating characteristic' (ROC) analizi kullanıldı. Genel sağkalım analizi Kaplan-Meier metodu kullanılarak ve sağkalım alt grupları long-rank testi ile değerlendirildi. Farklı değişkenlerin genel sağkalıma etkisi Cox proportional hazard modeli kullanılarak değerlendirildi ve $p \leq 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

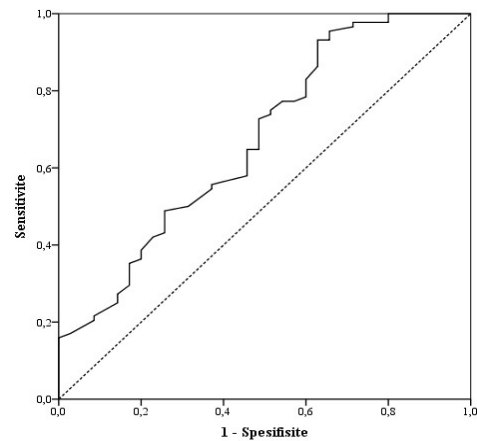
BULGULAR

Toplam 123 hasta retrospektif olarak analiz edildi. Hastaların genel özellikleri Tablo 2'de verilmiştir.

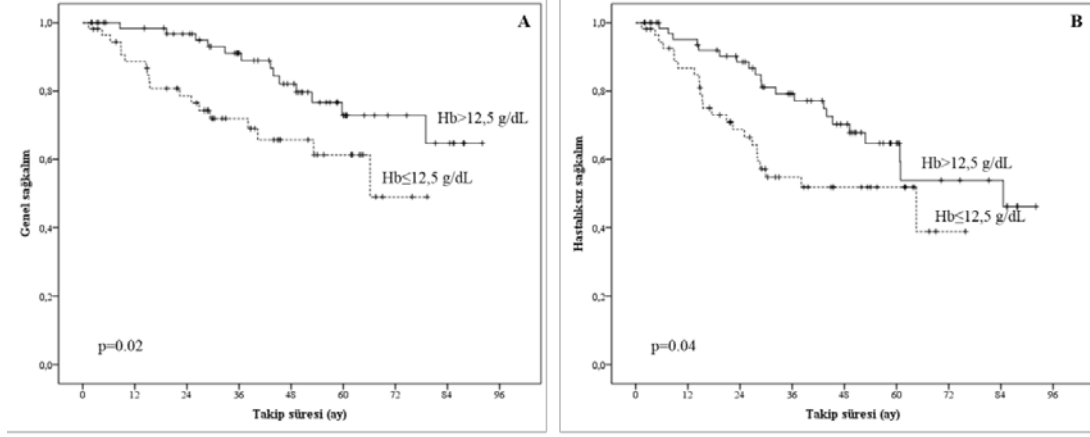
Ortalama takip süresi tüm hastalarda ve yaşayanlarda sırası ile 40,3 ay (1,4 – 92,0 ay) ve 45,9 ay (3,2 – 92,0 ay) dir. En son kontrol tarihlerine göre 78 hasta (%63) hastaliksız hayatta iken 14 hasta (%11) da hastalıklı hayattaydı. Toplam 31 hasta (%36) [24 hasta (%30) hastalığa bağlı, 7 hasta (%6) diğer nedenlerden dolayı] ölmüştü.

ROC analizine göre Hb değerinin cut-off noktası 12,5 g/dL (AUC = 0,673, %95 CI 0,564 – 0,781; $p = 0,003$) olarak bulundu (Şekil 1). Bu değere göre hastalar normal-Hb (nHb; $>12,5$ g/dL) ve düşük-Hb (dHb; $\leq 12,5$ g/dL) olarak iki gruba ayrıldı. nHb olan hastaların 2- ve 5-yıllık genel sağkalım oranları %97 ve %73 iken dHb grubunda bu oranlar %79 ve %61 olarak bulunmuş olup, her iki grup arasındaki sağkalım farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0,02$, Şekil 2A). 2- ve 5-yıllık hastaliksız sağkalım oranları nHb olan hastalarda, dHb olan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (%89, %65 ve %69, %52; $p = 0,04$) (Şekil 2B). Genel ve hastaliksız sağkalım için, tek değişkenli analizde Hb seviyesi ile birlikte T evresi istatistiksel olarak anlamlı faktörler olarak bulunmuştur (Şekil 3). Çok değişkenli analizde ise; genel sağkalım için Hb değerinin 12,5 g/dL'nin altında olması (HR:2,01, %95 CI 1,02 – 4,17; $p = 0,04$) anlamlı faktör bulunurken, hastaliksız sağkalım için T3-T4 tümör olması (HR:4,38, %95 CI 1,05 – 18,27; $p = 0,04$) istatistiksel olarak anlamlı negatif faktör olarak bulunmuştur.

