

Preoperatif Kırmızı Küre Dağılım Genişliği ile Mide Kanseri Ameliyat Sonrası Erken Dönem Ölüm İlişkisi

The Relation Between Preoperative Red Cell Distribution Width and Early Postoperative Mortality in Patients with Gastric Cancer

Gülay Özgehan¹, Ali Cihat Yıldırım², Gökşen İnanç İmamoğlu³, Turgut Anuk⁴, Hakan Güzel¹, İsmail Emre Gökçe¹, İsmail Burak İrem⁵, Saygı Gülkan⁶

¹Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Ankara, Türkiye; ²Kars Devlet Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği, Kars, Türkiye; ³Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Medikal Onkoloji Kliniği, Ankara, Türkiye; ⁴Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Kars, Türkiye; ⁵Malkara Devlet Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Tekirdağ, Türkiye; ⁶Sosyal Güvenlik Kurumu, Ankara, Türkiye

ABSTRACT

AIM: In our study we aimed to investigate whether the preoperative red cell distribution width measurement can predict the early postoperative mortality within the first 30 days in patients with gastric cancer.

METHODS: The records of gastric cancer patients operated between January 2013 and November 2014 were retrospectively analyzed. Of the 137 operations, 116 were eligible for the study and allocated into two groups; Group 1 included the patients died within the first month after operation and Group 2 included the survived patients.

Besides the demographics, tumor characteristics and red cell distribution width were compared between groups. $P < 0.05$ was set as the significance level.

RESULTS: The median age of the patients was 64. Male/female ratio was 1.9. The tumors were commonly localized at the distal one third of the stomach and most of them were adenocarcinoma.

Of the 116 patients, 21 died (Group 1) within the first 30 days of postoperative period. Mean red cell distribution width value in Group 1 was significantly higher than in Group 2 ($p = 0.002$). ROC curve analysis revealed that the cut-off value of 14.75 for red cell distribution width has a sensitivity and specificity of 66.7% and 67.4%, respectively, to predict the early postoperative mortality in gastric cancer patients.

CONCLUSION: It seems that the rise in preoperative red cell distribution width can predict the early postoperative mortality in patients diagnosed with gastric cancer.

Key words: red cell distribution width; gastric cancer; mortality

ÖZET

AMAÇ: Çalışmamızda mide kanserli hastalarda ameliyat öncesi eritrosit dağılım genişliği ölçümünün, postoperatif ilk 30 gündeki erken dönemde mortaliteyi öngörüp göremeyeceğini araştırmayı amaçladık.

YÖNTEM: Ocak 2013 ve Kasım 2014 arasında ameliyat edilen mide kanseri olan hastaların kayıtları retrospektif olarak incelendi. 137 hastadan 116 tanesi çalışma için uygun görüldü ve iki gruba ayrıldılar: Grup 1 ameliyat sonrası ilk ay içinde ölenleri içerirken, Grup 2 sağ kalan hastaları içeriyordu.

Tanımsal değişkenlere ek olarak, tümör özellikleri ve kırmızı küre dağılım genişliği de gruplar arasında karşılaştırıldı. P değerinin anlamlılığı için < 0.05 değeri kullanıldı.

BULGULAR: Hastaların ortanca yaşı 64'dü. Erkek/kadın oranı 1,9'du. Tümörler çoğunlukla midenin son üçte birlik bölümündeydi ve çoğunlukla adenokanserdi.

Yüz on altı hastadan 21'i (Grup 1) ilk 30 gün içinde öldüler. Ortalama kırmızı küre dağılım genişliği değeri Grup 1'de anlamlı olarak Grup 2'den daha yüksekti ($p = 0.002$). ROC eğrisi analizi; kırmızı küre dağılım genişliği için 14,75 kesim noktası değerinin mide kanseri için ameliyat sonrası ölümü öngörebilmede sırasıyla %66,7 ve %67,4 duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğunu gösterdi.

SONUÇ: Ameliyat öncesi kırmızı küre dağılım genişliğinin artması, mide kanseri hastalarında ameliyat sonrası ölümü öngörebiliyor gibi görülmektedir.

Anahtar kelimeler: eritrosit dağılım genişliği; mide kanseri; mortalite

Giriş

Mide kanseri (MK) tüm dünyada kanser ölümlerinin en sık ikinci sebebidir. Tanı sırasında hastaların 2/3'ü tümörün rezeksiyonu için uygun değildirlen¹. Tanı ve tedavideki gelişmeler doğrultusunda mide kanserine bağlı ölüm oranları giderek azalmasına rağmen, halen

mide kanserine bağlı ölüm insidansının %3 ile %10 arasında değiştiği tahmin edilmektedir^{2,3}.

