



İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**METASTATİK OLMAYAN KOLOREKTAL
KARSİNOMLU HASTALARDA DE RİTİS ORANININ
PROGNOZA ETKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Temmuz Gürdal İNSAN

İzmir-2020



İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**METASTATİK OLMAYAN KOLOREKTAL
KARSİNOMLU HASTALARDA DE RİTİS ORANININ
PROGNOZA ETKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Temmuz Gürdal İNSAN

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Yüksel KÜÇÜKZEYBEK

Tez 2. Danışmanı

Uzm. Dr. Utku OFLAZOĞLU

İzmir-2020

TEZ ONAYI

Eğitim Prof. Dr. Yüksel KÜÇÜKZEYBEKve Uz. Dr. Utku OFLAZOĞLU danışmanlığında, Dr. Temmuz Gürdal İNSAN tarafından yapılan “METASTATİK OLMAYAN KOLOREKTAL KARSİNOMLU HASTALARDA DE RİTİS ORANININ PROGNOZA ETKİSİ” başlıklı çalışma jürimiz tarafından TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN

ÜYE

ÜYE

Yukarıdaki imzaların adı geçen eğitim sorumlularına ait olduğunu onaylarım.

...../...../.....

BAŞHEKİM

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Dr. Temmuz Gürdal İNSAN



TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmasını yaptığım süre boyunca hiçbir desteğini esirgemeyen, Tez danışmanım değerli hocam Prof. Dr. Yüksel KÜÇÜKZEYBEK'e ve Tez 2. Danışmanım Uzm. Dr. Utku OFLAZOĞLU'na

Uzmanlık eğitimi boyunca birlikte çalıştığım, bilgi ve birikimleri ile eğitimime katlı sağlayan Prof. Dr. Servet Akar'a, Tıp sanatını usta çırak ilişkisi ile bize bilgi, birikim ve tecrübelerini aktaran Uzm. Dr. Mehmet Sonbahar'a ve beraber çalıştığımız bütün yandal hocalarıma teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Temmuz Gürdal İNSAN

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	II
BEYAN	III
TEŞEKKÜR	IV
TABLO LİSTESİ	VIII
ŞEKİL LİSTESİ	IX
KISALTMALAR LİSTESİ	X
ÖZET	XII
ABSTRACT	XIII
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kolorektal Kanserlerin (KRK) Temel Karakteristikleri	3
2.2. Epidemiyoloji	3
2.3.Risk Faktörleri	4
2.3.1. Adenamatöz Polipozis Sendromları.....	4
2.3.2. Kalıtsal meme ve over kanseri sendromu	6
2.3.3. Ülseratif kolit	6
2.3.4. Crohn hastalığı	6
2.3.5. Abdominopelvik radyasyon	6
2.3.6. Kistik fibrozis.....	7
2.3.7. Irk ve cinsiyet.....	7
2.3.8. Akromegali.....	7
2.3.9. Renal transplantasyon	7
2.3.10. Obezite	7
2.3.11. Diabetes Mellitus ve insülin direnci.....	8
2.3.12. Kırmızı et ve işlenmiş et	8

2.3.13. Sigara	8
2.3.14. Alkol.....	8
2.3.15. Medikal kastrasyon tedavisi.....	9
2.3.16. Kolesistektomi	9
2.3.17. Diğer risk faktörleri.....	9
2.4. Koruyucu Faktörler	10
2.5. Prognostik faktörler.....	10
2.5.1. Patolojik özellikler	11
2.5.2. Klinik özellikler	14
2.5.3. Moleküler faktörler	15
2.6. Histolojik sınıflandırma	16
2.6.1. İmmünohistokimya	17
2.7. Klinik Özellikler.....	17
2.8. Tanı	19
2.8.1. Dışkıda gizli kan testi (DGKT)	19
2.8.2. Fleksibl sigmoidoskopi (FS)	19
2.8.3 Kolonoskopi	20
2.8.4. Çift kontrastlı Baryum grafisi (ÇKBG)	20
2.9. Ayırıcı Tanı	21
2.10. Metastatik hastalık	21
2.11. KRK'de Senkron ve Metakron kanserler	22
2.11.1. Senkron kanserler.....	22
2.11.2. Metakron kanserler	22
2.12. Mortalite	23
2.13. Evreleme	23
2.14. Laboratuvar	25

2.15. Tedavi.....	26
2.15.1. Cerrahi tedavi.....	26
2.15.2. Sistemik tedavi.....	26
2.15.3. Adjuvan tedavi.....	27
2.15.4. Metastatik hastalık.....	28
2.16. Prognoz.....	28
3. AST, ALT VE DE-RİTİS ORANI.....	30
4. GEREÇ VE YÖNTEM.....	32
4.1. İstatiksel yöntem.....	32
5. BULGULAR.....	34
6. TARTIŞMA.....	41
7.KAYNAKLAR.....	44

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	Bazı başlangıç semptomlarının görülme sıklıklarına göre dağılımı	18
Tablo 2.	TNM Evrelemesi.....	24
Tablo 3.	Evreleme	25
Tablo 4.	KRK’de 5 yıllık sağkalım oranları.....	29
Tablo 5.	İnsan Dokularındaki Transaminazların Aktiviteleri	31
Tablo 6.	Metastatik olmayan kolorektal kanseri hastalarının demografik özellikleri	35
Tablo 7.	Metastatik olmayan kolorektal kanserli 921 hastada hastalıksız sağkalımın prediktörü olarak çeşitli parametrelerin tek değişkenli analizleri.....	38
Tablo 8.	Metastatik olmayan kolorektal kanserli 921 hastada genel sağkalımın prediktörleri olarak çeşitli parametrelerin tek değişkenli analizleri.	38
Tablo 9.	921 metastatik olmayan kolorektal karsinomlu hastada HS prediktörü olan çeşitli parametrelerin çok değişkenli analizleri	39
Tablo 10.	921 metastatik olmayan kolorektal karsinomlu hastada GS prediktörü olan çeşitli parametrelerin çok değişkenli analizleri	40

ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 1.** Preoperatif De-Ritis oranının HS için ROC analizi..... 33
- Şekil 2.** Hastalısız sağkalımın De-Ritis oranına göre Kaplan-meier sağkalım eğrisi 36
- Şekil 3.** Genel sağkalımın De-Ritis oranına göre Kaplan-meier sağkalım eğrisi..... 37



KISALTMALAR LİSTESİ

KRK	: Kolorektal karsinom
GS	: Genel Sağlıkım
HS	: Hastaliksız Sağlıkım
HR	: Hazard ratio
CI	: Confidence Interval
AST	: Aspartat Aminotransaminaz
ALT	: Alanin Aminotransaminaz
CEA	: Karsinoembriyonik Antijen
MMR	: Mismatch Repair
MAP	: MUTYH ilişkili polipozis
FAP	: Familyal Adenomatöz Polipozis
HNPCC	: Herediter Nonpolipozis Kolorektal Kanser (Lynch Sendromu)
OD	: Otozomal Dominant
MSI	: Mikrosatellit İnstabilite
DM	: Diabetes Mellitus
RR	: Rölatif Risk
ASCO	: American Society of Clinical Oncology
NCCN	: National Comprehensive Cancer Network
ESMO	: European Society for Medical Oncology
AJCC	:Amerikan Ortak Kanser Komitesi
MSS	: Mikrosatellit Stabil
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
DGKT	: Dışkıda Gizli Kan Testi
FS	: Fleksibl sigmoidoskopi

ÇKBG : Çift Kontrast Baryumlu Grafi

NSAİD : Non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar

APC : Adenomatöz Polipozis Koli

KS : Kaposi sarkomu

AIDS : Kazanılmış İmmün Yetmezlik Sendromu



ÖZET

Giriş: Bu tez çalışmasında metastatik olmayan Kolorektal Karsinomlu (KRK) hastalarda preoperatif De-Ritis (serum Aspartataminotransaminaz / serum Alaninaminotransaminaz) oranının prognostik etkisini ve patolojik değişkenlerin bağımsız bir prognostik faktör olup olmadığını değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: 2006 ve 2017 yılları arasında metastatik olmayan KRK için küratif cerrahi uygulanan hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. De-Ritis oranının potansiyel prognostik değeri için ROC eğrisi analizi yapıldı.

Bulgular: Çalışmamıza toplam 921 tanı anında metastatik olmayan KRK tanılı hasta dahiledildi. Tek değişkenli analizde düşük De-Ritis oranı, iyi diferansiye tümör, negatif lenf nodu tutulumu, negatif lenfatik invazyon, negatif perinöralinvazyon, negatif cerrahi sınır, sol kolon tümör lokalizasyonu ve erken evre tümör gibi bazı bilinen prognostik faktörlerin HS ve GS açısından iyi prognostik faktörler olduğunu göstermiştir. Çok değişkenli analizde De-Ritis oranı, lenf nodu tutulumu, perinöralinvazyon durumu, cerrahi sınır durumu ve tümör lokalizasyonu HS için bağımsız bir prognostik faktördü [De-Ritis oranı HR 0.468,95 CI 0.358-0.613, p <0.001]. De-Ritis oranı, diferansiyasyon derecesi, lenfatik invazyon durumu, perinöralinvazyon durumu ve evrenin çok değişkenli analizde GS için bağımsız prognostik faktörler olduğunu da saptadık [De-Ritis oranı HR 0.354,95 CI 0.407-0.702, p <0.001] .

Sonuç: Çalışmamız, preoperatif De-Ritis oranı ile metastatik olmayan kolorektal kanser nedeniyle küratif rezeksiyon yapılan hastalar arasında bağlantı kuran ilk çalışmadır. De-Ritis oranının prognostik bir faktör olarak basit, ucuz ve kolay ölçülebilir bir belirteç olduğunu öne süren çalışmamız, tedavi kararları için yüksek riskli hastaları belirlemeye yardımcı olabilir.

Anahtar Sözcükler: De-Ritis oranı, prognostik faktör, AST, ALT, kolorektal kanser, sağkalım

ABSTRACT

Introduction: We aimed to assess the prognostic effect of preoperative De Ritis (aspartate aminotransaminase/Alanine aminotransaminase) ratio and pathological variables whether it is an independent prognostic factor in patients with non-metastatic CRC (Colorectal carcinoma).

Material and methods: We retrospectively evaluated patients who underwent curative surgery for non-metastatic CRC between 2006 and 2017. The potential prognostic value of De Ritis ratio was assessed by using ROC curve analysis.

Results: We had 921 CRC patients, in total. The univariate analysis demonstrated that low De-Ritis ratio and several well established prognostic factors, including well-differentiated tumor, negative lymph node involvement, lymphatic invasion, perineural invasion and surgical margin, left tumor localization and early stage tumor were good prognostic factors in terms of DFS and OS. On multivariate analysis De-Ritis ratio, lymph node involvement, perineural invasion status, surgical margin status and tumor localization was an independent prognostic factor for DFS [De-Ritis ratio HR 0.468, 95CI 0.358-0.613, $p < 0.001$]. We also found that De-Ritis ratio, degree of differentiation, lymphatic invasion status, perineural invasion status and stage were independent prognostic factors for OS on multivariate analysis [De-Ritis ratio HR 0.354, 95 CI 0.407-0.702, $p < 0.001$].

