

Kolorektal Kanserlerde Perioperatif Kan Transfüzyonunun Nüks ve Sağkalım Üzerine Etkisi

INFLUENCE OF BLOOD TRANSFUSIONS ON RECURRENCE AND SURVIVAL IN COLORECTAL CANCER

Nuri Aydın KAMA*, Cenap DENER*, Uğur GÖZALAN*, Alparslan YAZGAN*

* Dr.,Ankara Numune Hastanesi 4. Cerrahi Kliniği, ANKARA

Özet

Kolorektal kanserli hastalarda perioperatif kan transfüzyonunun kötü prognozu ile ilişkisi tartışılmaktadır.

1989-1995 yılları arasında potansiyel kuratif ameliyatlar yapılan ve tanınım periyodik olarak izlenen 45 hasta prospektif olarak incelenmiş, diğer prognostik parametreler de göz önüne alınarak perioperatif kan transfüzyonu ile nüks ve sağkalım arasındaki ilişki araştırılmıştır.

Hemoglobini 11 gram/din altında olan 15 hastaya (%40) perioperatif kan transfüzyonu uygulanmıştır. 5 hastaya 1-3 ünite arası, 10 hastaya ise 4 ve üzeri ünite kan transfüzyonu yapılmıştır. Transfüzyon yapılan ve yapılmayan gruplar arasında yaş, cins, tümör yeri, evre gibi prognostik değişkenler bakımından anlamlı fark yoktur.

Ortalama 40 aylık takip sırasında kan transfüzyonu yapılan 15 hastanın (sırasında (% 33) nüks gelişirken, transfüzyon yapılmayan 27 hastanın 9'unda (% 33) nüks gelişmiştir (p = 1). Transfüzyon yapılan ve yapılmayan gruplar arasında sağkalım bakımından anlamlı fark bulunmamıştır (p = 0.23). Multivariyete analiz yapıldığında; Dukes evresi, cins ve tümör fiksasyonu, prognostik anlamı olan bağımsız değişkenler olarak bulunmuştur. Perioperatif kan transfüzyonunun nüks ve sağkalım üzerine etkisi olmadığı anlaşılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Kolorektal kanser, Transfüzyon, Nüks, Sağkalım

T Klin Oastroenterohepatoloji 1998, 9:33-40

Son yıllarda yapılan deneysel ve klinik çalışmalar, kan transfüzyonunun immün cevabı değiştirebileceğini ya da zayıflatabileceğini göstermektedir. Deney hayvanlarında ve insanlarda trans-

Yazışma Adresi: Dr.Nuri Aydın KAMA
Uzmanlar Tıp Grubu
Baheelievler. 6.Cadde, No:29/2
ANKARA

Summary

Possible adverse effects of blood transfusions to the patients with colorectal cancer on the prognosis are controversial. We analyzed prospectively the patterns of recurrence and survival in 45 patients who underwent potential curative operations for colorectal cancer between 1989 and 1995.

Of 45 patients studied, 15 (40 %) received a blood transfusion because of lower haemoglobin levels (below 11 gr/dl) during the perioperative period. 5 patients received 1-3 units and 10 patients more than 3 units. The transfused and non-transfused groups were comparable according to prognostic parameters like age, sex, stage and site of the tumor.

Patients were followed up during a period varying between 6 and 51 months. Recurrence of disease was observed in 6 of 15 (33 %) transfused patients and 9 of 27 (33 %) non-transfused patients (p=1). There was no association between the number of blood units and recurrence or survival, we found no significant difference in prognosis between the transfused group and non-transfused group (p=0.23). Dukes stage, sex and tumor fixity were independent prognostic factors in multivariate analysis.

In conclusion, we were unable to demonstrate any significant independent effect of blood transfusions on tumor recurrence and survival.

Key Words: Colorectal cancer. Blood Transfusions. Survival, Recurrence

T Klin J Gastroenterohepatol 1998, 9:33-40

plantasyondan önce kan transfüzyonu yapılmasının daha düşük rejeksiyon oranlarına ve daha uzun transplant sağkalımına neden olduğu gözlenmiştir (1-3). Hayvan deneylerinde de kan transfüzyonunu takiben tümör büyümesinde artış izlenmiştir (4,5). Bu çalışmaları temel alarak, kanserli hastalarda cerrahi tedavi sırasında kan transfüzyonu yapılmasının nüksü arttırabileceği ve sağkalımı azaltabileceği konusunda şüpheler doğmuştur. Perioperatif kan

transfüzyonu yapılan kolorektal kanserli hastalarda, yüksek tümör nüks oranları ve azalmış sağkalım oranları bildiren ilk retrospektif çalışmalardan sonra (6-9) bu konuyu araştıran birçok yayın yapılmıştır. Çalışmaların bir kısmında kan transfüzyonunun nüks ve sağkalım üzerine olan olumsuz etkileri vurgulanırken (10-16), bir kısmında ise böyle bir ilişki kurulamamıştır (17-22). Bütün bu çalışmalara rağmen bu konudaki tartışmalar devam etmektedir.