Metastatik mide kanserlerinde de ortalama sağ kalım 6-9 ay kabul edilmektedir⁴. Günümüzde mide kanserlerinde en etkin tedavi seçeneğinin cerrahi olduğu kabul edilmektedir⁵. Mide kanserlerinde uzun dönem sağ kalım süresini etkileyen faktörler içerisinde en etkili TNM histopatoloji sınıflandırmasıdır⁶. Son yıllarda popüler olmaya başlayan özellikle çeşitli kanser tiplerinin sağ kalım sürelerinin tayin edilmesinde preoperatif dönemde elde edilen hematolojik parametrelerin preoperatif operabiliteyi veya metastatik hastalığı saptamakta faydalı olup olmayacağı araştırılmaya başlanmıştır. Bu hematolojik parametreler içerisinde en sık çalışılanları nötrofil/lenfosit oranı (NLO), eritrosit dağılım genişliği (RDW) ve platelet/lenfosit oranıdır (PLO)⁷⁻⁹.

RDW, kırmızı kan hücrelerinin (RBC) boyut ve hacim değişkenliğini gösteren ve anizositozu işaret eden parametredir. Çok net açıklanamayan bir şekilde malignitelerdeki yüksek RDW düzeyleri kötü prognozu göstermektedir⁸.

Çalışmamızda mide kanserli hastalarda ameliyat öncesi eritrosit dağılım genişliği ölçümünün, postoperatif ilk 30 gündeki erken dönemde mortaliteyi öngörüp göremeyeceğini araştırmayı amaçladık.

Yöntem

Helsinki Deklarasyon kriterlerine uygun olarak, Ocak 2013 ile Kasım 2014 yılları arasında Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Araştırma Hastanesi ve Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Kliniklerinde mide kanseri tanısıyla ameliyat olan 137 hastanın kayıtları retrospektif olarak incelendi. Yaş, cinsiyet gibi demografik verilerin yanı sıra tümörün yerleşim lokalizasyonu, uygulanan cerrahi işlem ve ameliyat sonrası histopatolojik değerlendirme bulguları belirlendi.

Çalışmada yer alan hastalar postoperatif ilk 30 günde kayıp edilip edilmemeye göre iki gruba ayrıldılar. Grup 1'de ameliyat sonrası ilk ay içinde kayıp edilenler yer alırken, Grup 2'de yaşamaya devam eden hastalar yer aldı. Preoperatif dönemde bakılan eritrosit dağılım genişliği (RDW) ölçümleri dokümente edildi.

Preoperatif dönemde kan transfüzyonu yapılan, ek malignitesi ve hematolojik hastalık öyküsü olduğu bilinen 21 hasta çalışma kapsamından çıkartıldı. RDW düzeyleri Coulter Counter Model S-Plus Jr (Coulter Electronics, Hialeah, FL) ile hesaplandı.

İstatiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS for Windows 17 (Chicago, İL, USA) paket programında yapıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımının normale yakın olup olmadığı Kolmogorov Smirnov testiyle sınıandı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama \pm standart sapma veya ortanca (minimum-maksimum) olarak, kategorik değişkenler için ise olgu sayısı ve (%) şeklinde gösterildi. Gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği Student's t testi ile ortanca değerler yönünden farkın önemliliği Mann Whitney U testi ile incelendi. Kategorik değişkenler Pearson'un Ki-Kare ya da Fisher'in Kesin Sonuçlu Ki-Kare testiyle değerlendirildi. Bağımsız değişkenlerin ortak etkisi Cox multivaryans regresyon analizi ile saptandı. RDW değerlerinin sensitivite ve spesifite hesabı için Roc eğrisi analizi uygulandı. $p < 0.05$ için bulgular istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya gerekli ölçütleri sağlayan 116 hasta alındı. Hastaların yaş için median değeri 64'dü (min: 24 max: 90). Yüz on altı hastanın 40'ı kadın, 76'sı erkekti.

Kanserin yerleşimi en sık mide 1/3 distalinde antrumdaydı ve 65 hastada (%56,0) bu bölge tutulmuştu. En sık uygulanan cerrahi prosedür total gastrektomiydi ve 47 (%40,5) hastada uygulanmıştı. On bir hastaya (%9,5) ise total gastrektomi ile birlikte ek organ rezeksiyonu uygulanmıştı.

