

Orta-Distal Yerleşimli Lokal İleri Rektum Kanserinde 10 mm'den Yakın Distal Cerrahi Sınır Nüks Riskini Artırır mı?

Does a Distal Surgical Margin Closer than 10 mm Increase the Risk of Recurrence in Locally Advanced Rectal Cancer in a Mid-Distal Location?

© Latif Volkan Tümay^{1,2}, © Osman Serhat Güner^{2,3}, © Abdullah Zorluoğlu^{1,4}

¹Acıbadem Sağlık Grubu, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

²Acıbadem Üniversitesi Meslek Sağlık Yüksek Okulu, İstanbul, Türkiye

³Acıbadem Sağlık Grubu, Genel cerrahi Anabilim Dalı, Muğla, Türkiye

⁴Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Amaç: Rektum kanseri cerrahisinde sınır tutulumu dahil nüks etki eden birçok faktör tanımlanmışsa da güvenli distal cerrahi sınır (DCS) tanımı üzerinde fikir birliğine varılamamıştır. DCS'nin 10 mm'den yakın olmasının onkolojik güvenilirliğini ve nükse etki eden faktörleri incelemeyi amaçladık.

Yöntem: Şubat 2006-Haziran 2019 arasında orta-distal rektum yerleşimli malignitelerde neoadjuvan kemoradyoterapi sonrası küratif sfinkter koruyucu rezeksiyon yapılan olgular retrospektif olarak incelendi. Radyal ve DCS pozitifliği olan, takip yapılamayan veya patolojik tam yanıt gelişen olgular çalışma dışı bırakıldı. Distal cerrahi sınır 10 mm eşik değerine göre oluşturulan gruplar arasında (DCS <10 ve DCS ≥10) hasta ve tümör biyolojik özellikleri, klinik ve patolojik evreler ile nüks gelişimi, hastalıksız sağkalım oranları karşılaştırıldı.

Bulgular: DCS <10 grubunda 11, DCS ≥10 grubunda 12 olmak üzere 23 olgu ile çalışma grubu oluşturuldu. Olguların yaklaşık %70'de (n=16) distal yerleşim mevcuttu. DCS <1cm grubunda 9 (%81,8) olguda anastomozlar el ile (Turnbull-Cutait; n=5, koloanal anastomoz; n=4) yapılırken DCS ≥1cm olan grupta 4 (%33) olguda (Turnbull-Cutait, n=2; koloanal anastomoz, n=2) el ile rekonstruksiyon yapıldı. Median 72 (6-158) ay takip süresinde lokal nüks saptanmazken 3 olguda sistemik nüks gelişti. Gruplar arasında nüks ve hastalıksız sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,217, p=0,184). Genç yaş (p=0,017), büyük tümör çapı (p=0,004), perinöral invazyon (p=0,014), ypN evresi (p=0,030), metastatik lenf nodu sayısı (p=0,024) ile nüks arasında negatif yönde anlamlı ilişki saptandı.

Sonuç: Çalışmamız 1 cm'den yakın ancak tümörsüz DCS elde edilmesinin onkolojik açıdan yeterli olabileceğini ve kalıcı kolostomiden kaçınılabileceği görüşünü destekler niteliktedir. Genç yaş, perinöral invazyon varlığı, metastatik LN sayısı ile büyük tümör çapı rekürrensle ilişkili risk faktörleri olarak öne çıkmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Distal cerrahi sınır, rektum kanseri, nüks, risk faktör

ABSTRACT

Aim: Although many factors affecting recurrence, including surgical margin involvement, have been considered in rectum cancer surgery, there is no consensus on the definition of a safe distal surgical margin (DSM). We aimed to investigate the oncological safety of a DSM closer than 10 mm and the factors affecting relapse in mid-distal located rectum tumours.

Method: Patients who underwent sphincter-preserving rectal curative resection following neoadjuvant chemoradiotherapy between February 2006 and June 2019 for mid-distal lying rectum tumours were investigated retrospectively. Patients with radial or distal surgical margin involvement, having a complete pathologic response, or being lost to follow-up were excluded from the study. Patients and tumour characteristics, clinical and pathological disease stages, and recurrence and disease-free survival rates were compared between groups created along a cut-off value of 10 mm in DSM (DSM <10 and DSM ≥10).

Results: The study group consisted of 23 patients (DSM <10, n=11; DSM ≥10, n=12). Most of the tumours were located distally (70% , n=16). Handsewn anastomosis was performed in 81.8% of patients in the DSM <10 group (Turnbull-Cutait, n=5; coloanal anastomosis, n=4) and in 33% of patients in the DSM ≥10 group (Turnbull-Cutait, n=2; coloanal anastomosis, n=2). During a median follow-up time of 72 (6-158) months, three cases of systemic recurrence developed while no local recurrence was faced. The recurrence rates and disease-free survival rates were similar (p=0.17).



Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Latif Volkan Tümay, MD
Acıbadem Healthcare Group, Department of General Surgery, Bursa, Turkey
E-posta: vtumay72@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-6206-9332
Geliş Tarihi/Received: 29.03.2020 Kabul Tarihi/Accepted: 22.04.2020

and $p=0.184$, respectively). Younger age, bulkier tumour, presence of perineural invasion, ypN stage, and number of metastatic lymph nodes were associated with recurrence ($p=0.017$, $p=0.00$, $p=0.014$, $p=0.030$, and $p=0.024$, respectively).

Conclusion: Our study supports the view that obtaining a DSM closer than 10 mm but without tumour can be sufficient in terms of oncological safety, allowing permanent colostomy to be avoided. Young age, large tumour size, presence of perineural invasion and increased number of metastatic lymph nodes stand out as risk factors for recurrence.

Keywords: Distal surgical margin, rectum cancer, recurrence, risk factor

Giriş

Distal yerleşimli rektum kanser cerrahisinde Heald ve ark.¹ tanımladığı total mezorektal eksizyon (TME) tekniği ve sonrasında neoadjuvan kemoradyoterapi (KRT) uygulamaları ile lokal nüks ve sağkalım oranlarında belirgin iyileşme sağlanırken stapler cihazlarındaki gelişmelerinde katkısı ile daha fazla sfinkter koruyucu cerrahi yapılabilmesi mümkün hale gelmiştir.