Conclusion: Our study first established a connection between the preoperative De-Ritis ratio and patients undergoing curative resection for non-metastatic colorectal cancer, suggesting that De-Ritis ratio was a simple, inexpensive, and easily measurable marker as a prognostic factor, and may help to identify high-risk patients for treatment decisions.

Key words: De Ritis ratio, prognostic factor, AST, ALT, colorectal cancer, survival

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kolorektal kanser (KRK), hem erkek hem de kadınlarda dünyadaki en yaygın üçüncü kanserdir. Batı ülkelerinde ise kansere bağlı ölümler arasında ikinci sırada yer alır[1]. Patolojik evreleme ve spesifik histopatolojik özelliklerin değerlendirilmesi, erken evre KRK'de prognoz ve adjuvan tedavi kararının anahtar belirleyicileri olarak kabul edilir.

Kolorektal kanserde bir takım prognostik faktörler tanımlanmıştır. Kanser evresi en önemli bağımsız prognostik faktördür.

Kolorektal kanserdeki diğer önemli prognostik belirteçler, preoperatif serum karsinoembriyonik antijen (CEA) seviyesi [3], tanı anında perforasyon / obstrüksiyon varlığı [4] , lenf nodu tutulumu [5], ektramural tümör varlığı [139], lenfovasküler ve perinöral invazyon [7,156], histolojik farklılaşma derecesi [9] ve histolojik alt tip [166,11], rezidüel tümör [12], primer tümörün lokalizasyonu [13] ve mikrosatellit instabilitesi (MSI) [14], RAS [15,16] ve BRAF [17] mutasyonları gibi moleküler ve patolojik özelliklerdir. Kolorektal kanserli hastalar için risk değerlendirme faktörlerinin çoğunluğu cerrahi patoloji sonucuna dayanmaktadır. Bununla birlikte, daha uygun fiyatlı, uygun şekilde elde edilebilir ve uygulanabilir yeni serum biyobelirteçleri risk tanımlanmasına katkıda bulunacaktır.

Aspartataminotransferaz (AST) ve Alaninaminotransferaz (ALT) çeşitli klinik alanlarda çok yaygın kullanılan karaciğer enzimleridir. AST ve ALT çoğunlukla karaciğerden kana salınmakla beraber, hem malign olan hem de malign olmayan hücrelerden de salgılanmaktadır ve yapılan çalışmalarda evreden bağımsız olarak bazı kanser türlerinde (prostat, üst üriner sistem ürotelyalkarsinom, endometriyum, meme, pankreas, kolorektal, baş boyun, böbrek ve kolonajokarsinom kanserlerinde) prognostik önemi olduğu gösterilmiştir [18-20].

AST ve ALT'nin serum düzeylerinin oranı ilk olarak Fernando De Ritis tarafından tanımlanmıştır ve onun tarifinden sonra AST ve ALT düzeyleri arasındaki oran (AST/ALT) De-Ritis oranı olarak kabul edilmiştir [21].

AST/ALT oranının (De-Ritis Oranı) yükselmesi, prostat kanseri, üst üriner sistem ürotelyalkarsinom, böbrek kanserleri, mesane kanseri, baş-boyun ve kolonajokarsinom

gibi bazı kanser tiplerinde yeni ve kötü prognostik göstergeler olarak kabul edilmektedir [22-27].

Bezan ve ark. Tarafından metastatik olmayan renal hücreli karsinomalı hastalarda preoperatif artmış De-Ritis oranının, patolojik T evresi ve histolojik tümör nekrozu dahil olmak üzere birkaç prognostik faktörle istatistiksel olarak anlamlı derecede ilişkili olduğu bildirilmiştir ($p < 0.05$). Aynı çalışmada çok değişkenli analizde artmış preoperatif AST / ALT oranı metastazsız sağkalım (HR 1.61, % 95 CI 1.25-2.07, $p < 0.001$) ve genel sağkalım (HR 1.76, % 95 CI 1.34-2.32, $p < 0.001$) için bağımsız bir prognostik faktör olduğu bulunmuştu [28]. Başka bir çalışmada Gorgel ve ark. Tarafından metastatik olmayan mesane kanserlerinde de yüksek AST / ALT oran grubun hem hastalık spesifik sağkalım hem de genel sağkalımlarının daha kötü olduklarını gösterilmişti (her iki durum için $p < 0.001$)[25]. Bu çalışmalarda De-Ritis oranının yükselmesinin aerobik glikolizin artmasıyla ilişkili olduğu öne sürülmüştür. Bu etki Warburg Etkisi olarak bilinmektedir [29]. Artan glikolizin, nikotinamidadenindinükleotid ilişkili enzim ve glikoz taşıyıcıları ile ilişkili mitokondriyal aktivitelerdeki çeşitli değişikliklerle bağlantılı olduğu bilinmektedir [30]. Son zamanlarda yapılan çalışmalar, çoğalan kanser hücrelerinin, aerobik glikolizinin yanı sıra, AST ve ALT tarafından katalize edilen, nükleotid ve esansiyel olmayan aminoasit biyosentezinin idamesi için glutamin metabolizmasının arttığını göstermiştir [31-35].