Çalışmamızın amacı; küratif rezeksiyon yaptığımız kolorektal kanserli hastalarımızda perioperatif kan transfüzyonunun nüks ve sağkalım üzerine olan etkilerini prospektif olarak incelemektir. Kolorektal kanserli hastalarda sağkalım oranlarının, tümör evresi, tümör yeri gibi değişkenlerden etkilenebileceği bilinmektedir. Dolayısıyla, bu tip prognostik parametrelere göre istatistiksel düzeltmeler yapılarak, transfüzyonun sağkalım üzerine olan bağımsız etkisi araştırılmıştır.

Materyel ve Metod

1989-1995 yılları arasındaki 7 yıllık sürede, Ankara Numune Hastanesi 4.Cerrahi Kliniğinde kolorektal kanser tanısıyla 95 hasta ameliyat edilmiştir. Bu hastalardan aşağıda belirtilen çalışmadan çıkarılma kriterlerine sahip 50 tanesi çalışma dışı tutulmuş, böylece uygun şartlara sahip potansiyel küratif ameliyatlara yapılan ve tamamı periyodik olarak izlenen 45 hasta prospektif olarak incelenmiştir.

Tanımlamalar

Perioperatif kan transfüzyonu: Ameliyattan önceki bir hafta içinde, ameliyat sırasında ve ameliyattan sonraki bir hafta içinde hastalara yapılan kan transfüzyonlarıdır.

Potansiyel küratif rezeksiyonlar: Ameliyatta makroskobik ve mikroskobik olarak tümörün tamamen çıkarıldığı rezeksiyonlardır. Komşu organlara invaze tümörlerde, eğer invazyon bulunan organ cerrahi sınırlar tümör negatif olacak şekilde spesimen ile birlikte çıkarılmışsa bu ameliyat potansiyel küratif olarak kabul edilmiştir.

Sağ ve sol kolon: Splenik fleksura'nın proksimali; sağ kolon, splenik fleksura ve distalindeki kolon kısımları ise sol kolon olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmadan çıkarılma kriterleri: Aşağıdaki özelliklere sahip hastalar çalışma dışında tutulmuştur.

1. Palyatif ameliyatların yapıldığı, ameliyat sonrasında makroskobik ya da mikroskobik olarak rezidü tümör kalan hastalar.
2. Ameliyattan sonraki 30 gün içinde ölen hastalar.
3. Takip sırasında izi kaybedilen hastalar.
4. Takip sırasında kanser dışı nedenlerle ölen hastalar.
5. Histolojik olarak kolorektal adenokarsinom dışındaki hastalar (karsinoid tümör, anal kanal yassı hücreli karsinomu gibi).

Transfüzyonlar, hemoglobin seviyesi 10 gram/dl'nin altındaki hastalara uygulanmış, bu şekilde transfüzyon yapılan ve yapılmayan iki hasta grubu elde edilmiştir. Transfüzyon amacıyla tam kan kullanılmış, verilen kan ünite sayıları da ayrıca kaydedilmiştir.

Tüm hastalar; yaş, cins, Dukes evresi, tümör diferansiyasyon derecesi (grade), tümör yeri, tümör fiksasyonu, tümöre bağlı bağırsak tıkanması, müsinöz tümör karakteri, karsinoembriyonik antijen (CEA) düzeyi, kan albumin düzeyi, komplikasyonlar, adjuvant kemoterapi verilmesi bakımından ayrıca incelenmişlerdir.

Hastalar servise yattığı zaman özel bir kolorektal kanser formu doldurulmuş, klinik, laboratuvar ve patolojik bulgular, ameliyat ile ilgili ayrıntılar buraya kaydedilmiştir. Hastalar ameliyattan sonraki ilk yıl, 3 aylık aralıklarla, daha sonra 6 ayda bir hastaneye çağrılarak; anamnez ve fizik muayene yanısıra, rutin kan biyokimyası, hemogram, CEA ölçümleri, akciğer grafisi, ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi (BT) ve kolonoskopi ile takip edilmiş, takip verileri, takip sırasındaki nüksler ve kansere bağlı ölümler formlara kaydedilmiştir. Tüm spesimenler hastanemiz patoloji bölümüne değerlendirilmiştir.

İstatistik: Grupların birbiri ile karşılaştırılmasında chi-square test kullanılmıştır. Sağkalım analizlerinde, SPSS for Windows istatistik programında Kaplan-Meier yöntemi kullanılmıştır. Bu yöntemde, sağkalım eğrilerinin birbiri ile karşılaştırılmasında Logrank test kullanılarak univariate analiz yapılmıştır. Sağkalımı bağımsız olarak etkileyen faktörleri tespit amacı ile Cox regresyon analizi (multivariate analiz) yapılmıştır. Bu analize kan transfüzyonu yanısıra prognostik önemi olduğu bilinen parametreler de dahil edilmiştir. İs-

tatistiksel anlam seviyesi olarak $p < 0.05$ kabul edilmiştir.

Bulgular

Potansiyel küratif rezeksiyonlardan sonra prospektif olarak izlediğimiz 45 hastanın 25'i (%56) erkek, 20'si (%44) kadın olup, en genç hasta 24, en yaşlı hasta 83 yaşında idi. Ortalama yaş 54.3 idi.