Tüm gelişmelere rağmen rezeksiyon sınırlarında %33'e varan oranlarda mikroskobik tutulum olduğu ve radyal cerrahi sınır (RCS) pozitifliğinin genel sağkalım (GS) ve hastalıksız sağkalımı (HS) negatif yönde etkilediği kanıtlanmıştır.² Distal cerrahi sınır (DCS) ile onkolojik sonuçlarının korelasyonu birçok yayında incelenmiş olsa da kabul edilmiş kesin bir mesafe yoktur.³ Tümörün makroskopik sınırdan 1 cm mesafeye intramural olarak yayılabildiği bilinmektedir.⁴ Distal rektum kanserinde cerrahlar pratikte minimum 2 cm DCS elde etmeye çalışmaktadır. Hastaların stomasız hayat beklentileri artarken minimum 1 cm DCS elde edilmesi her zaman mümkün olamamaktadır.

Çalışmamızda öncelikli olarak neoadjuvan KRT sonrası sfinkter koruyucu küratif cerrahi yapılan orta-distal rektum kanserli hastalarda <10 mm DCS'nin onkolojik güvenilirliğini, ikincil olarak da bu grup hastalarda nüks etki eden faktörleri incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Hasta Seçimi ve Parametreler

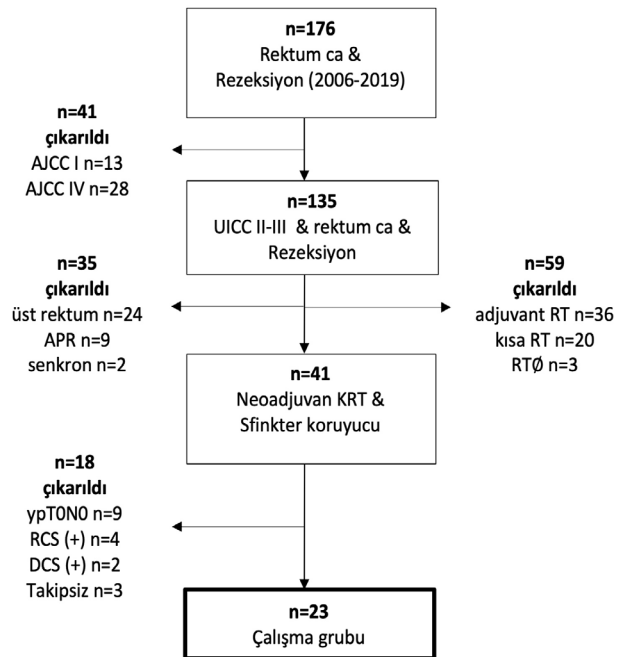
Acıbadem Üniversitesi Etik Kurulu onayı sonrası (tarih: 12.03.2020; no: ATADEK 2020-04/39) Şubat 2006-Haziran 2019 arasında klinik olarak rektum kanseri tanısı konarak küratif rezeksiyon yapılan olgular hastane dijital veri sisteminden retrospektif olarak tarandı. Yüz yetmiş altı olgu saptandı. TNM Evre I ve IV olgular, üst rektum yerleşimli tümörler, senkron tümörler, abdominoperineal rezeksiyon (APR) yapılan, adjuvant veya kısa dönem radyoterapi verilen, morbidite sebebiyle radyoterapi verilemeyen veya tedaviyi reddeden, patolojik tam yanıt elde edilen, DCS pozitif (0 mm), RCS pozitif (1 mm) saptanan ve takibi eksik olan olgular çalışma dışı bırakıldı. Orta ve distal rektum yerleşimli, lokal ileri evre, neoadjuvan KRT sonrası küratif sfinkter koruyucu cerrahi yapılan (aşağı anterior, çok aşağı

anterior, koloanal anastomoz, Turnbull-Cutait) 23 olgu çalışma grubunu oluşturdu (Şekil 1).

Hasta demografik özellikleri, tümör biyolojik özellikleri (perinöral, venöz, lenfatik, ektranodal invazyonlar, diferansiasyon derecesi), DCS, RCS, total ve metastatik lenf nodu (LN) sayıları, tümör çapı, klinik T evresi (cT), klinik N evresi (cN), klinik TNM evresi (cTNM), patolojik T evresi (ypT), patolojik N evresi (ypN), patolojik TNM evresi (ypTNM), nüks (lokal & sistemik), hastalıksız ve GS süreleri incelendi. Hastalıksız sağkalım küratif rezeksiyon sonrası sistemik veya lokal nüksün ilk saptanmasına kadar geçen süre, GS ise toplam yaşam süresi olarak ölçüldü. Hastalar DCS 1 cm eşik değerine göre 2 gruba ayrıldı: DCS <1cm ve DCS 1 cm.

Evreleme, Neoadjuvan Tedavi

Histopatolojik olarak adenokanser saptanan olgularda abdomen ultrasonografi, toraks/abdomen bilgisayarlı tomografi (BT) ve pelvik manyetik rezonans (MR) görüntüleme teknikleri kullanılarak klinik evreleme yapıldı.



Şekil 1. Hasta seçimi akış diyagramı

AJCC: AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed (TNM Classification)

RT: Radyoterapi verilmeyen, ypT0N0: Patolojik tam yanıt, KRT: Kemoradyoterapi

cT3 ve cT4 ve/veya nodal metastaz saptanan olgulara neoadjuvan KRT önerildi. Protokolde pelvik alana 5 hafta süreyle haftada 5 gün 2 Gray/gün olmak üzere total 50.0 Gray radyoterapi ile eşzamanlı 5-Florourasil/leucovorin veya oral capecitabine ve/veya intravenöz oxaliplatin verildi. Radyoterapinin tamamlanmasından 10 hafta sonra cerrahi girişim yapıldı.