Ameliyat materyalinin histopatolojik incelenmesi sonrası en sık adenokarsinom (%87,1) gözlenmişti. TNM evreleme sistemine göre değerlendirilen hastaların 47'sinde uzak organ metastazına bağlı evre 4 tümör tespit edildi.

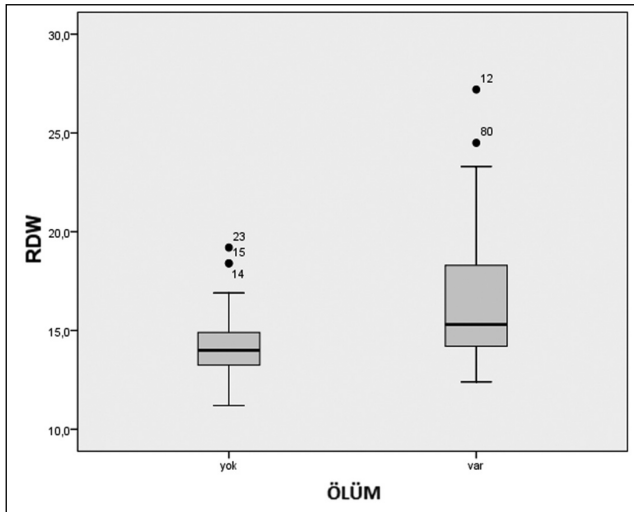
İlk bir aylık süreyi kapsayan postoperatif 30 günlük erken dönem takiplerde 21 (%18,1) hasta kaybedildi. Mortalite sebepleri sırasıyla çoklu organ yetmezliği (n=8), anastomoz kaçağı sonrası abdominal sepsis (n=7), pulmoner emboli (n=5), açıklanamayan mortaliteydi (n=1). Erken dönem kaybedilen hastalar ile yaşamaya devam edenlerin karşılaştırılmaları Tablo 1'de özetlenmiştir.

Gruplar arası ameliyat öncesi RDW düzeyleri incelendiğinde, Grup 1'deki RDW değeri Grup 2'ye göre anlamlı düzeyde yükseklik tespit edildi ($17,0 \pm 4,2$ ve $14,2 \pm 1,5$; $p:0.002$) (Şekil 1). Gruplar arası RDW değerlerinin Roc curve analizinde cut-off değerinin $14,75$ olduğu ve RDW'nin bu cut-off değeri temel alındığında mortaliteyi öngörmeye %66,7 duyarlılık (sensitivity) ve %67,4 özgüllüğe (specificity) sahip olduğu

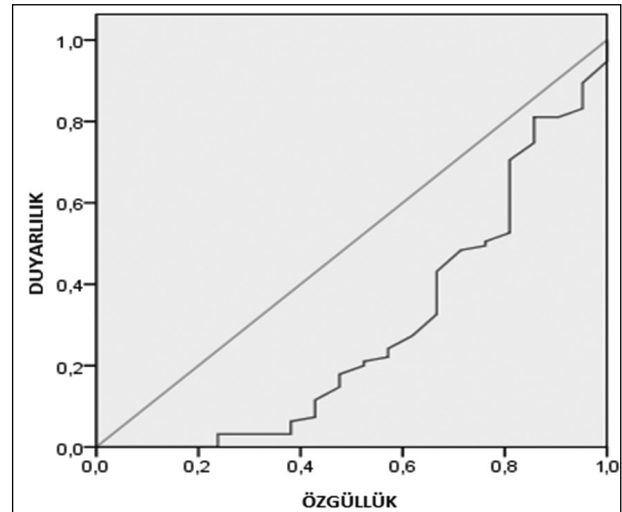
Tablo 1. Mide kanseri tanısıyla ameliyat edilen hastaların özellikleri

	Grup 1	Grup 2	Bütün hastalar
Yaş (yıl)	67.3±15.5	60.9±13.5	62.1±14.0
	P= 0.033		
Cinsiyet (Kadın/Erkek)	8/13	32/63	40/76
	P= 0.702		
Mide segmenti	Proksimal 1/3 (n=2) Orta 1/3 (n=8) Distal 1/3 (n=11)	Proksimal 1/3 (n=13) Orta 1/3 (n=28) Dist. 1/3 (n=54)	Proksimal 1/3 (n=15) Orta 1/3 (n=36) Dist. 1/3 (n=65)
TNM evrelemesi	1A (n=2) 1B (n=1) 2 (n=1) 3A (n=3) 3B (n=3) 4 (n=11)	1A (n=13) 1B (n=11) 2 (n=11) 3A (n=15) 3B (n=9) 4 (n=36)	1A (n=15) 1B (n=12) 2 (n=12) 3A (n=18) 3B (n=12) 4 (n=47)
Patoloji	Adenokarsinom: 28 Taşlı yüzük hücre: 2 Müsinöz: 1	Adenokarsinom: 109 Taşlı yüzük hücre: 13 Müsinöz: 5	Adenokarsinom: 101 Taşlı yüzük hücre: 13 Müsinöz: 2
Hasta sayısı	21/116	95/116	116