45 hastanın 18'ine (%40) perioperatif kan transfüzyonu uygulanmıştır. Hastaların 15'ine ameliyattan önce düşük hemoglobin seviyeleri nedeniyle (10 gram/dl'nin altı), 3'üne ise ameliyat sırasında kan kaybına bağlı olarak transfüzyon gerekmiştir. Ameliyat sonrası dönemde hiçbir hastaya transfüzyon gerekmemiştir. 8 hastaya 1-3 ünite arası (ortalama 2.1 ünite), 10 hastaya ise 4 ve üzeri

ünite (ortalama 5 ünite) kan transfüzyonu yapılmıştır.

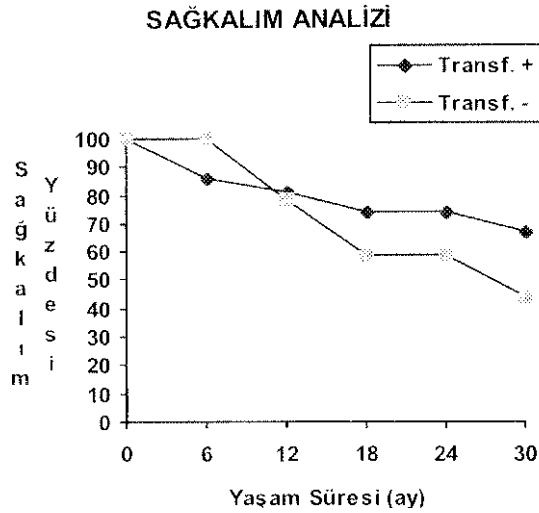
Perioperatif kan transfüzyonu yapılan ve yapılmayan hasta grupları arasında; yaş, cins, tümör yeri, Dukes evresi, tümör diferansiyasyonu, CEA düzeyi, albumin düzeyi, tümör fiksasyonu, tümör obstrüksiyonu, müsinöz tümör karakteri, komplikasyonlar, adjuvant kemoterapi verilmesi bakımından anlamlı fark yoktu (Tablo 1).

Ortalama 40 aylık takip sırasında (takip range'i: 6-81 ay) 15 hastada (%33) nüks tespit edildi. Nüksler 9 hastada lokoregional nüks şeklinde, 3 hastada karaciğerde metastatik nüks şeklinde, 3 hastada ise hem lokoregional hem de karaciğer metastazı şeklindeydi. İlk ameliyat ile nüks görülmesi arasındaki ortalama süre 15 ay idi.

Tablo 1. Transfüzyon yapılan ve yapılmayan kolorektal kanserli hastalarımızın özellikleri

Özellik	Transfüzyon yapılan hasta sayısı ve %	Transfüzyon yapılmayan hasta sayısı ve %	p değeri*
Cins: Erkek	11 (%61)	14 (%52)	p=0.54
Kadın	7 (% 39)	13 (%48)	
Yaş: 10-30 yaş	2 (% 11)	1 (% 4)	p=0.76
31 -50 yaş	4 (% 22)	8 (%29)	
51 -70 yaş	9 (% 50)	14 (% 52)	
71 ve üzeri	3 (% 17)	4 (% 15)	
Tümör yeri: Sağ kolon	11 (% 61)	9 (% 33)	p=0.09
Sol kolon	2(% 11)	10 (% 37)	
Rektum	5 (% 28)	8 (% 30)	
Dukes Evresi: A	0 (% 0)	1 (% 4)	p=0.62
B	9 (% 50)	11 (%41)	
C	9 (% 50)	15 (% 56)	
Diferansiyasyon: İyi-Orta	18 (% 100)	24 (% 89)	p=0.14
Az	0 (% 0)	3(% 11)	
Müsinöz	2 (% 11)	3 (% 11)	p=1
Karakter: Yok	16 (% 89)	24 (% 89)	
Tümör Fiksasyonu: Var	1 (% 6)	4(% 15)	p=0.33
Yok	17(%94)	23 (% 85)	
Tümöre Bağlı	0 (% 0)	5 (% 19)	p=0.07
Bağırsak Tıkanması: Yok	18 (% 100)	22 (% 81)	
CEA düzeyi: Normal	7 (% 39)	13 (%48)	p=0.51
Yüksek	2(% 11)	5 (% 19)	
Bilinmeyen	9 (% 50)	9 (% 33)	
Albumin düzeyi: 3 gr/dl altı	2(% 11)	1 (% 4)	p=0.41
3 gr/dl üzeri	16 (% 89)	26 (% 96)	
Komplikasyon: Var	5 (% 28)	6 (% 22)	p= 0.67
Yok	13 (% 72)	21 (% 78)	
Kemoterapi: Var	10 (% 56)	17(%63)	0.61
Yok	8 (% 44)	10(%37)	
Nüks: Var	6 (% 33)	9 (% 33)	p= 1
Yok	12 (% 67)	18 (% 67)	

*: Chi-Square test



Şekil 1. Transfüzyon yapılan ve yapılmayan grupların sağkalım eğrilerinin karşılaştırılması

Nükslerin %53'ü ilk bir yıl içinde görülmüştür. Nüks görülen hastaların 3'üne potansiyel küratif, 7'sine palyatif amaçla ameliyatlar yapılmıştır. Ameliyat yapılmayan 5 hastaya ise kemoterapi uygulanmıştır. Nüks görülen hastaların 11 tanesi (%73) ortalama 3.6 ayda ölmüştür. Potansiyel küratif ameliyatlar yapılan 3 hasta ise 14, 33 ve 35 aylık takiple hastaliksız yaşamaktadır. Nüks görülen 15 hastanın 6'sında (%40) perioperatif kan transfüzyonu mevcut olup, nüks ile kan transfüzyonu arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır (Tablo 1).