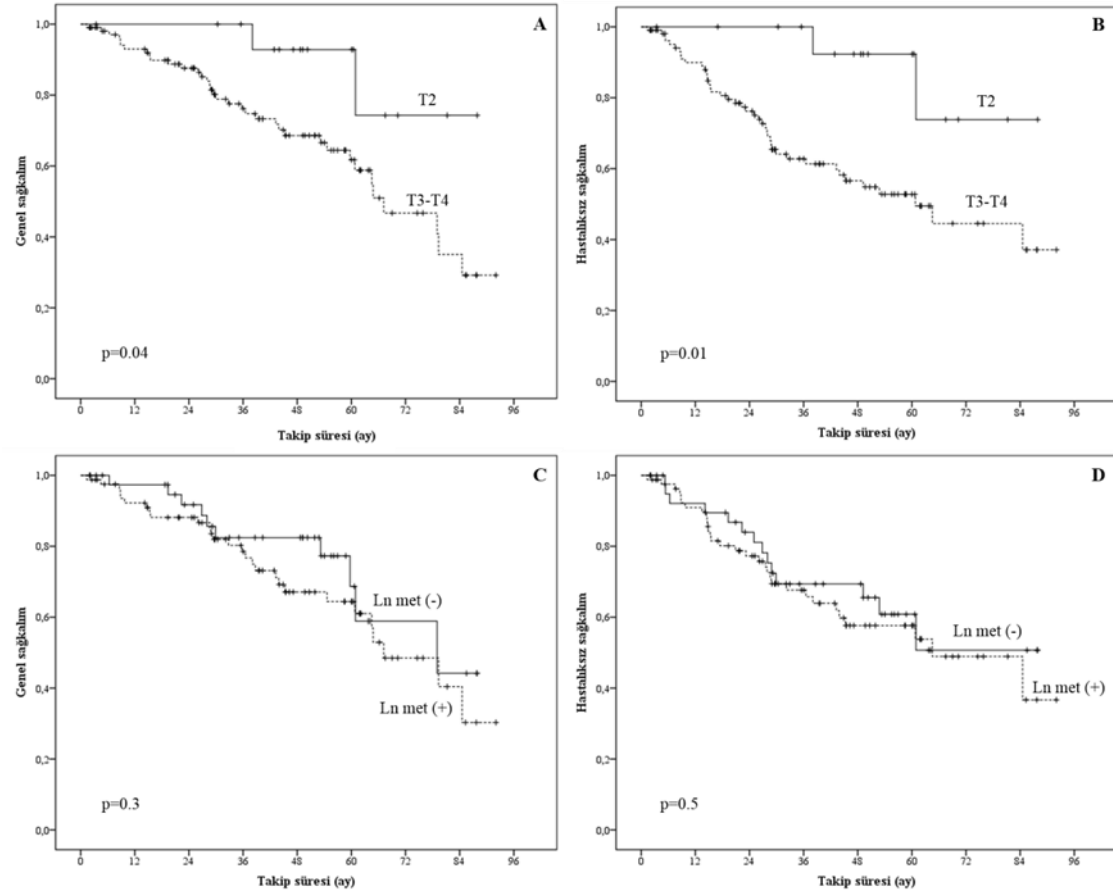
Tanı anında ileri T evresi (T3-T4) veya pelvik lenf nodu metastazı olanlar ile erken T evresi veya pelvik lenf nodu metastazı olmayanlar arasında preoperatif Hb değerlerinde anlamlı farklılık bulunmamıştır.



Şekil 1. Hemoglobin cutoff eğrisi



Şekil 2. Hemogloblin cutoff düzeyine göre sağ kalım eğrileri



Şekil 3. İnvazyon derinliği nod tutulumu durumuna göre sağ kalım eğrileri

TARTIŞMA

Çalışmamızda küratif nKRT öncesi Hb düzeyi $\leq 12,5$ g/dL olan rektum kanseri tanılı hastalarda genel ve hastaliksız sağkalım oranları Hb $> 12,5$ g/dL olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı oranda daha düşük olarak bulunmuştur. Çok değişkenli analizde ise genel sağkalımı etkileyen faktör Hb seviyesi iken, hastaliksız sağkalımı etkileyen faktör ise T evresi olarak bulunmuştur.