Grup 1, postoperatif ilk 30 günde kaybedilen hastalar; Grup 2, postoperatif ilk 30 gün sonrası sağ kalan hastalar; TNM, tümör, lenf nodu, metastaz



Şekil 1. Mide kanserli hastalarda ameliyat sonrası ilk 30 günde mortaliteyi ön görebilme açısından kırmızı küre dağılım genişliğinin (RDW) karşılaştırılması.



Şekil 2. Mide kanserli hastalarda ameliyat sonrası ilk 30 günde mortaliteyi ön görebilmede kırmızı küre dağılım genişliğinin (RDW) ROC eğrisi.

hesaplandı (p:0.003, eğri altında kalan alan=0.710, CI %95: 0.573-0.846) (Şekil 2).

Yaş ve cinsiyetten etkilenen RDW değerlerinin, yaş ve cinsiyet ile birlikte ortak etkisi incelendiğinde, RDW'nin yaş, cinsiyet, metastaz varlığı, tümör evresinden bağımsız olarak mortaliteyi öngörebileceği sonucuna ulaşıldı (p:0.003).

Tartışma

RDW kısaltması ile bilinen kırmızı kan hücrelerinin boyutlarına göre dağılım genişliği, tam kan sayımında kolaylıkla bakılan parametrelerden birisidir¹⁰. Klinikte sıklıkla aneminin tanısı, tipi ve derinliğinin kavranmasında kullanılmaktadır. Son yıllardaki araştırmalar sonucunda kardiyovasküler hastalıklarda kalp yetmezliğinin

ve yetmezliğe bağlı mortalitenin bağımsız prediktif bir değeri olduğu saptanmıştır¹¹. Bizim çalışmamızda da RDW, ameliyat sonrası erken dönemde mortaliteyle seyreden mide kanserli olgularda anlamlı düzeyde yüksekti.

Mide kanseri görülme sıklığı 40 yaştan sonra artarak yedinci dekatta pik yapar¹². Literatürde MK'nin 55 ile 66,4 yaş arasında pik yaptığını gösteren yazılar bulunmaktadır^{13,14}. Çalışmamızda gözlenen MK görülme yaş ortalaması da literatürle benzer özellikteydi. Mide kanseri erkeklerde kadınlara oranla 1,5-2 kat daha fazla görülür^{13,15}. Bizim hastalarımızdaki bu oran 1,9 olarak tespit edildi.

Mide kanserlerinin histopatolojik tipleri incelendiğinde, bizim çalışmamızda da olduğu gibi adenokarsinom %90 oranlarında görülmektedir¹⁶.

RDW ile malignitelerdeki mortalite arası ilişki net olarak ortaya konamamıştır. Temelde RDW yüksekliğinden eritropoez sorumlu tutulmaktadır. Eritropoezden ise iki unsur sorumlu tutulmaktadır. Bunlardan ilki kanserin neden olduğu nutrisyonel yetersizlik ve anemidir. İkinci faktör ise kansere karşı gelişen doku yanıtının, eritropoezi doğrudan uyararak, eritrosit membran deformitesine neden olması ve eritrosit yarı ömrünü azaltarak yüksek RDW düzeylerine neden olmasıdır. Bunların dışında metastatik malignitelerde, kemik iliği metastaz varlığının da RDW'yi artırdığını bildiren görüşler vardır^{17,18}. Ayrıca RDW enflamasyondan ve ileri yaştan da etkilenmektedir¹⁹.

Spell ve arkadaşları kolon kanserinde yüksek RDW değerlerine rastladılar²⁰. Yılmaz ve arkadaşları RDW'yi pankreas kanserinde morbidite ve mortaliteyi öngörmede, kolay ulaşılabilir, ucuz ve basit bir prediktif belirteç olarak bildirdiler²¹. Riedl ve arkadaşları ise, yüksek RDW düzeylerinin yanında artmış RDW ile birlikte görülen klinik durumlardan biri olan aneminin kanser sağ kalımında kötü prognostik faktör olduğu sonucuna vardılar⁸. Patel ve arkadaşları her %1'lik RDW artışına karşılık, mortalitede %14 artış bildirdiler, ancak bu artışın ileri yaş ve hemoglobin konsantrasyonuna bağlı olduğunun altını çizdiler²².