Cerrahi

Tüm hastalara ameliyat öncesinde barsak temizliği verildi. Antibiyotik profilaksisine operasyondan 30 dakika önce başlandı ve postoperatif 2 gün devam edildi. Kolorektal cerrahide deneyimli cerrahlar tarafından TME prensiplerine uygun rezeksiyon yapıldı. Tümör yakınlığına, operasyondaki bulgulara göre ve cerrahın tercihlerine doğrultusunda anastomozlar stapler veya el ile yapıldı. Rutin koruyucu ileostomi açıldı. Bazı olgularda tek zamanlı ileostomisiz Turnbull-Cutait prosedürü uygulandı.

Patoloji ve Cerrahi Sınır

Rektal spesimen çıkartıldıktan sonra iğne ile stabilize edilerek patolojiye gönderildi. Formalin fiksasyonu sonrası patolog tarafından canlı tümör hücresi görülen en alt sınır ile rezeksiyon distal kenarı arasındaki en yakın mesafe DCS, mezorektal radyal kenar ile en yakın tümör hücresi arasındaki mesafe RCS olarak tanımlandı. Stapler halkasından patoloji çalışıldı ancak cerrahi sınıra dahil edilmedi. Patolojik evreleme American Joint Committee on Cancer-TNM evreleme sistemi 8.versiyon (AJCC-8th) baz alınarak yapıldı, “yp” olarak ifade edildi.⁵

Takip, Nüks ve Adjuvan Tedavi

Hastalar ulusal kapsamlı kanser ağı (NCCN) kılavuzu takip önerilerine uygun aralıklarda (3-6-12 ay) kan biokimyası, karsinoembriyogenik antijen (CEA), torakoabdominal BT ve kolonoskopi ile takip edildi.³ Ek olarak her kontrolde kanser antijen 19-9 (CA19-9) çalışıldı ve yıllık pelvik MR çekildi. Klinik şüphe halinde pozitron emisyon tomografisi opsiyonel olarak kullanıldı. Her kontrolde digital ve rektoskopik muayene yapıldı. Lokorejyonel nüks; operasyon alanında, pelviste klinik, radyolojik ve/veya patolojik olarak hastalığın tespit edilmesi, sistemik nüks ise primer tümör alanı dışında primer tümör ile benzer hastalık saptanması olarak tanımlandı. Adjuvan tedavi kararları multidisipliner onkoloji konseyinde alındı. Risk durumuna göre 5-Florourasil/leucovorin (5-FUFA) veya Oxaliplatin/5-Florourasil/leucovorin (FOLFOX) rejimleri kullanıldı.

İstatistiksel Analiz

Tüm istatistiksel analizler IBM SPSS istatistik programı (ver26.0.0.0) ile gerçekleştirildi. Sürekli (sayısal) değişkenler aksi belirtilmedikçe median (alt-üst limit) olarak, kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile ifade edildi. Sayısal

değişkenler arasındaki farklılıklar Mann-Whitney U testi, kategorik karşılaştırmalar ise ki-kare ve Fisher exact testleri ile yapıldı. Hastalıksız sağkalım eğrisi Kaplan-Meier metodu ile oluşturuldu. Gruplar arası genel ve hastalıksız sağkalım sonuçları log rank (mantel cox) testi ile karşılaştırıldı. Nüks ile parametrelerin ilişkisi Spearman's rho korelasyon testi ile incelendi. Tüm istatistik testlerde $p < 0,05$ anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

On dört erkek, 9 kadın toplam 23 hasta median 72 (6-158) ay takip edildi. DCS tüm çalışma grubunda median 10 mm (1-30) olarak saptandı. On bir hastada DCS 10 mm'den yakın (median 4 [1-5]) iken 12 olguda DCS 10 mm'den fazla (median 25 [10-30]) saptandı. Olguların yaklaşık %70'de (n=16) distal yerleşim mevcuttu. DCS < 1cm grubunda 9 (%81,8) olguda anastomozlar el ile (Turnbull-Cutait, n=5; koloanal anastomoz, n=4) yapılırken DCS 1 cm olan grupta 4 (%33) olguda (Turnbull-Cutait, n=2; koloanal anastomoz, n=2) el ile rekonstrüksiyon yapıldı. Hastaların demografik özellikleri, tümör yerleşim yeri, tümör çapı, RCS ve DCS mesafeleri Tablo 1'de özetlenmiştir. DCS <10 mm grupta kadın cinsinin erkeklere göre anlamlı derecede daha fazla olduğu görüldü (n=7 vs n=2, $p=0,036$). Diğer parametreler arasında anlamlı farklılık yoktu. Tümör biyolojik özellikleri Tablo 2'de ayrıntılı olarak verilmiştir. Ekstramural venöz invazyon hiçbir olguda saptanmadı. Lenfatik ve venöz invazyon birleştirilerek lenfovasküler invazyon (LVI) olarak ele alındığında 3 olguda LVI (+) saptandı, nüks ile ilişki saptanmadı ($r=0,150$, $n=23$, $p=0,474$; Spearman's rho correlation test). Tümör özellikleri, çıkartılan LN sayıları ve metastatik LN sayıları gruplar arasında benzerdi. Hastalığın klinik ve patolojik evlerinin gruplara göre dağılımı Tablo 3'te özetlenmiştir. Gruplar arasında sadece ypN evresinde anlamlı farklılık saptandı ($p=0,046$). Hiçbir olguda lokal nüks saptanmaz iken tamamı DCS 10 mm olan grupta 3 adet sistemik nüks saptandı. Bir olgu 8 ay sonra karaciğer ve kemik metastazları saptanarak 14. ay sonunda kaybedildi. Bu olgu aynı zamanda çalışma grubumuzda kaybedilen tek olguydu. İkinci olguda 43. ay sonunda akciğer metastazı, üçüncü olguda 60. ayda karaciğer metastazı gelişti. Median 72 (6-158) ay takip süresinde sistemik nüks oranı %13,0 ve genel yaşama oranı %95,7 olarak saptanırken gruplar arasında GS ve HS açısından anlamlı fark saptanmadı (Tablo 1). Nüks ile ilişkili faktörler incelendiğinde yaş ($r=-0,492$, $p=0,017$), büyük tümör çapı ($r=0,575$, $p=0,004$), pN evresi ($r=0,452$, $p=0,030$), metastatik LN sayısı ($r=0,469$, $p=0,024$) ve perinöral invazyon (PNI) varlığı ($r=0,503$, $p=0,014$) arasında anlamlı ilişki saptandı (Tablo 1, 2, 3).