AST ve ALT günlük pratikte en sık kullanılan serum biyobelirteçleridir. Şu ana kadarki bilgilerle, De-Ritis oranının metastatik olmayan kolorektal kanserli hastaların sağkalımı için prognostik bir rolü olup olmadığı açık değildir. Bu nedenle bu çalışmayla metastatik olmayan KKK'li hastalarda preoperatif De-Ritis oranının prognostik etkisini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kolorektal Kanserlerin (KRK) Temel Karakteristikleri

İleri yaşlarda (> 50 yaş) insidans belirgin olarak artmaktadır. Genellikle öncül adenomatöz poliplerden köken alırlar. Kolonoskopi ile erken tanı ve erken evre olgularda tedavi mümkündür. Genetik yatkınlık ve ailede KRK öyküsü olanlarda erken yaşlarda KRK'ler gelişebilir. Etkilenen segmentin cerrahi rezeksiyonu temel tedavi yaklaşımıdır. İleri evre olgularda adjuvant ve yeni tedavi yaklaşımları mevcuttur.

2.2. Epidemiyoloji

GLOBOCAN 2018 verilerine göre, kolon kanseri dünyadaki en sık görülen dördüncü, rektum kanseri ise en sık görülen sekizinci kanserdir. İkisi birlikte düşünüldüğünde KRK, tüm kanser teşhislerinin % 11'ini oluşturan, dünya çapında en yaygın tanı alan 3. kanser türüdür [36].

2018 yılında, yaklaşık 576.000 erkek ve 521.000 kadın hastaya kolon kanseri teşhisi konması beklenmektedir. Bu insidans 0-74 yaş arası erkekler arasında % 1.51, kadınlar arasında % 1.12 kümülatif kolon kanseri riski teşkil etmektedir. Yaklaşık 430.000 erkek ve 274.000 kadına da rektum kanseri teşhisinin konması beklenmektedir. Kümülatif ömür boyu riskleri sırasıyla % 1.2 ve % 0.65'tir [36].

KRK erkeklerde kadınlardan daha sık görülür ve gelişmiş ülkelerde, gelişmekte olan ülkelere göre 3-4 kat daha sık görülür.

Genel olarak, KRK insidansı bölgeler arasında oldukça değişkendir ve insidansında ülkeler arasında sekiz kata kadar değişiklik görülür. Kolon kanseri için, Güney Avrupa, Avustralya / Yeni Zelanda ve Kuzey Avrupa en fazla görülme bölgeleridir. Rektal kanser için bu bölgeler Doğu Avrupa, Avustralya / Yeni Zelanda ve Doğu Asya'dır. Kuzey Amerika ayrıca her iki kanser için de en yüksek insidans oranlarının görüldüğü bölgeler arasında yer almaktadır. 100,000 nüfus başına KRK sıklığı en yüksek olan ülke, erkekler arasında Macaristan (70,6) ve kadınlar arasında Norveç'tir (29,3).

Japonya, Güney Kore, Suudi Arabistan, Umman, Yemen, Birleşik Arap Emirlikleri, Bahreyn, Katar, Kuveyt ve Slovakya'da KRK erkeklerde en fazla teşhis

edilen kanserdir. Afrika'nın tüm bölgeleri ve Güney Asya, her iki cinsiyet için en düşük insidans oranlarına sahiptir.

Türkiye Birleşik Veri Tabanının 2015 verilerine göre KRK erkeklerde ve kadınlarda en sık görülen üçüncü kanser türüdür. Erkeklerde yüz binde 23,1 ve kadınlarda ise yüz binde 14,4 sıklığında görülmektedir. Toplam 7058 vakanın yer aldığı veri tabanında KRK'lerin % 95,8'ini adenokarsinom, % 1,2'sinin karsinoid tümör, % 0,3'nün Squamöz hücreli karsinom ve % 1,5'unun da taşlı yüzük hücreli tümör olduğu görülmektedir [37].

2.3.Risk Faktörleri

Çevresel ve genetik faktörler, KRK gelişme olasılığını artırabilir. Kalıtsal yatkınlık, KRK gelişme riskini en fazlaartışaneden olsa da, KRK'lerin çoğu ailesel olmaktan ziyade sporadiktir [41].

Birçoğu otozomal dominant (OD) kalıtılan bazı spesifik genetik bozukluklarda, kolon kanseri gelişme riski çok yüksektir. FAP (Familyal Adenomatöz Polipozis)ve HNPCC (Hereditör Nonpolipozis Kolorektal Kanser) en yaygın ailesel KRK sendromlarıdır fakat ikisi birlikte tüm KRK vakalarının % 5'ini oluşturmaktadır [42].

2.3.1. Adenomatöz Polipozis Sendromları

2.3.1.1. FAP

FAP ve varyantları (Gardner sendromu, Turcot sendromu, Atenüe FAP) tüm KRK vakalarının % 1'inden azını oluşturur. Tipik FAP'ta çocukluk çağında kolonda çok sayıda adenom oluşur. Semptomlar ortalama 16 yaşında başlar ve tedavi edilmemiş vakalarda % 90 olasılıkla 45 yaşına kadar KRK gelişir. Atenüe FAP kolon kanseri gelişimi açısından yüksek risk oluşturur fakat daha az adenom oluşturması ve daha geç yaşta kanserleşmesiyle karakterizedir. FAP, 5. Kromozomdaki APC geninin germline mutasyonu sonucu oluşur. Aynı gen Atenüe FAP'tan da sorumludur fakat genin farklı bir kısmındaki mutasyon sonucu oluşur [43].