Radyobiyojik olarak hipoksik tümör hücresi radyoterapiye daha dirençlidir. Tümörün oksijenlenmesini yeterli kan akımı sağlanması, mikrosirkülasyon, ve Hb seviyesiyle ilgili kanın oksijen taşıma kapasitesi gibi birçok faktör etkiler. Hemoglobin düşüklüğü sıklıkla gastrointestinal, baş-boyun ve serviks kanserlerinde tanımlanmıştır^{10-12,16,17}. Kanser hastalarında görülen Hb düşüklüğünün tümöre (paraneoplastik veya kanama gibi) veya tedaviye bağlı olmak üzere çeşitli sebepleri vardır. Her ne kadar literatürde aneminin tanımlamalarında farklı Hb değerleri kullanılsa da (10-14,4 gr/dL), birçok serviks ve baş-boyun kanseri çalışmasında prognostik önemi gösterilmiştir. Ancak rektum kanserlerinde sıklıkla kanama görülmesine rağmen küratif kemoradyoterapi öncesi prognostik önemini araştıran çalışma sınırlıdır¹⁸. Berardi ve ark.¹⁸, 317 nKRT uygulanan LİRK'li hastanın tedavi öncesi Hb değeri ile tedaviye cevap, hastaliksız sağkalım ilişkisini değerlendirmiş. Hb değeri >12 üzerinde olan hastalarda tedaviye daha iyi cevap ve hastaliksız sağkalımda anlamlı fark saptanırken (sırasıyla $p=0,003$, $0,02$), bu farkın genel sağkalıma yansımadağını göstermiştir ($p= 0,1$) Bunun nedenini de ortalama takip süresinin kısa olmasıyla ilgili olduğunu düşünmüşler. Bizim çalışmamızda hasta sayımız nispeten daha az olmasına rağmen takip süremizin uzun olması nedeniyle tedaviye cevap, hastaliksız ve genel sağkalımda istatistiksel anlamlılık devam etmiştir

Literatürde 351 hastalık çalışmada Hb seviyesi $\leq 12,5$ g/dL olan LİRK'li hastalarda tedavi sonrasında patolojik gerileme anlamlı olarak daha az saptanmıştır²⁰. 463 hastalık başka bir çalışmada çalışmada ise Hb seviyesi 12 g/dL ve altında olan hastalarda lokal rekürrens daha sık olduğu tespit edilmiştir^{19,20}. Oksijenlenmesi daha iyi olan tümörlerin radyoterapiye cevabının daha iyi olmasına bağlı olduğundan kaynaklanabileceği düşünülmüştür. Lee ve arkadaşları¹¹ LİRK'li hastalarda tedavi öncesi Hb seviyesinin 9.0 g/dL' nin altında veya üstünde

olması tümörün nKRT'ye vereceği cevap hızının istatistiksel olarak anlamlı oranda etkilediğini göstermiş olup, tedavi öncesi Hb değeri 9 g/dL olan hastalarda tedaviye cevabın düşük olacağını söylemişlerdir.

Çalışmamızdan farklı olarak Rades ve ark.²¹, tedavi sırasında Hb seviyesi ≥ 12 g/dL nKRT uygulanan 98 hastada tek değişkenli ve çok değişkenli analizlerinde daha uzun genel sağkalım saptarken, nKRT öncesi Hb seviyesi ile istatistiksel bir farklılık saptamamış. Çalışmamızda Hb seviyesi $>12,5$ g/dL olan hastaların tek ve çok değişkenli analizlerde genel sağkalımları Hb seviyesi $\leq 12,5$ g/dL olan hastalarda anlamlı oranda daha uzun saptanmıştır. Bunun sebebinin hasta sayısının daha fazla ve takip süresinin daha uzun olmasına ve Hb seviyesinde bir cut-off noktası belirledikten sonra grupları değerlendirmemize bağlı olduğundan kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızın bazı kısıtlamaları mevcuttur. Öncelikle retrospektif bir çalışmadır ve hasta sayısı göreceli olarak azdır. Diğer prognostik olabilecek CEA, nötrofil-lenfosit oranı, trombosit-lenfosit oranı ve patolojik faktörler incelenmemiştir.

Sonuç olarak nKRT planlanan LİRK'li hastalarda tedavi öncesi Hb değeri bağımsız bir prognostik faktör olabilir. Bu durum tedavi planlanırken tedavi öncesi Hb değeri $\leq 12,5$ g/dL olan hastalarda $> 12,5$ g/dL olanlara göre daha yoğun bir tedavi şemasının uygulanmasına karar vermede etkili olabilir.