Tartışma

Çalışmamızda distal yerleşimli lokal ileri rektum kanserinde neoadjuvan KRT sonrası yapılan sfinkter koruyucu rezeksiyonlarda 10 mm'den daha az distal cerrahi sınır elde edilmesinin onkolojik açıdan risk oluşturmadağı; büyük tümör, genç yaş, metastatik LN sayısı ve PNI varlığının sistemik nüks riskini arttırdığı gözlenmiştir.

Rektum kanserinde TME tekniğinin uygulanması sonrası 5 yıllık lokal nüks oranı %4-6 düzeylerine gerilerken sistemik nüks oranları %20 düzeyindedir.⁶ Nükse etki eden faktörler birçok çalışmada ele alınmış ve başta RCS pozitifliği olmak üzere LVI, ektramural venöz invazyon, metastatik LN sayısı ve PNI varlığı risk faktörleri olarak kabul edilmiştir.^{2,7,8,9,10,11,12} DCS ise RCS tutulumu olmayan olgularda sfinkter koruyucu cerrahi kararını etkileyen diğer bir faktör olarak öne çıkmaktadır. Tutulum olması halinde 5 yıllık lokal nüks oranı %24,1, sistemik nüks oranı %35,5 düzeylerine yükselmektedir.¹³ Minimum güvenli mesafe üzerinde konsensus sağlanamamıştır. Rektum kanserinde lokal nükse yönelik tekrarlayan girişimlerin başarı şansı

düşüktür.¹⁴ Cerrahlar bu nedenle özellikle <10 mm DCS saptanması halinde APR tekniğini tercih edebilmektedir. Ne var ki kalıcı stomalı hayat hiçbir bireyin ilk tercihi değildir. Güncel NCCN rektum kanseri kılavuzunda üst rektum tümörleri için 5 cm, orta ve distal yerleşimli rektum tümörleri için sfinkter koruyucu cerrahi yapılması halinde 10-20 mm DCS elde edilmesi önerilmektedir.³ DCS yeterliliği intramural ve distal mezorektal lenfatik yayılım ile ilişkilidir.⁴ Distal intramural yayılım (DIY) nadiren 2-3 cm'yi aşmaktadır.¹⁰ Mezorektal yayılıma direkt etkisi dışında metastatik LN sayısı, T evresi ve tümör çapı ile anlamlı ilişkisi olduğu saptanmıştır.^{9,15,16} LN metastazı DIY'den bağımsız olarak da mezorektal tümör yayılımında rol oynamaktadır.¹⁷ Bu sonuçlar lokal ileri evre olgularda özellikle <1 cm mesafede lokal nüks riskinin artabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda median 72 (6-158) ay takip süresinde hiçbir olguda lokal nüks saptanmazken DCS1 cm grubunda 3 olguda sistemik nüks saptandı. Gruplar arasında nüks, HS ve GS açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı

Tablo 1. Hasta bilgileri, tümör lokalizasyon ve cerrahi sınırların gruplara göre dağılımı

	Total	<1 cm	1 cm	p	pδ
Cins, n (%)					
Erkek	14 (60,9)	4 (36,4)	10 (83,3)	0,036 ¹	0,835
Kadın	9 (39,1)	7 (63,6)	2 (16,7)		
Yaş (yıl)*	53 (30-73)	51 (33-73)	55 (30-72)	0,378 ²	0,017
Lokalizasyon, n (%)					
Orta	7 (30,4)	2 (18,2)	5 (41,7)	0,371 ¹	0,912
Distal	16 (69,6)	9 (81,8)	7 (58,3)		
Tumor çapı (mm)*	20 (9-75)	20 (9-40)	22 (10-75)	0,773 ²	0,004
Radial CS (mm)*	8 (2-20)	7 (2-15)	9 (2-20)	0,750 ²	0,979
Distal CS (mm)*	10 (1-30)	4 (1-5)	25 (10-30)	0,000 ²	0,434
Rekürrens*					
Var	3 (13,0)	0 (0,0)	3 (25,0)	0,217 ¹	na
Yok	20 (87,0)	11 (100,0)	9 (75,0)		
OS*(ay)	72 (6-158)	29 (6-158)	84 (8-128)	0,394 ³	na
DFS*(ay)	60 (6-158)	29 (6-158)	78 (8-128)	0,184 ³	na

*Değerler median (minimum-maximum) olarak verildi, ¹Fisher's exact test, ²Mann-Whitney U, ³Log Rank (Mantel-Cox), ^δSpearman's rho correlation test (rekürrens ile korelasyon), OS: Genel sağkalm, DFS: Hayatta kalma oranı

(Tablo 1, Şekil 2). Ne var ki lokal nükslerin %80'ini saptamak için minimum 5 yıl takip süresi gerektiği göz önüne alındığında çalışmamızdaki DCS <1 cm olan grubun median 29 aylık takip süresi yanıltıcı olabilir.¹⁸ Metodolojisi benzer olan 88 olguluk güncel bir çalışmada 5 yıllık takip süresinde DCS <1 cm grubunda %6,1, 1 cm grupta %5,5 lokal nüks gelişmesi takip eden süreçte sonuçların değişebileceğini düşündürmektedir.¹⁹ Serimizde lokal nüks görülmemesi nedenlerinden bir diğeri daha kötü patolojik özellikler (LVI,

PNI, cerrahi sınır pozitifliği, kötü diferansiasyon) içeren olgulara APR yapılması olabilir.^{17,20} Metodolojimiz gereği çalışmamızda cerrahi sınır pozitifliği yoktu ve ekstramural venöz invazyona rastlanmadı. LVI oranı %13,4, PNI %17,4 ve kötü diferansiasyon oranı % 21,7 olarak saptandı. Neoadjuvan KRT sonrası tümör regresyonunda dağınık tarzda küçülme olabileceği ve küçük tümör depozitlerinin kalabileceği gösterilmiştir.^{15,21,22} Mezhir ve ark.¹⁶ bu oranı

Tablo 2. Tümör biyolojik özelliklerinin gruplara göre dağılımı ve rekürrens ile ilişkisi