2.3.1.2. MUTYH ilişkili polipozis (MAP)

MAP otozomal resisif kalıtılan, baz eksizyon tamir geni olan MUTYH'deki mutasyon sonucu oluşan bir sendromdur. MAP'ta fenotip çeşitlidir fakat tipik olarak 500'den az adenomun olduğu polipozis fenotipiyle prezente olabilir.

2.3.1.3. Lynch Sendromu

HNPCC veya Lynch sendromu, OD kalıtılan, FAP'tan ve varyantlarından daha sık görülen bir sendromdur. Tüm KRK'lerin % 3'ünden sorumludur. KRK, endometriyum ve diğer kanserler ilgili güçlü bir aile öyküsü olması durumunda Lynch sendromundanşüphelenilebilir.

Lynch sendromu adı, konu hakkında ilk çalışmaları yapan Dr. Henry Lynch'ten gelir.

Lynch sendromu terimi günümüzde genetik olarak DNA mismatch repair (MMR) genlerinden birinde, genellikle hMLH1, hMSH2, hMSH6 veya hPMS2'de bir defekt olduğu tespit edilen durumlar için kullanılmaktadır. Genel bir kural olarak, Lynch sendromlu hastalar, bir MMR geninin bir alelinde bir germline mutasyonuna sahiptir ve ikinci alel, KRK'lerde mutasyon, heterozigozite kaybı veya promotör hipermetilasyonu ile epigenetik susturma yoluyla somatik olarak inaktive edilir. Sonuç olarak, Lynch sendromu KRK'lerinde, DNA MMR genleri defektiftir ve mikrosatellit instabilitesi mevcuttur.

Lynch sendromlu hastalarda gelişen kolorektal tümörler erken başlangıç yaşı ve sağ taraf lezyonlarının baskınlığı ile karakterizedir. İlk kanser tanısında ortalama yaş yaklaşık 48 olup, bazı hastalar 20'li yaşlarında başvurmaktadır. İlk lezyonların yaklaşık % 70'i, splenik fleksuranın proksimalinde ortaya çıkar ve yaklaşık % 10'u senkron veya metakron kansere sahip olur. Segment rezeksiyonu olanlarda metakron KRK gelişme ihtimali yüksektir [44].

Ekstrakolonik kanserler Lynch sendromunda yaygındır. Özellikle bazı ailelerde mutasyonu taşıyan kadınların % 60'ına kadar meydana gelebilen endometrial karsinom çok yaygındır. Neoplazm oluşma riski olan diğer yerler arasında over, mide, ince bağırsak, hepatobiliyer sistem, beyin ve renal pelvis veya üreter ve muhtemelen meme ve prostat bulunur.

2.3.2. Kalıtsal meme ve over kanseri sendromu

Kalıtsal meme ve over kanserli hastaların çoğunda BRCA1 ve BRCA2 genlerinde mutasyonlar vardır. BRCA'daki patojenik varyantlara atfedilebilen kalıtsal meme ve over kanserleri, OD kalıtlıdır; özellikle erken başlangıçlı meme kanseri başlangıcı tipiktir. Fallop tüpleri, prostat, pankreas gibi diğer organların tümörlerinde artış görülmüştür. Her ne kadar BRCA taşıyıcılarında KRK riski ile ilgili veriler tutarsız olsa da, 18 kohort ve vaka kontrol çalışmasının bir meta analizi, BRCA1 taşıyıcılarının KRK için daha yüksek risk taşıdığını göstermiştir [45].

2.3.3. Ülseratif kolit

Kronik ülseratif kolit ve KRK arasında iyi belgelenmiş bir ilişki mevcuttur. Pankolitli hastalarda, genel popülasyonda beklenen insidansa kıyasla KRK riskinde 5-15 kat artış varken, kolonun sol tarafı ile sınırlı olan hastalık yaklaşık üç katlık bir rölatif risk ile ilişkilendirilir. Çalışmalarda sadece proktit veya proktosigmoidit olan hastalarda KRK riskinin anlamlı olarak artmadığı görünmektedir [46]. Bazı enflamatuvar kolit tedavilerinin KRK riskini azaltabildiğine dair çalışmalar mevcuttur [47]. Kolon kanseri riskindeki artış, pankolitin ilk teşhisinden yaklaşık 8 ila 10 yıl sonra ve sol kolonla sınırlı kolitin ilk teşhisinden 15 ila 20 yıl sonra başlar.

2.3.4. Crohn hastalığı

Çok daha az veri bulunmasına rağmen, Crohn hastalığına bağlı pankolitin, ülseratif kolite bağlı pankolit ile benzer rölatif kolon malignitesi riski ile ilişkili olduğu görülmektedir.

2.3.5. Abdominopelvik radyasyon

Karın ve pelvis bölgesine radyoterapi alan hastalarda gastrointestinal malignite, özellikle de KRK görülme ihtimali artar [48]. İki büyük veritabanı incelemesinde prostat kanseri için radyoterapi alma öyküsü olmasının, rektal kanser riskini artırdığı görülmüştür [49,50].

2.3.6. Kistik fibrozis

Meta analizlerde kistik fibrozisin KRK riskini artırdığı saptanmıştır, CFF (The Cystic Fibrosis Foundation) kistik fibrozisli hastalarda KRK taraması yapılmasını öneren rehber hazırlamıştır [51].

2.3.7. Irk ve cinsiyet

Afikalı Amerikalılar ABD’de yaşayan tüm etnik gruplar içinde en yüksek KRK görülme oranına sahip ırktır, KRK mortalitesi beyazlara göre ortalama % 20 daha yüksektir[52]. KRK mortalitesi erkeklerde % 25 daha fazladır [53].