Sonuç

Ameliyat öncesi RDW düzeylerindeki artış mide kanseri olan hastaların ameliyat sonrası erken dönem mortalitelerini öngörebiliyor gibi görülmektedir.

Kaynaklar

1. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature* 2002; 420: 860-7.
2. Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61:69-90.

3. Bertuccio P, Chatenoud L, Levi F, et al. Recent patterns in gastric cancer: a global overview. *Int J Cancer* 2009; 125: 666-73.
4. Wöhrer SS, Raderer M, Hejna M. Palliative chemotherapy for advanced gastric cancer. *Ann Oncol* 2004; 15: 1585-95.
5. Jatre JP, Meyer HJ. Total gastrectomy in the surgical treatment of primary gastric adenocarcinoma- a 30 year single institution experience. *Hepatogastroenterology* 2001; 48: 1222-6.
6. Dhar DK, Kubota H, Tachibana M, et al. Body mass index determines the success of lymph node dissection and predicts the outcome of gastric carcinoma patients. *Oncology* 2000; 59: 18-23.
7. Özgehan G, Kahraman Ş, Kaya İO, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio as a predictive factor for tumor staging in colorectal cancer. *Turk J Med Sci* 2014; 44: 365-8.
8. Riedl J, Posch J, Königsbrügge O, et al. Red cell distribution width and other red blood cell parameters in patients with cancer: association with risk of venous thromboembolism and mortality. *PLoS One* 2014; 9: 1-14.
9. Lee S, Oh SY, Kim SH, et al. Prognostic significance of neutrophil lymphocyte ratio and platelet lymphocyte ratio in advanced gastric cancer patients treated with Folfox Chemotherapy. *BMC Cancer* 2013; 13: 350-60.
10. England JM, Down MC. Red-cell-volume distribution curves and the measurement of anisocytosis. *Lancet* 1974; 1: 701-3.
11. Felker GM, Allen LA, Pocock SJ, et al. CHARM Investigators. Red cell distribution width as a novel prognostic marker in heart failure: data from the CHARM Program and the Duke Databank. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 40-7.
12. Göçmen E, Kocaoğlu H. Mide kanseri epidemiyolojisi. *T Klin J Surg* 2000; 5: 161-2.
13. Tuncer İ, Uygan İ, Kösem M, ve ark. Van ve çevresinde görülen üst gastrointestinal sistem kanserlerinin demografik ve histopatolojik özellikleri. *Van Tıp Dergisi*, 2001; 8: 10-3.
14. Ayar Y, Şahbaz N.A. Bolatkıran Y, et al. Bayburt ilinde yapılan üst gastrointestinal endoskopi sonuçları. *Haseki Tıp Bülteni* 2013; 51: 116-9.
15. Davis GR. Neoplasms of stomach. In: Sleisenger M, Fordtran JS, eds. *Gastrointestinal disease*, 5th ed. Philadelphia: WB Saunders 1993: 763-89.
16. Parkin DM. Epidemiology of cancer: Global patterns and trends. *Toxicol Lett* 1998; 102-103: 227-34.
17. Cox D. R. Regression models and life tables. *J R Stat Soc B*. 1972; 34: 187-220.
18. Seitanides B, Giakoumakis G, Tsakona C. Increased red cell volume distribution width in patients with bone marrow metastases. *J Clin Pathol* 1988; 41: 1246.
19. Patel KV, Ferrucci L, Ershler WB, et al. Red blood cell distribution width and the risk of death in middle-aged and older adults. *Arch Intern Med* 2009; 169: 515-23.
20. Spell DW, Jones DV Jr, Harper WF, et al. The value of a complete blood count in predicting cancer of the colon. *Cancer Detect Prev* 2004; 28: 37-42.
21. Yılmaz A, Malya F, Ozturk G, et al. Effect of pre-operative red blood cell distribution on cancer stage and morbidity rate in patients with pancreatic cancer. *Int J Clin Exp Med* 2014; 7: 3072-5.
22. Patel KV, Semba RD, Ferrucci L, et al. Red cell distribution width and mortality in older adults: a meta-analysis. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2010; 65: 258-65.