Takibimiz sırasında 11 hastada (%24) ölüm gözlemlendi. Tüm ölümler tümör nüksüne bağlı olarak gelişti. Kan transfüzyonu yapılan 18 hastanın 3'ünün (%17), kan transfüzyonu yapılmayan 27

hastanın ise 8'inin (%30) öldüğü görüldü. Transfüzyon yapılan ve yapılmayan gruplar arasında sağkalım bakımından anlamlı fark bulunmadığı saptandı (Tablo 2). Grupların sağkalım eğrileri incelendiğinde, transfüzyon yapılan hasta grubunun, yapılmayanlara göre daha iyi sağkalım eğrileri olduğu, ancak aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görülmektedir (Şekil 1).

Dukes evresine göre, perioperatif kan transfüzyonu ile sağkalım arasındaki ilişki Tablo 3'de gösterilmiştir. Dukes-A evresinde sadece bir hasta olduğu için, bu evre değerlendirme dışı bırakılmıştır. Dukes-B evresindeki 20 hastanın 9'una transfüzyon yapılmış, 11'ine yapılmamıştır. 40 aylık takipte Dukes-B evresindeki transfüzyon yapılan 9 hastanın hepsi halen yaşamaktadır, ancak bu evrede transfüzyon yapılmayan 11 hastanın 4'ü nüks gelişmesi sonucu ölmüştür. Dukes-B evresinde transfüzyon yapılan hastalar, yapılmayan hastalara göre anlamlı olarak daha iyi sağkalım oranlarına sahiptir (logrank test, $p=0.02$). Dukes-C evresinde ise perioperatif kan transfüzyonu yapılan hastaların sağkalım oranları, yapılmayan gruba göre daha düşüktür ancak gruplar arasında istatistiksel bir fark bulunamamıştır (logrank test, $p=0.81$).

Tümör yerine göre perioperatif kan transfüzyonu ile sağkalım arasındaki ilişki Tablo 4'de gösterilmiştir. Buna göre; sağ kolon, sol kolon ve rektum yerleşimli tümörlerde, transfüzyon yapılan ve yapılmayan gruplar arasında sağkalım bakımından anlamlı fark olmadığı tespit edilmiştir.

Transfüzyonda kullanılan kan ünite sayısının nüks ve sağkalıma etkisi de incelenmiştir (Tablo 5).

Tablo 2. Perioperatif kan transfüzyonu ile sağkalım ilişkisi

İkişta Grubu	Hasta Sayısı	Mortalite Sayısı	Sağkalım Yüzdesi	Logrank test p değeri
Transfüzyon yapılanlar	18	3	% 83	p=0.23
Transfüzyon yapılmayanlar	27	8	% 70	

Tablo 3. Dukes evresine göre perioperatif kan transfüzyonu ile sağkalım arasındaki ilişki

Dukes Stage	Transfüzyon durumu	Hasta Sayısı	Mortalite Sayısı	Sağkalım Yüzdesi	Logrank test p değeri
B	Var	9	0	% 100	p=0.03
	Yok	11	4	% 64	
C	Var	9	3	% 67	p=0.95
	Yok	15	4	%73	

Tablo 4. Tümör yerine göre, perioperatif kan transfüzyonu ile sağkalım arasındaki ilişki

Tümör Yeri	Transfüzyon Durumu	Hasta Sayısı	Mortalité	Sağkalım Yüzdesi	Logrank test p değeri
Sağ Kolon	Var	11	1	%91	P=1
Sol Kolon	Yok	9	1	% 89	
Rektum	Var	2	1	% 50	p=0.9
	Yok	10	4	% 60	
	Var	5	1	% 80	p=0.3
	Yok	8	3	% 63	

Tablo 5. Perioperatif kan transfüzyonu yapılan hastalarda verilen kan ünite sayısı ile nüks ve mortalité ilişkisi

		1-3 Ünite Transfüzyon Yapılan Hasta Sayısı	4 ve Üzeri Ünite Transfüzyon Yapılan Hasta Sayısı	Chi-square test p değeri
Nüks:	Var	2	4	p=0.50
	Yok	6	6	
Mortalité:	Var	1	2	p=0.67
	Yok	7	8	

Buna göre; hastalara 1-3 ünite transfüzyon yapılması ile, 4 ve üzeri ünite transfüzyon yapılması arasında nüks bakımından bir fark olmadığı görülmüştür. Sağkalım ilişkisi araştırıldığında, 1-3 ünite transfüzyon yapılanlarda sağkalım oranı %80 iken, 4 ve üzeri ünite transfüzyon yapılanlarda %68 bulunmuştur. Kan ünite sayısı arttıkça, sağkalım azalmaya meyillidir ancak aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0.60).