2.3.8. Akromegali

Birçok çalışma özellikle de kontrolsüz akromegalisi olan hastalarda kolonda adenom ve KRK görülme riskinin arttığını belirtmektedir [54]. Akromegali Konsensus Grubunun rehberine göre, Akromegalinin tanı anında, premalign kolon poliplerinin erken tanı ve tedavisi için kolonoskopi yapılması önerilmektedir.

2.3.9. Renal transplantasyon

Uzun süreli immünsüpresyonla ilişkili renal transplantasyon hastalarında KRK riski artmıştır [55].

2.3.10. Obezite

13 çalışmadan elde edilen verilerin sistematik derlemesi ve meta-analizi, erken yetişkinlik ile orta yaş arasındaki kilo alımının, KRK riskinde ılımlı ama anlamlı bir artışla ilişkili olduğunu bildirmiştir [56]. Orta yaş ve yaşlılık arasındaki kilo alımı için risk oranı düşüktür, ancak yine de istatistiksel olarak anlamlıdır. En fazla kilo alanlarda risk en yüksektir. Obezitenin de, KRK'den ölme olasılığını arttırdığı görülmektedir.

2.3.11. Diabetes Mellitus ve insülin direnci

14 çalışmanın meta analizine göre (6 vaka kontrolü ve 8 kohort) Diabetes Mellitus (DM) hastalarında kolon kanseri riskinin diyabetik olmayanlara göre yaklaşık % 38 daha yüksek olduğu tahmin edilmektedir [57]. DM ile KRK ilişkisininin olası bir açıklaması hiperinsülinemidir. İnsülin kolonik mukozal hücreler için önemli bir büyüme faktörüdür ve kolonik tümör hücrelerinin bölünmesini uyarır [58]. Risk artışına ek olarak DM, KRK prognozunu da olumsuz yönde etkiler [59].

2.3.12. Kırmızı et ve işlenmiş et

Veriler tümüyle tutarlı olmasa da, uzun süreli kırmızı et veya işlenmiş et tüketiminin, özellikle sol kolon tümörler için artmış KRK riski ile ilişkili olduğu görülmektedir [3, 64]. Yüksek sıcaklıkta pişirmenin (örneğin mangalda veya tavada kızartma), poliaromatik hidrokarbonların ve diğer kanserojenlerin üretilmesiyle riske katkıda bulunduğu belirtilmiştir. Yağsız kırmızı et daha az riskle ilişkilendirilebilir [65].

2.3.13. Sigara

Sigara içmek, KRK'nin görülme sıklığı ve mortalite ile ilişkili bulunmuştur. 106 gözlemsel çalışmanın meta analizi, sigara içenler arasında hiç sigara içmemiş olanlara kıyasla KRK gelişme riskinin arttığını göstermiştir (RR 1.18, % 95 CI 1.11-1.25)[66]. Sigara içenlerde KRK'den ölme riski de artmıştır (RR 1.25, % 95 CI 1.14-1.37). KRK'de sigaranın insidans ve mortalite ile ilişkisi, kolon kanserinde rektum kanserine göre daha güçlüdür. Sigara içmek kolon polipleri için de risk faktörüdür. Ayrıca, Lynch sendromlu hastalarda (HNPCC) sigara içmek, KRK riskini artırabilir [67].

2.3.14. Alkol

Birkaç çalışmada alkol tüketimi ile artmış KRK riski arasında bir ilişki olduğu görülmüştür. 27 kohort ve 34 vaka kontrol çalışmasının meta analizinde, hiç içmeyenlerle karşılaştırıldığında, orta düzey içicilerde (günde iki ile üç içecek, RR 1.21, % 95 CI 1.13 1.28) ve ağır içicilerde (günde ≥ 4 içecek, 1.52 RR, % 95 CI 1.27 1.81), KRK riskinde önemli bir artış olduğu sonucuna varılmıştır ancak hafif içicilerde risk artışı tespit edilmemiştir (günde ≤ 1 içecek, RR 1.00, % 95 CI 0.95-1.05) [68]. Bu artmış

riskin, folat absorpsiyonunun alkolden etkilenmesi ve folat alımının azalması ile ilişkili olabileceği öne sürülmektedir [69,70].

2.3.15. Medikal kastrasyon tedavisi

Surveillance, Epidemiology and End Results Reporting (SEER) / Medicare veritabanında yer alan prostat kanseri tanılı 67 yaş ve üstü 107.859 erkek değerlendirildiğinde, uzun süreli medikal kastrasyon tedavisinin KRK riskini artırabileceği gösterilmiştir [71]. Aynı veritabanına göre Gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) agonisti veya cerrahi kastrasyon tedavisi gören erkeklerde, KRK gelişme riski daha yüksekti ve risk androjen yoksunluk tedavisinin daha uzun sürmesiyle artmıştı [71].

2.3.16. Kolesistektomi

Kolesistektomi ile sağ kolon kanseri arasındaki ilişki bazı çalışmalarda gösterilmiştir. Operasyondan 33 yıl sonraya kadar takip edilen 278.460 hastanın yer aldığı bir çalışmada, kolesistektomi geçirmiş olan hastalarda sağ taraflı kolon kanseri riskinin arttığı bulunmuştur (standardize edilmiş insidans oranı 1.16) [72]. Mekanizmanın kolesistektomi sonrası kolondaki safra asidi kompozisyonundaki değişikliklerle ilişkili olduğu düşünülmektedir [73-75].