KAYNAKLAR

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136:E359-86.
2. Bailey CE, Tran Cao HS, Hu CY, Chang GJ, Feig BW, Rodriguez-Bigas MA et al. Functional deficits and symptoms of long-term survivors of colorectal cancer treated by multimodality therapy differ by age at diagnosis. *J Gastrointest Surg*. 2015;19: 180-8; discussio 8.
3. Yang Y, Xu H, Shang Z, Chen S, Chen F, Deng Q et al. Outcome of extralevator abdominoperineal excision over conventional abdominoperineal excision for low rectal tumor: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8: 14855-62.
4. Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Putter H, Steup WH, Wiggers T et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision

- for resectable rectal cancer. *N Engl J Med.* 2001;345: 638-46.
5. Rodel C, Liersch T, Becker H, Fietkau R, Hohenberger W, Hothorn T et al. Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with fluorouracil and oxaliplatin versus fluorouracil alone in locally advanced rectal cancer: initial results of the German CAO/ARO/AIO-04 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13: 679-87.
 6. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rodel C, Wittekind C, Fietkau R et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med.* 2004;351: 1731-40.
 7. Collette L, Bosset JF, den Dulk M, Nguyen F, Mineur L, Maingon P et al. Patients with curative resection of cT3-4 rectal cancer after preoperative radiotherapy or radiochemotherapy: does anybody benefit from adjuvant fluorouracil-based chemotherapy? A trial of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Radiation Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2007;25: 4379-86.
 8. Silberfein EJ, Kattepogu KM, Hu CY, Skibber JM, Rodriguez-Bigas MA, Feig B et al. Long-term survival and recurrence outcomes following surgery for distal rectal cancer. *Ann Surg Oncol.* 2010;17: 2863-9.
 9. Ryan JE, Warriar SK, Lynch AC, Heriot AG. Assessing pathological complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer: a systematic review. *Colorectal Dis.* 2015;17: 849-61.
 10. Birgegard G, Aapro MS, Bokemeyer C, Dicato M, Drings P, Hornedo J et al. Cancer-related anemia: pathogenesis, prevalence and treatment. *Oncology.* 2005;68:3-11.
 11. Lee SD, Park JW, Park KS, Lim SB, Chang HJ, Kim DY et al. Influence of anemia on tumor response to preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *Int J Colorectal Dis.* 2009;24: 1451-8.
 12. Vaupel P, Thews O, Mayer A, Hockel S, Hockel M. Oxygenation status of gynecologic tumors: what is the optimal hemoglobin level? *Strahlenther Onkol.* 2002;178: 727-31
 13. Bishop AJ, Allen PK, Klopp AH, Meyer LA, Eifel PJ. Relationship between low hemoglobin levels and outcomes after treatment with radiation or chemoradiation in patients with cervical cancer: has the impact of anemia been overstated? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015;91:196-205.
 14. Blohmer JU, Paepke S, Schouli J, Boehmer D, Kolben M, Wurschmidt F et al. Randomized phase III trial of sequential adjuvant chemoradiotherapy with or without erythropoietin Alfa in patients with high-risk cervical cancer: results of the NOGGO-AGO intergroup study. *J Clin Oncol.* 2011;29: 3791-7.
 15. Onal C, Guler OC, Reyhan M, Yapar AF. Prognostic value of 18F-fluorodeoxyglucose uptake in pelvic lymph nodes in patients with cervical cancer treated with definitive chemoradiotherapy. *Gynecol Oncol.* 2015;137: 40-6.
 16. Welsh L, Panek R, Riddell A, Wong K, Leach MO, Tavassoli M et al. Blood transfusion during radical chemo-radiotherapy does not reduce tumour hypoxia in squamous cell cancer of the head and neck. *Br J Cancer.* 2017;116: 28-35.
 17. Clavo B, Robaina F, Fiuza D, Ruiz A, Lloret M, Rey-Baltar D et al. Predictive value of hypoxia in advanced head and neck cancer after treatment with hyperfractionated radio-chemotherapy and hypoxia modification. *Clin Transl Oncol.* 2017;19: 419-24.
 18. Berardi R, Braconi C, Mantello G, Scartozzi M, Del Prete S, Luppi G et al. Anemia may influence the outcome of patients undergoing neo-adjuvant treatment of rectal cancer. *Ann Oncol.* 2006;17: 1661-4.
 19. Yoon SM, Kim DY, Kim TH, Jung KH, Chang HJ, Koom WS et al. Clinical parameters predicting pathologic tumor response after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;69: 1167-72.
 20. Khan AA, Klonizakis M, Shabaan A, Glynne-Jones R. Association between pretreatment haemoglobin levels and morphometric characteristics of the tumour, response to neoadjuvant treatment and long-term outcomes in patients with locally advanced rectal cancers. *Colorectal Dis.* 2013;15: 1232-7.
 21. 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. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;70: 1087-93.