Sağkalımı bağımsız olarak etkileyen prognostik değişkenleri tespit etmek amacıyla Cox regresyon analizi yapıldı. Bu analize kan transfüzyonu yanısıra, prognostik önemi olduğu bilinen; yaş, cins, tümör yeri, Dukes evresi, tümör diferansiyasyonu, müsinöz tümör karakteri, tümör obstrüksiyonu, tümör fiksasyonu, albumin ve CEA düzeyini de ekledik. Cox regresyon analizi sonucunda; kan transfüzyonunun prognozu etkileyen bağımsız bir değişken olmadığı, regresyon eşitliğine girerek prognozu etkileyen bağımsız değişkenlerin; Dukes evresi, cins ve tümör fiksasyonu olduğu görüldü (Tablo 6). Tümör fiksasyonu bulunan, ileri evredeki erkek hastalarda prognoz daha kötü olduğu tespit edildi.

Tartışma

1973'de Opelz ve arkadaşlarının, böbrek transplant sağkalım oranlarının transfüzyon yapılan hastalarda anlamlı olarak yüksek olduğunu bildiren

Tablo 6. Kolorektal kanserli hastalarımızda cox regresyon analizi sonuçları

Regresyon Eşitliğine Giren Bağımsız Değişkenler:	p değeri
- Dukes evresi	0.0283
- Tümör Fiksasyonu	0.0460
- Cins	0.0570
Regresyon Eşitliğine Girmeyen Bağımlı Değişkenler:	
- Albumin Düzeyi	0.7698
- CEA Düzeyi	0.9263
- Diferansiyasyon	0.8992
- Kan Transfüzyonu	0.3441
- Müsinöz Karakter	0.2855
- Tümör Obstrüksiyonu	0.4724
- Yaş Grubu	0.2194
- Tümör Yeri	0.4755

makalesinden sonra (1) bu konuyu destekleyen içlerinde prospektif randomize çalışmaların da olduğu 400'den fazla yayın yapılmıştır. Kalp transplantasyonları ile ilgili olarak aynı konu araştırılmış, renal transplantasyonların aksine bunlarda transplantasyonun greft sağkalımına etkisi gösterilememiştir (23).

Kan transfüzyonlarının hücrel ve humoral immün fonksiyonlar üzerine etkisini araştıran birçok çalışma yapılmıştır. Transfüzyonun lenfosit aktivitesini geciktirdiği gösterilmiştir (24).

Transfüzyon, supressör fonksiyonlu T-lenfositlen sayı ve aktivitelemleri anlamlı olarak arttırmaktadır (25). Transfüze edilen kan miktarı arttıkça lenfosit supresyonunun da arttığı gösterilmiştir (23). Deneysel çalışmalar, transfüzyonun bazı makrofaj fonksiyonlarını zayıflatabileceğini göstermektedir (26). Multitransfüzyonların yapıldığı hastalarda, natural killer hücre sayısı değişmemekte ancak aktiviteleri deprese olmaktadır. Transfüzyondan sonra çeşitli antikorlar ortaya çıkabilmektedir. Bunlardan anti-idiotipik antikorların, T-hücre fonksiyonlarını supresse ettiği bilinmektedir. Ayrıca transfüzyon sonrası mononükleer hücrelerden prostaglandin E₂ salınımı olmaktadır (27). E serisi prostaglandinler, supressör T-hücrelerinin aktivasyonu ve interleukin-2 yapımının inhibisyonu yoluyla potent bir immünsupresif etkiye sahiptir (28). Deneysel çalışmaların açıkça gösterdiği gibi, transfüzyon; immün hücrelerin bazı aktivitelerini geciktirir ve inhibitör humoral yolları aktive edebilir, ancak insanda transfüzyon sonrası immün parametrelerdeki değişiklikler her zaman aynı değildir. Kan transfüzyonu yanısıra anestezi ajanları ve yapılan ameliyatın genişliği de immün fonksiyonları baskılayabilir. Bu değişiklikler geçici olup genellikle postoperatif 2-4 hafta içinde immün cevaplar normale döner (11,17).

Klinik ve deneysel gözlemler de host immünitesi ile tümör büyümesi arasında ilişki olduğunu göstermektedir. İmmüno-supresif ilaç alan hastalarda ya da primer immün yetmezliklerde malignite görülme oranları anlamlı olarak yüksektir (29).

Yukarıda bahsedilen klinik ve deneysel çalışmaları temel alarak kan transfüzyonunun kanserli hastalarda immün fonksiyonları değiştirerek tümör büyümesi ve yayılmasını arttırdığı ilen sürülmüştür. İlk kez 1982'de Burrovs ve arkadaşları, 122 kolorektal kanserli hastayı kapsayan retrospektif bir çalışmada; transfüzyon yapılan hasta grubunda hastalısız sağkalım oranlarında anlamlı azalma bildirmiştir (6). Bu makalenin ardından kolorektal kanserlerde perioperatif kan transfüzyonunun nüks ve sağkalıma etkisini inceleyen birçok retrospektif, az sayıda da prospektif çalışma yapılmıştır. Francis, çeşitli kanser tipleri ile perioperatif kan transfüzyonunun ilişkisini araştıran 71 makaleyi incelemiştir (23). Bu makalelerin 31 tanesi kolorektal kanserlerin, geri kalanı ise meme, akciğer, böbrek, prostat, mide, serviks, larinks kanserleri, kemik ve