2.3.17. Diğer risk faktörleri

Koroner kalp hastalığı varlığı, artmış KRK riski ve adenomlarla ilişkilendirilmiştir [76]. İlişkinin altında yatan mekanizmalar belirsizdir ancak ortak risk faktörleriyle ilgili olabilir. Mesane operasyonundan sonra üreterokolik anastomozlar artmış KRK riski ile ilişkilidir[77].Manitoba Kanser Kayıtları'ndan yapılan bir kohort çalışması, endometriyal kanserli genç kadınların (50 yaş ve altı), genel popülasyona göre dört ila beş kat daha fazla KRK gelişme olasılığı olduğunu ileri sürmektedir[84].

Bazı bakteriyel ve viral ajanların (örneğin Streptococcus bovis, Helicobacter pylori, JC virüs, HPV, Fusobacterium), bağırsakların patojenik E. Coli suşlarıyla kolonizasyonu ve bağırsak bakteriyel mikrobiyotasının çeşitliliğinin azalmasının KRK

için risk faktörü olarak öne sürülmüştür [85-93]. H. pylori enfeksiyonu ile kolorektal polipler ve KRK arasında bir ilişki tanımlanmıştır ancak hala tartışmalıdır [85,94,95].

2.4. Koruyucu Faktörler

Meyve ve sebzedden zengin bir diyetin KRK'e karşı koruyucu olduğu bilinmektedir. Meyve ve sebzelerin hangi faktörler nedeniyle koruyucu olduğu tam olarak ortaya konamamıştır fakat lif, antioksidan, vitaminler, folik asit, selenyum gibi bazı mineraller ya da fitokimyasalların buna neden olabileceği düşünülmektedir. Posa ise fekal transit zamanını kısaltarak fekal karsinojenlerle kolonun temasını azaltır, dışkı kütlelerini artırarak karsinojenleri dilüe eder [96]. Fakat posadan zengin beslenmenin adenom veya KRK gelişimini azaltmadığına dair bildirimler de mevcuttur [97].

Kırmızı et, hayvansal yağ ve/veya kolesterolden fakir bir diyetin de KRK'den koruyucu olduğunu düşündüren çalışmalar mevcuttur [98]. KRK'de kalsiyumun da koruyucu rolü olduğu düşünülmektedir. Diğer diyet faktörleri arasında folik asit, selenyum, vitamin C, D, E, indoller ve beta karoten sayılabilir. Düzenli fiziksel aktivitenin KRK gelişimini azalttığına dair bildirimler mevcuttur [99].

Uzun süreli aspirin kullanımı KRK insidans ve mortalitesini azaltmaktadır. Yağdan fakir, posadan zengin diyet, düzenli egzersiz ve ideal vücut kilosunu koruma da aspirine eşdeğer ölçüde kanser insidansını azaltıyor gibi görünmektedir. Sulindak gibi diğer non-steroidlerde de KRK gelişimine karşı koruyuculuk gözlemlenmiştir [100]. Postmenapozal hormon kullanımının ve HMG-CoA redüktaz inhibitörlerinin KRK riskini azalttığına dair veriler mevcuttur [101].

2.5. Prognostik faktörler

Kolorektal kanserde çok sayıda prognostik faktör tanımlanmıştır. Kanserinin evresi en önemli bağımsız prognostik faktördür. Erken evre tümörlerde 5 yıllık sağ kalım % 90'ın üzerindedir, ileri evrelerde % 10'un altına düşmektedir [102]. Rektal kanser için neoadjuvan tedavi alan hastalar arasında, tedavi sonrası evre, tedavi öncesi klinik evreye göre daha kesin bir sonuç göstergesidir. Bölgesel lenf nodu tutulumu, uzak metastaz varlığından sonra kolorektal kanserin en güçlü prediktörlerinden biridir. Hastalığın başlangıcındaki patolojik evrenin ötesinde, KRK için en önemli prognostik

belirleyiciler, ektramural tümör varlığı [103,104], lenfovasküler ve perinöral invazyon [119,106], histolojik farklılaşma derecesi [107,115] ve histolojik alt tip [11], preoperatif serum karsinoembriyonik antijen (CEA) seviyesi [3], mikrosatellit instabilitesi (MSI) [14] ve RAS [112] ile BRAF [113] mutasyonları ve tanı anında perforasyon/obstrüksiyon olmasıdır [4].

2.5.1. Patolojik özellikler

2.5.1.1. Lokal tümör yayılımı

Lokal hastalık derecesi (yani tümör penetrasyon derinliği) bağımsız olarak sağkalımı etkiler [115-118].

2.5.1.2. Rezidüel tümör varlığı

Kesin tedaviden sonra rezidüel tümör kötü prognostik bir faktördür [119,120,121,122]. T4 kolon kanserli 152 hastanın yer aldığı bir çalışmada, tamamen rezeke edilmiş T4N0 veya T4 nod pozitif hastalığı olanlara kıyasla, inkomplet rezeke edilmiş 42 hasta için 10 yıllık rekürrensiz sağkalımın anlamlı olarak daha az olduğu görülmüştür (sırasıyla % 19, % 88 ve % 58) [123].