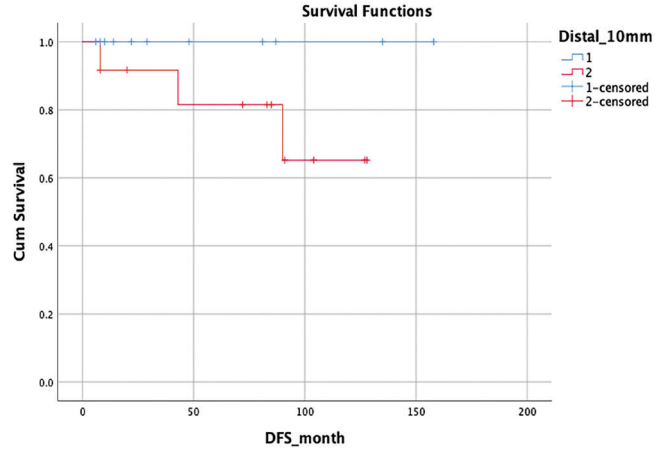
	Total	<1 cm	1 cm	p	p [†]
LN total (n)*	29 (7-57)	26 (7-48)	30 (8-57)	0,387 ¹	0,364
LN metastatic (n)*	0 (0-17)	0 (0-3)	0 (0-17)	0,259 ¹	0,024
Diferansiasyon**					
Az	5 (21,7)	2 (18,2)	3 (25,0)		
Orta	13 (56,5)	7 (63,6)	6 (50,0)	0,805 ²	0,371
İyi	5 (21,7)	2(18,2)	3 (25,0)		
Extranodal inv**					
Var	4 (17,4)	1 (9,1)	3 (25,0)	0,590 ³	0,458
Yok	19 (82,6)	10 (90,9)	9 (75,0)		
Lenfatik inv**					
Var	2 (8,7)	0 (0,0)	2 (16,7)	0,478 ³	0,587
Yok	21 (91,3)	11 (100,0)	10 (83,3)		
Venöz inv**					
Var	2 (8,7)	1 (9,1)	1 (8,3)	0,949 ³	0,587
No	21 (91,3)	10 (90,9)	11 (91,7)		
Perinöral inv**					
Var	4 (17,4)	1 (9,1)	3 (25,0)	0,590 ³	0,014
Yok	19 (82,6)	10 (90,9)	9 (75,0)		
Müsinöz tm**					
Var	3 (13,0)	1 (9,1)	2 (16,7)	0,590 ³	0,284
Yok	20 (87,0)	10 (90,9)	10 (83,3)		
Taşlı yüzük tm**					
Var	2 (8,7)	0 (0,0)	2 (16,7)	0,478 ³	0,114
Yok	21 (91,3)	11 (100,0)	10 (83,3)		

* Değerler median (min-max) olarak verildi, **Değerler n (%) olarak verildi, ¹Mann-Whitney U, ²Chi-square test, ³Fisher's exact test, [†]Spearman's rho correlation test (rekürrens ile korelasyon), LN: Lenf düğümü

%55 olarak saptamış ve DIY'nin nadiren 1 cm'yi aştığını bildirmiştir. Chiemelik ve ark.²³ benzer DIY (%57) oranları saptayarak minimum 1 cm DCS önermiştir. Bu bulgulara rağmen birçok klinik çalışmada 1 cm'den yakın DCS'nin nüks riskini arttırmadığı bildirilmiştir.^{4,9,11,17,18,19} Manegold ve ark.¹⁹ neoadjuvan KRT sonrası DCS için 1 cm eşik değer kabul edildiğinde gruplar arasında nüks açısından fark görülmediğini bildirmiştir.¹⁹ Polonya kohort çalışmasında benzer sonuçlar bildirilse de çalışma dizaynında kısa ve uzun KRT olgularının subgruplandırma yapılmadan dahil edilmesi bir handikaptır.²⁴ Hollanda çalışmasında kısa dönem radyoterapi alan olgularda minimum 5 mm DCS elde edilmesi önerilmiştir.¹⁷ Han ve ark.¹¹ RT verilmeyen olgularda bile DCS <1 cm olmasının lokal ve sistemik nüksü arttırmadığını bildirmiştir. Benzer sonuçlar paylaşan diğer bir çalışmada neoadjuvan KRT eksikliğinin lokal nüks riskini 2,2 kat arttırdığına dikkat çekilmiştir.²⁵ Andreola ve ark.⁹ ise DCS'nin sınır pozitifliği dışında nüks için risk oluşturmadığını bildirmiş ve Bujko ile ark.⁴ sistematik derlemesinde aynı sonucu paylaşmıştır.

Distal cerrahi sınırın 1 cm'den yakın olmasını riskli bulan yazarlar da mevcuttur.^{12,13,26} Farhat ve ark.²⁶ DCS <2

cm nüksü arttırdığını bildirmiştir. Bu çalışmada evre 4 olgular, APR ve lokal eksizyon yapılan olgular çalışmaya dahil edildiğinden homojen gruplar oluşmamıştır. Sekiz mm'den yakın DCS nüks riskini arttırdığını bildiren diğer bir çalışmada RCS pozitifliği yanısıra üst rektum ve evre



Şekil 2. DFS; Log rank (Mantel-Cox) p=0,184
DFS: Hayatta kalma oranı

Tablo 3. Gruplar arasında klinik ve patolojik evrelerin dağılımı ve rekürrens ile korelasyonu, tüm değerler n (%) olarak verildi