yumuşak doku sarkomlarının kan transfüzyonu ile ilişkisini araştırmakta idi. Bu çalışmaların 32'sinde (%45) transfüzyon ile kötü prognoz arasında anlamlı ilişki bildirilirken, 38'inde (%54) anlamlı ilişki bulunamamıştır. Bir çalışmada ise kan transfüzyonunun prognozu anlamlı olarak arttırdığı bildirilmiştir. Benzer şekilde Chung ve arkadaşları, kolorektal kanser ile kan transfüzyonunun ilişkisini inceleyen 20 makaleyi gözden geçirmişlerdir. 11 makalede transfüzyon prognoz üzerine olan kötü etkisi bildirilirken, 9 makalede anlamlı bir ilişki saptanamamıştır. Yapılan meta analizde, transfüzyon grubunda prognoz anlamlı olarak kötüleştiği görülmüştür. Ancak verilerin çoğunun retrospektif tabiiatta olması nedeniyle, kötü prognozdan transfüzyonun sorumlu tutulamayacağını bildirmişlerdir (30). Parrott ve arkadaşları, perioperatif kan transfüzyonu yapılan hastalarda 5 yılda nüks ihtimalinin %20, kanserden ölüm ihtimalinin %16 daha fazla olduğunu bildirmişlerdir (12).

Marsh ve arkadaşları, yaptıkları retrospektif bir çalışmada plazma transfüzyonu yapılan hastalarda nüks ihtimalinin eritrosit süspansiyonu verilenlere göre yaklaşık iki kat fazla olduğunu bildirmiş, transfüzyonlarda lökosit. komponentinden ziyade plazma proteinlerinin daha önemli mediyatörler olduğunu ve asıl zararlı etkinin bunlardan kaynaklanabileceğini vurgulamışlardır (31).

Busch ve arkadaşları, allogenic kan transfüzyonu ile otolog kan transfüzyonunun prognoz ile ilişkisini prospektif randomize bir çalışma ile araştırmış, aralarında sağkalım ve nüks bakımından anlamlı bir fark bulamamışlardır. Her iki tip transfüzyonun da nüks ve hastalısız sağkalımı anlamlı olarak olumsuz etkilemesi nedeniyle bu durumun transfüzyondan çok transfüzyon gerektiren durumlar ile ilgili olduğunu vurgulamışlardır (32).

Literatürde yayınlanmış çalışmaların çok büyük bir kısmı retrospektif olup prospektif çalışmaların sayısı azdır. Yayınlanmış birçok çalışma metod açısından çeşitli eksiklikler içerdiği için sonuçları da tartışmalıdır. Bizim çalışmamız da dahil olmak üzere hiçbir çalışma randomize değildir. Hastalar düşük hemoglobin seviyeleri ya da ameliyat sırasındaki kan kayıpları nedeniyle transfüzyon yapılan ve yapılmayan gruplara ayrılmaktadır. Randomize olmayan çalışmalarda, hasta popülasyonları arasındaki farklılıklar, yanlış değerlendirmelere neden olabilir. Ancak elik güçlükler

nedeniyle belki de bu konuda randomize çalışma yapmak imkansızdır (12,32). Randomizasyon durumunda, bazı hastalara transfüzyon ihtiyacı olmadığı halde potansiyel olarak zararlı olabilecek transfüzyonlar yapmak gerekecek, bazı hastalara ise transfüzyon ihtiyacı olduğu halde kan verilmemesi zararlı olacaktır.

Kan transfüzyonu dışında nüks ve sağkalım üzerinde etkili olabilecek tümör ve cerrahiye ait çok sayıda faktör mevcuttur. Çalışmaların çoğunda transfüzyon yapılan ve yapılmayan gruplar arasında prognostik olduğu bilinen bu faktörler eşit olarak dağılmamaktadır (8,11-14,18,19,21). Transfüzyon yapılan gruplardaki tümörler genellikle daha ileri evrede daha büyük, tümör fiksasyonunun daha fazla olduğu, yerleşimleri nedeniyle daha güç çıkarılabildi tümörlerdir. Kullanılan teknik ve cerrahi deneyimin de kan kaybına etkisi vardır. Dolayısıyla kötü prognozun asıl nedeni bu faktörler olabilir (15,32). Eğer çalışmada multivariate analiz uygulanarak bu tip prognostik değişkenlere göre gerekli düzeltmeler yapılacak olursa birçok çalışmada transfüzyon ile sağkalım arasındaki istatistiksel anlam kaybolmaktadır (8,20,22). Bizim çalışmamız bu açıdan incelendiğinde, transfüzyon yapılan ve yapılmayan gruplar arasında prognostik olduğu bilinen klinik ve patolojik değişkenler bakımından anlamlı bir fark bulunmamaktadır (Tablo 1). Ayrıca kan transfüzyonu, prognostik olabilecek bu faktörlerle birlikte cox regresyon analizine sokularak gerekli düzeltmeler yapılmış, sağkalımı bağımsız olarak etkileyen prognostik değişkenlerin; Dukes evresi, tümör fiksasyonu ve cinsi olduğu, kan transfüzyonunun regresyon eşitliğine girecek anlam seviyesine sahip olmadığı gösterilmiştir (Tablo 6).

Multivariate analiz uygulanan prospektif (14-16) ve retrospektif (10,11,13) bazı çalışmalarda kan transfüzyonunun prognozu olumsuz yönde etkileyen bağımsız bir değişken olduğu gösterilmiştir. Bu sonuçlardan transfüzyonun yanısıra bu güne kadar yeterince araştırılmayan diğer immunosupresif faktörlerin de (ilaçlar, anestezi, hipotansiyon gibi) sorumlu olabileceği bildirilmiştir (33).