A. Klinik evre		Total	DCS <1 cm	DCS ≥1 cm	pΦ	Rekürrens p‡
cT	1	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0,484	0,495
	2	3 (13,0)	2 (18,2)	1 (8,3)		
	3	20 (87,0)	9 (81,8)	11 (91,7)		
cN	0	5 (21,7)	3 (27,3)	2 (16,7)	0,339	0,950
	1	6 (26,1)	4 (36,4)	2 (16,7)		
	2	12 (52,2)	4 (36,4)	8 (66,7)		
cTNM	1	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0,538	0,602
	2	5 (21,7)	3 (27,3)	2 (16,7)		
	3	18 (78,3)	8 (72,7)	10 (83,3)		
B. Pathological evre						
pT	1	4 (17,4)	3 (27,3)	1 (17,4)	0,343	0,120
	2	7 (30,4)	4 (36,4)	3 (30,4)		
	3	12 (52,2)	4 (36,4)	8 (66,7)		
pN	0	17 (73,9)	9 (81,8)	8 (66,7)	0,046	0,030
	1	2 (8,7)	2 (18,2)	0 (0,0)		
	2	4 (17,4)	0 (0,0)	4 (33,3)		
pTNM	1	8 (34,8)	6 (54,5)	2 (16,7)	0,163	0,077
	2	9 (39,1)	3 (27,3)	6 (50,0)		
	3	6 (26,1)	2 (18,2)	4 (33,3)		

ΦChi-Square test, ‡Spearman's rho correlation test (rekürrens ile korelasyon), DCS: Distal cerrahi sınır

4 olgular da dahil edildiğinden sonuçlar ile sadece DCS ilişkilendirmek mümkün değildir.¹² Zeng ve ark.¹³ ise ultra yakın cerrahi (1-2 mm) sınır olan olgularda median 61 ay takip süresinde %12,4 lokal, %26,4 olguda sistemik nüks bildirmiştir. Çalışma grubundaki olguların %80'i evre 2-3 hastalardan oluşmasına rağmen neoadjuvan KRT oranının %21,6 olması sonuçların sorgulanmasına yol açmaktadır.

İkincil hedefimiz olan neoadjuvan KRT sonrası sfinkter koruyucu rezeksiyon yapılan olgularda nükse etki eden faktörler incelendiğinde genç yaş, büyük tümör çapı, LN metastaz sayısı ve PNI varlığı ile nüks arasında anlamlı ilişki saptandı. Yaş ile nüks arasındaki ilişki sık incelenmiş bir parametre olup 55 yaş altında nüksün arttığı ve survinin kısaldığı kabul edilmektedir.^{27,28} Serimizde nüks olan ve olmayan olguların yaşları sırasıyla median 37 (30-51) ve 56 (33-73) yıl olarak saptanırken yaş ile nüks arasında negatif yönde anlamlı ilişki olduğu görüldü (Tablo 1).

Tümör boyutlarının kolon tümörlerinde nükse etkisi olduğu kabul edilse de aynı ilişki rektum tümörlerinde genel kabul görmemiştir. Az sayıda yayın >5 cm tümör çapının prognostik risk faktörü olduğunu ve T evresi ile ilişkili olduğunu bildirmiştir.^{29,30} Serimizde nüks olan ve olmayan olgulardaki tümör çapları sırasıyla ortalama standart sapma 4,42,2 ve 2,0,8 cm olarak ölçülürken boyut ile nüks arasında anlamlı ilişki olduğu görüldü (Tablo 1). Bununla beraber cT/pT evresi ile nüks arasında herhangi bir ilişki saptanmadı (Tablo 3).

Rektum kanserinde LN metastazının nüksü artırdığı bilinmektedir.^{2,8,9,10,11,12,17,25,31} Çalışmamızda ypN evresinin DCS >1 olan grupta anlamlı olarak daha fazla olduğu (p=0,046) ve nüks ile anlamlı derecede ilişkili olduğu gözlemlendi (Tablo 3). Metastatik LN sayıları nüks olan ve olmayan olgularda sırasıyla (ortalama standart sapma) 8,07,2 ve 1,4,0 olarak saptandı. Sayısal parametre üzerinden yapılan analizde de metastatik LN sayısı ile nüksün ilişkili olduğu teyit edildi (Tablo 2). Bulgularımız LN metastazlarının nükste negatif rolünü desteklemektedir.

Kolorektal malignitelerde kabul edilen bağımsız prognostik faktörlerden bir diğeri PNI varlığıdır.^{8,13,25} Güncel bir çalışmada neoadjuvan KRT ile lenf nodları dahil birçok yapının küçüldüğü veya kaybolduğu gözlenirken PNI varlığının değişmediği gözlenmiştir.³¹ Yazar burdan yola çıkarak PNI varlığının radyorezistan hücrelerle ilintili olabileceğini ve bundan dolayı kötü prognozla ilişkili olabileceğini ileri sürmüştür. Serimizde PNI saptanan 4 olgunun üçünde (%75) LN metastazı mevcuttu ve nüks arasında güçlü ilişki olduğu gözlemlendi (Tablo 2).

“Stapler halkası cerrahi sınırın bir parçası olmalı mıdır?” özellikli bir tartışma konusudur. Stapler halka tutulumu proksimal gastrointestinal malignite cerrahisinde genel sağkalımın bağımsız bir belirleyicisidir.³² Ancak rektum

cerrahisindeki rolü Pullyblank ve ark.'nın³³ stapler halkasının histolojik incelenmesinin tedaviye hiçbir etkisinin olmadığını ileri sürmesi sonrası artan dozda tartışılmaktadır. Birçok araştırmacı benzer sonuçlar bildirmiş, hatta bu incelemenin zaman ve kaynak israfına neden olduğu ileri sürülmüştür.^{34,35,36} Teknik olarak stapler halkası rektal güdüğün tamamını çevreleyemediğinden cerrahi sınırı tam olarak yansıtamamaktadır. Bu nedenle sınır tutulumu olan ancak stapler halkası negatif saptanan olgularda cerrahi sınırın pozitif olarak kabul edilmesi önerilmektedir.³⁷ Bunların dışında distal yerleşimli tümörlerde çoğu zaman stapler kullanımına yetecek kadar doku kalmaması diğer bir teknik zorluktur. Çalışmamızda DCS <1 cm olan olguların yaklaşık %82'sinde rekonstrüksiyon el ile yapılmıştır.

Hedef grubun 29 aylık median takip süresi, retrospektif ve tek merkezli çalışma dizaynı ile düşük hasta sayısı çalışmamızın limitasyonlarını oluşturmaktadır. Çalışma grubumuzda nükse etkili olduğu bilinen faktörlerden ektramural venöz invazyonun saptanmaması ve LVI (n=3) olgu sayısının az olmasının nüks sonuçlarımızı etkileyebileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Lokal ileri rektum kanserlerinde cerrahi yöntem kararı çok etmenli ve karmaşıktır. Orta-distal yerleşimli rektum kanser cerrahisinde onkolojik açıdan güvenli DCS mesafesi tartışmalıdır. Tartışmalı sonuçlar metodolojik farklılıklar dışında cerrahi deneyim, hasta yoğunluğu ve tedavi protokollerindeki farklılıklardan da kaynaklanabilir. Fonksiyonel sonuçlar göz önüne alındığında çıkartılan mesafe kadar kalan mesafe de önemlidir. İntersfinkterik veya kısmi sfinkterik rezeksiyonlar stomasız hayat sunarken yaşam kalitesini azaltabilmektedir. Konforlu bir hayat için cerrahlar bazen tümöre yanaşmayı tercih edebilir. DCS'nin tümörsüz olmasının yeterli olacağı yönünde kanıtlar arttıkça cerrahi pratiğimizde değişiklikler olacaktır. APR kararı verilmeden önce sfinkterlerin tutulumu, kötü prognostik faktörlerin varlığı, negatif cerrahi sınırların elde edilebilmesi ve hasta tercihleri ayrıntılı olarak değerlendirilmelidir.

Sonuç

Bu çalışmada tüm cerrahi sınırların temiz olması şartıyla 10 mm'den daha kısa DCS'nin onkolojik açıdan risk oluşturmadığı gözlemlenmiştir. Genç yaş, perinöral invazyon varlığı, metastatik LN sayısı ve büyük tümör çapı nüksle ilişkili risk faktörleri olarak saptanmıştır.

Teşekkür: Destek ve katkılarından dolayı Prof. Dr. Abdullah Zorluoğlu'na teşekkür ederiz.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışmamızda ki prosedürlerin tamamı kurumsal veya ulusal araştırma komitesi etik standartları ile 1964 Helsinki Bildirgesi veya benzer sonraki değişiklikler/etik standartları ile uyumludur.

Hasta Onayı: Çalışmaya katılan tüm hastalardan yatış anında aydınlatılmış onam formu alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: A.Z., L.V.T., O.S.G., **Konsept:** L.V.T., **Dizayn:** L.V.T., O.S.G., **Veri Toplama veya İşleme:** L.V.T., **Analiz veya Yorumlama:** L.V.T., A.Z., **Literatür Arama:** L.V.T., **Yazan:** L.V.T.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Heald RJ, Husband EM, Ryall RD. The mesorectum in rectal cancer surgery -- the clue to pelvic recurrence? *Br J Surg* 1982;69:613-616.
2. Nagtegaal ID, Quirke P. What is the role for the circumferential margin in the modern treatment of rectal cancer? *J Clin Oncol* 2008;26:303-312.
3. NCCN Clinical Practice Guidelines in Rectal Cancer.version 2.2020 — March 3, 2020. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/rectal.pdf
4. Bujko K, Rutkowski A, Chang GJ, Michalski W, Chmielik E, Kusnierz J. Is the 1-cm Rule of Distal Bowel Resection Margin in Rectal Cancer Based on Clinical Evidence? A Systematic Review. *Ann Surg Oncol* 2012;19:801-808.
5. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK, Meyer L, Gress DM, Byrd DR, Winchester DP. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin* 2017;67:93-99.
6. Heald RJ, Ryall RD. Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet* 1986;1:1479-1482.
7. Talbot IC, Ritchie S, Leighton MH, Hughes AO, Bussey HJ, Morson BC. The clinical significance of invasion of veins by rectal cancer. *Br J Surg* 1980;67:439-442.
8. Liebig C, Ayala G, Wilks J, Verstovsek G, Liu H, Agarwal N, Berger DH, Albo D. Perineural Invasion Is an Independent Predictor of Outcome in Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 2009;31:5131-5137.
9. Andreola S, Leo E, Belli F, Lavarino C, Bufalino R, Tomasic G, Baldini MT, Valvo F, Navarra P, Lombardi F. Distal intramural spread in adenocarcinoma of the lower third of the rectum treated with total rectal resection and coloanal anastomosis. *Dis Colon Rectum* 1997;40:25-29.
10. Scott N, Jackson P, al-Jaberi T, Dixon MF, Quirke P. Total mesorectal excision and local recurrence: a study of tumour spread in the mesorectum distal to rectal cancer. *Br J Surg* 1995;82:1031-1033.
11. Han JW, Lee MJ, Park HK, Shin JH, An MS, Ha TK, Kim KH, Bae KB, Kim TH, Choi CS, Oh SH, Oh MK, Kang MS, Hong KH. Association Between a Close Distal Resection Margin and Recurrence After a Sphincter-Saving Resection for T3 Mid- or Low-Rectal Cancer Without Radiotherapy. *Ann Coloproctol* 2013;29:231-237.
12. Nash GM, Weiss A, Dasgupta R, Gonen M, Guillem JG, Wong WD. Close Distal Margin and Rectal Cancer Recurrence After Sphincter-Preserving Rectal Resection. *Dis Colon Rectum* 2010;53:1365-1373.
13. Zeng WG, Liu MJ, Zhou ZX, Wang ZJ. A Distal Resection Margin of ≤1 mm and Rectal Cancer Recurrence After Sphincter-Preserving Surgery: The Role of a Positive Distal Margin in Rectal Cancer Surgery. *Dis Colon Rectum* 2017;60:1175-1183.
14. Stipa S, Nicolanti V, Botti C, Cosimelli M, Mannella E, Stipa F, Giannarelli D, Bangrazi C, Cavaliere R. Local recurrence after curative resection for colorectal cancer: frequency, risk factors and treatment. *J Surg Oncol Suppl* 1991;2:155-160.
15. Wang Z, Zhou ZG, Wang C, Zhao GP, Chen YD, Gao HK, Zheng XL, Wang R, Chen DY, Liu WP. Microscopic spread of low rectal cancer in regions of the mesorectum: detailed pathological assessment with whole-mount sections. *World J Gastroenterol* 2004;10:2949-2953.
16. Mezhr JJ, Smith KD, Fichera A, Hart J, Posner MC, Hurst RD. Presence of distal intramural spread after preoperative combined-modality therapy for adenocarcinoma of the rectum: What is now the appropriate distal resection margin? *Surgery* 2005;138:658-664.
17. Kusters M, Marijnen CA, van de Velde CJ, Rutten HJ, Lahaye MJ, Kim JH, Beets-Tan RG, Beets GL. Patterns of local recurrence in rectal cancer; a study of the Dutch TME trial. *Eur J Surg Oncol (EJSO)* 2010;36:470-476.
18. Moore HG, Riedel E, Minsky BD, Saltz L, Paty P, Wong D, Cohen AM, Guillem JG. Adequacy of 1-cm Distal Margin After Restorative Rectal Cancer Resection With Sharp Mesorectal Excision and Preoperative Combined-Modality Therapy. *Ann Surg Oncol* 2003;10:80-85.
19. Manegold P, Taukert J, Neeff H, Fichtner-Feigl S, Thomusch O. The minimum distal resection margin in rectal cancer surgery and its impact on local recurrence - A retrospective cohort analysis. *Int J Surg* 2019;69:77-83.
20. Ngan SY, Burmeister B, Fisher RJ, Solomon M, Goldstein D, Joseph D, Ackland SP, Schache D, McClure B, McLachlan SA, McKendrick J, Leong T, Hartoepanu C, Zalcberg J, Mackay J. Randomized Trial of Short-Course Radiotherapy Versus Long-Course Chemoradiation Comparing Rates of Local Recurrence in Patients With T3 Rectal Cancer: Trans-Tasman Radiation Oncology Group Trial 01.04. *J Clin Oncol* 2012;30:3827-3833.
21. Hayden DM, Jakate S, Pinzon MC, Giusto D, Francescatti AB, Brand MI, Saclarides TJ. Tumor scatter after neoadjuvant therapy for rectal cancer: are we dealing with an invisible margin? *Dis Colon Rectum* 2012;55:1206-1212.
22. Smith FM, Wiland H, Mace A, Pai RK, Kalady MF. Depth and lateral spread of microscopic residual rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation: implications for treatment decisions. *Colorectal Dis* 2014;16:610-615.
23. Chmielik E, Bujko K, Nasierowska-Guttmejer A, Nowacki MP, Kepka L, Sopylo R, Wojnar A, Majewski P, Sygut J, Karmolinski A, Huzarski T, Wandzel P. Distal intramural spread of rectal cancer after preoperative radiotherapy: the results of a multicenter randomized clinical study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:182-188.
24. Rutkowski A, Bujko K, Nowacki MP, Chmielik E, Nasierowska-Guttmejer A, Wojnar A; Polish Colorectal Study Group. Distal bowel surgical margin shorter than 1 cm after preoperative radiation for rectal cancer: is it safe? *Ann Surg Oncol* 2008;15:3124-3131.
25. Lim JW, Chew MH, Lim KH, Tang CL. Close distal margins do not increase rectal cancer recurrence after sphincter-saving surgery without neoadjuvant therapy. *Int J Colorectal Dis* 2012;27:1285-1294.
26. Farhat W, Azzaza M, Mizouni A, Ammar H, Ben Ltaifa M, Lagha S, Kahloul M, Gupta R, Mabrouk MB, Ali AB. Factors predicting recurrence after curative resection for rectal cancer: a 16-year study. *World J Surg Onc* 2019;17:173.
27. Steele SR, Park GE, Johnson EK, Martin MJ, Stojadinovic A, Maykel JA, Causey MW. The impact of age on colorectal cancer incidence, treatment, and outcomes in an equal-access health care system. *Dis Colon Rectum* 2014;57:303-310.
28. Holmes AC, Riis AH, Erichsen R, Fedirko V, Ostenfeld EB, Vyberg M, Thorlacius-Ussing O, Lash TL. Descriptive characteristics of colon and rectal cancer recurrence in a Danish population-based study. *Acta Oncol* 2017;56:1111-1119.