Kolorektal kanserlerde prognostik faktörleri inceleyen tüm çalışmalarda en önemli prognostik faktörün tümör evresi olduğu bildirilmiştir. Serimizde de tümör evresi ilerledikçe sağkalım anlamlı olarak azalmaktadır (Kaplan-Meier analizi ile

4 yıllık sağkalım **Dukes-A'** da % 100, B'de %69, C'de %49 olarak tahmin edilmiştir). Tümör evresine göre transfüzyon ile sağkalım ilişkisine bakıldığında Dukes-B evresinde transfüzyon yapılan grupta sağkalım anlamlı olarak daha iyi olduğu görülmektedir. Ancak Cox regresyon analizi yapıldığında bu anlamlılığın kalmadığı, sağkalımı etkileyen en önemli faktörün tümör evresi olduğu, transfüzyonun sağkalıma etkisi olmadığı görülmüştür. Literatürde de evreye göre sağkalım ilişkisi araştırılmıştır. Ota ve arkadaşları, tüm evrelerde 10 yıllık sağkalımı transfüzyon yapılan grupta daha yüksek bulmuştur ancak bu fark anlamlılık düzeyinde değildir (17). Liewald ve arkadaşları, Dukes A ve B evresinde transfüzyonun sağkalımı azalttığını, Dukes-C evresinde ise transfüzyon ile sağkalım arasında anlamlı bir ilişki olmadığını bulmuşlardır (13).

Kolorektal kanserlerde tümör yeri, prognozu etkileyen bir faktördür. Sağ kolondan rektuma doğru gidildikçe prognozun anlamlı olarak kötüleştiği bildirilmiştir (34). Serimizde de sağ kolon tümörlerinin sağkalım süreleri literatüre uygun olarak sol kolon ve rektuma göre anlamlı olarak daha iyi bulunmuştur (Sağkalım yüzdeleri; sağ kolon tümörlerinde %90, sol kolon tümörlerinde %58, rektum tümörlerinde %69'dur. $p=0.04$). Literatürde tümör yerlerine göre transfüzyon durumları incelenmiş ve tümör hangi yerleşimde olursa olsun transfüzyon yapılmasının sağkalımı etkilemediği gösterilmiştir (17,32). Yani tümör yeri sağkalımı etkilemektedir ancak bu tümör yerleri tek tek ele alınıp, her yerleşim yeri için transfüzyonun etkisine bakıldığında, transfüzyon yapılmasının sağkalımı etkilemediği görülmektedir. Serimizde de tümör yerine göre perioperatif kan transfüzyonu ile sağkalım ilişkisine bakıldığında anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir. Transfüzyon yapılsın ya da yapılmayın sağ kolon tümörleri, sol kolon ve rektum tümörlerine göre daha iyi prognoza sahiptir (Tablo 4).

Serimizde transfüzyon yapılan kan ünite sayısı arttıkça nükste artma, sağkalımda azalma eğilimi mevcuttur, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Benzer şekilde transfüze edilen kan ünite sayısı ile nüks (10,13,18) ve sağkalım (17,19) arasında anlamlı ilişki bulunmayan yayınlar mevcuttur.

Sunduğumuz çalışmanın sonuçları, kolorektal kanserlerde perioperatif kan transfüzyonunun nüks

sü artırıcı ve sağkalımı azaltıcı etkisinin bulunmadığını göstermiştir. Perioperatif kan transfüzyonu yapılan grupta nüks ve sağkalım açısından daha olumlu sonuçlar alınmış olsa bile bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Vaka sayımız sınırlıdır. Bu konuda daha fazla sayıda prospektif çalışmalar yapılarak daha kesin sonuçlar alınmaya kadar klinik ihtiyaç varsa kanserli hastalara kan transfüzyonu yapmaktan çekinmemek ancak lüzumsuz transfüzyonlardan da kaçınmak gerektiğine inanıyoruz.

KAYNAKLAR

- Opelz G, Sengar DPS, Mickey MR, Terasaki PI. Effect of blood transfusions on subsequent kidney transplants. *Transplant Proc* 1973; 5:253-8.
- Opelz G, Terasaki PI. Improvement of kidney-graft survival with increased numbers of blood transfusion. *N Engl J Med* 1978;299:799-803.
- Van der Linden CJ, Buurman WA, Vegt PA. Effect of blood transfusions on canine renal allograft survival. *Transplantation* 1982; 33:400-2.
- Francis DMA, Judson RT. Blood transfusion and tumor growth: evidence from laboratory animals. *Lancet* 1981; 2:871.
- Francis DMA, Purcell L. Enhancement of tumour growth in natural killer cell-deficient mice by allogeneic transfusion. *Am J Surg* 1991; 161:411-2.
- Burrows L, Tartter P. Effect of blood transfusions on colonic malignancy recurrence rate. *Lancet* 1982; 662.
- Agarwal M, Blumberg N. Colon cancer patients transfused perioperatively have an increased incidence of recurrence. *Transfusion* 1983; 23:421.
- Nathanson SD, Tilley BC, Schultz L, Smith RF. Perioperative allogeneic blood transfusions. *Arch Surg* 1985; 120:734-8.
- Frankish PD, Mc Nee RK, Alley PG, Woodfield DG. Relation between cancer of the colon and blood transfusion. *Br Med J* 1985; 290:1827.
- Blumberg N, Agarwal M, Chuang C. Relation between recurrence of cancer of the colon and blood transfusion. *Br Med J* 1985; 290:1037-39.
- Foster RS, Costanza MC, Foster JC, Wanner MC, Foster CB. Adverse relationship between blood transfusions and survival after colectomy for colon cancer. *Cancer* 1985; 55:1195-1201.
- Parrott NR, Lennard TWJ, Taylor RMR, Proud G, Shenton B. K, Johnston IDA. Effect of perioperative blood transfusion on recurrence of colorectal cancer. *Br J Surg* 1986; 73(12):970-3.
- Liewald F, Wirsching RP, Zülke C, Dömmel N, Mempel W. Influence of blood transfusions on tumor recurrence and survival rate in colorectal carcinoma. *Eur J Cancer* 1990; 26(3):327-35.
- Tartter PI. The association of perioperative blood transfusion with colorectal cancer recurrence. *Ann Surg* 1992; 216(6):633-8.
- Busch ORC, Hop WCJ, Marquet RL, Jeekel J. Prognostic impact of blood transfusions on disease-free survival in colorectal carcinoma. *Scand J Gastroenterol* 1993; 28 Suppl 200:21-3.
- Busch ORC, Hop WCJ, Marquet RL, Jeekel J. Blood transfusions and local tumor recurrence in colorectal cancer: Evidence of a noncausal relationship. *Ann Surg* 1994; 220(6):791-7.
- Ota D, Alvarez L, Lichtiger B, Giacco G, Guinee V. Perioperative blood transfusion in patients with colon carcinoma. *Transfusion* 1985; 25:392-4.
- Francis DMA, Judson RT. Blood transfusion and recurrence of cancer of the colon and rectum. *Br J Surg* 1987; 74(1):26-30.
- Vente JP, Wiggers Th, Weidema WF, Jeekel J, Obertop II. Perioperative blood transfusions in colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol* 1989; 15:371-4.
- Bentzen SM, Balslev I, Pedersen M, Teglbjærg PS, Ilaenbergsen S, Bone J, Jacobsen NO, Sell A, Overgaard J, Bertelsen C, Hage E, Fengler C, Kronborg O, Hansen L, Hostrup II, Norgaard-Pedersen B. Blood transfusion and prognosis in Dukes' B and C colorectal cancer. *Eur J Cancer* 1990; 26(4):457-63.
- Cheslyn-Curtis Shielding LP, Ilittinger R, Fry JS, Phillips RKS. Large bowel cancer: The effect of perioperative blood transfusion on outcome. *Ann R Coll Surg Engl* 1990; 72:53-9.
- Steup WH, Hojo K, Moriya Y, Sugihara K, Mizuno S, Hermans J, van de Velde CJH. An analysis on the effect of blood transfusion on recurrence and survival in patients undergoing extended lymphadenectomy for colorectal cancer. *Hepato-Gastroenterol* 1994; 41:253-9.
- Francis DMA. Relationship between blood transfusion and tumour behavior. *Br J Surg* 1991; 78(12):1420-28.
- Watson MA, Briggs ID, Diamandopoulos AA, Hamilton DNH, Dick HM. Endogenous cell-mediated immunity, blood transfusion and outcome of renal transplantation. *Lancet* 1979; 1323-26.
- Klatzmann D, Bensussan A, Gluckman JC et al. Blood transfusions suppress lymphocyte reactivity in uremic patients. II. Evidence for soluble suppressor factors. *Transplantation* 1983; 36:337-40.
- Waymack IP, Mc Neal N, Warden GD. Effect of blood transfusions on macrophage-lymphocyte interaction in an animal model. *Ann Surg* 1986; 204:681-5.
- Lenhard V, Gemsa D, Opelz G. Transfusion-induced release of prostaglandin E2 and its role in the activation of suppressor cells. *Transplant Proc* 1985; 17:2380-82.
- Shelby J. The role of eicosanoids in the transfusion effect. *Transplant Proc* 1988; 20:1217-18.
- Kinlen LJ, Sheil AGR, Peto J, Doll R. Collaborative United Kingdom-Australian study of cancer in patients treated with immunosuppressive drugs. *Br Med J* 1979; 279:1461-66.
- Chung M, Steinmetz OK, Gordon PH. Perioperative blood transfusion and outcome after resection for colorectal carcinoma. *Br J Surg* 1993; 80(4):427-32.
- Marsh J, Donnan PT, Hamcr-Hodges DW. Association between transfusion with plasma and the recurrence of colorectal carcinoma. *Br J Surg* 1990; 77(6):623-6.
- Busch ORC, Hop WCJ, Hoynck van Papendrecht MAW, Marquet RL, Jeekel J. Blood transfusions and prognosis in colorectal cancer. *N Engl J Med* 1993; 328(19):1372-76.
- Blumberg N, Heal JM. Effects of transfusion on immune function: Cancer recurrence and infection. *Arch Pathol Lab Med* 1994; 118:371-9.
- Wolmark N, Wieand HS, Rockette HE. The prognostic significance of tumor location and bowel obstruction in Dukes' B and C colorectal cancer. *Ann Surg* 1983; 198:752.