29. Chen CH, Hsieh MC, Hsiao PK, Lin EK, Lu YJ, Wu SY. A critical reappraisal for the value of tumor size as a prognostic variable in rectal adenocarcinoma. *J Cancer* 2017;8:1927-1934.
30. Jiang Y, You K, Qiu X, Bi Z, Mo H, Li L, Liu Y. Tumor volume predicts local recurrence in early rectal cancer treated with radical resection: A retrospective observational study of 270 patients. *Int J Surg* 2018;49:68-73.
31. Kim CH, Yeom SS, Lee SY, Kim HR, Kim YJ, Lee KH, Lee JH. Prognostic Impact of Perineural Invasion in Rectal Cancer After Neoadjuvant Chemoradiotherapy. *World J Surg* 2019;43:260-272.
32. Sillah K, Griffiths EA, Pritchard SA, Swindell R, West CM, Page R, Welch IM. Clinical impact of tumour involvement of the anastomotic doughnut in oesophagogastric cancer surgery. *Ann R Coll Surg Engl* 2009;91:195-200.
33. Pullyblank AM, Kirwan C, Rigby HS, Dixon AR. Is routine histological reporting of doughnuts justified after anterior resection for colorectal cancer? *Colorectal Dis* 2001;3:198-200.
34. Sugrue J, Dagbert F, Park J, Marecik S, Prasad LM, Chaudhry V, Blumetti J, Emmadi R, Mellgren A, Nordenstam J. No clinical benefit from routine histologic examination of stapler doughnuts at low anterior resection for rectal cancer. *Surgery* 2017;162:147-151.
35. Speake WJ, Abercrombie JF. Should 'doughnut' histology be routinely performed following anterior resection for rectal cancer? *Ann R Coll Surg Engl* 2003;85:26-27.
36. Morgan A, Dawson PM, Smith JJ. Histological examination of circular stapled 'doughnuts': questionable routine practice? *Surgeon* 2006;4:75-77.
37. Rutkowski A, Nowacki MP, Chwalinski M, Oledzki J, Bednarczyk M, Liszka-Dalecki P, Gornicki A, Bujko K. Acceptance of a 5-mm distal bowel resection margin for rectal cancer: is it safe? *Colorectal Dis* 2012;14:71-78.