2.5.1.3. Bölgesel lenf nodu tutulumu

Nodal yayılım, uzak organlarda tekrarlayan ölümcül kanser metastaz riskini azaltmak için hem kolon kanseri hem de rektal kanser için adjuvan tedavi endikasyonudur. Hem kolon hem de rektal kanserler için, bölgesel lenf nodu tutulum insidansı hem primer tümörün transmural invazyon derinliği hem de histolojik dereceyle ilişkilidir. İlgili lenf nodlarının sayısı, sağkalımın güçlü bir öngördürücüsüdür [103,125-128]. Bu nedenle TNM sınıflandırması, tutulmuş lenf nodu sayısına göre N'yi sınıflandırır. Tutulan lenf nodlarının sayısı, hem rektal hem de kolon kanseri için, T kategorisinden bağımsız olarak hem N1 hem de N2 kategorisindeki sağkalımları etkiler. Tutulan lenf nodu sayısına ek olarak, cerrahi örnekteki toplam lenf nodu sayısı hem evre II (nod negatif) hem de evre III (nod pozitif) hastalık için prognozu doğrudan etkiler [129-134].

2.5.1.4. Ekstramural non-nodal tümör depositleri

2010 TNM evreleme sınıflandırması, perikolik veya perirektal yağ içinde veya komşu mezenterde her büyüklükte tümörün ayrı nodüllerini belirlemek için "tümör depositleri" terimini kullanan ilk rehber olmuştur [103]. Rezidüel nodal yapıya sahip olmasalar bile nodal metastazların eşdeğeri olarak kabul edilir (tümörün yerini alan bir lenf nodu) ve bölgesel lenf nod metastazı yoksa N1c olarak evrenirler. Her biri ayrı sayılmalıdır ve patoloji raporuna kaydedilmelidir. Bununla birlikte, tanımlanmış bölgesel nodlardan biri veya daha fazlası metastatik tümör içeriyorsa, N kategorisindeki pozitif lenf nodlarının sayısına tümör depositlerinin sayısı eklenmez. En yeni 2017 revizyonu, tümör depositlerinin tanımını daha da netleştirmektedir [104]. N1C evresi, subseroza, mezenter veya peritoneal olmayan perikolik veya perirektal/mesorektal dokudaki tümör birikintileri olarak yeniden tanımlanmıştır. Bu tümör depositlerinin varlığı güçlü bir negatif prognostik özelliktir [136-140]. Prognoz üzerindeki olumsuz etki hem nodal metastaz olan hem de olmayan hastalarda görülür. Ekstramural ekstranodal tümör depositlerinin varlığı, ekstramural venöz invazyon varlığı ile güçlü bir şekilde bağlantılıdır [136,140].

2.5.1.5. Neoadjuvan tedavi sonrası tümör regresyonu

Uygun şekilde seçilmiş rektal kanserli hastalarda, neoadjuvan kemoradyoterapi, tümör cevabı ve küçülme ile önemli şekilde ilişkilidir [141]. Bu hastalar için prognoz en iyi tedavi sonrası patolojik evre ile belirlenir. Rektal kanser için ilk kemoradyoterapi alan hastalar arasında, rezeke edilen örneğin patolojik incelemesi ile tespit edilen tümör eradikasyonu olması, rezidüel tümörü özellikle de rezidüel nod tutulumu olan hastalara kıyasla anlamlı derecede daha iyi prognoz ile ilişkilidir [142].

2.5.1.6. Lenfovasküler invazyon

Hem venöz invazyon (özellikle ekstramural venler) hem de lenfatik invazyon, bağımsız kötü prognoz göstergesidir [119,143,144,145-149].

2.5.1.7. Perinöral invazyon

Çok değişkenli analizlerde perinöral invazyonun kötü prognozla ilişkili olduğunu gösteren kanıtlar vardır [150,151-157]. Prognostik önemi göz önüne alındığında perinöral invazyon, tıpkı lenfovasküler invazyon gibi- ASCO (Amerikan Klinik Onkoloji Derneği) [158], NCCN (The National Comprehensive Cancer Network) ve ESMO'nun (Avrupa Tıbbi Onkoloji Derneği) "yüksek riskli" evre II kolon kanseri tanımında yer alan klinikopatolojik faktörlerden bir diğeridir ki bu da adjuvan tedavi verilmesini etkileyebilecek bir durumdur [159]. Perinöral invazyon bulgusu patoloji raporunda kaydedilmeli ve evreyi etkilemese de TNM evreleme formunda belirtilmelidir.

2.5.1.8. Histolojik tip, farklılaşma derecesi ve müsin varlığı

Genel bir kural olarak, histolojik tipin, birkaç yüksek dereceli alt tip (örneğin, taşlı yüzük, kötü diferansiye veya andiferansiye) istisnaları hariç, kolorektal adenokarsinomlarda bağımsız bir prognostik faktör olduğu kanıtlanmamıştır [107,9,162,163-166]. Histolojik grade, tümör farklılaşma derecesini yansıtır ve evre bağımsız bir prognostik faktör olduğu gösterilmiştir [167,116,9,170-173]. Bununla birlikte histolojik derecelendirme subjektiftir, hekimler arası değişkenlik gösterir [174,175].

2.5.1.9. Tümör sınırı

Tümörün ilerleyen kenardaki konfigürasyonu (yani tümör sınırı), evreden bağımsız olarak prognostik bir öneme sahiptir. Spesifik olarak düzgün bir genişleme sınırının aksine düzensiz, infiltrate eden bir büyüme paterninin, bağımsız olarak kötü prognostik faktör olduğu çok değişkenli analizlerle gösterilmiştir [164,176,177].

2.5.1.10. Konak immün cevabı

Diğer birçok kanser türünde olduğu gibi, tümör infiltrate eden lenfositlerin varlığının çoğu çalışmada iyi bir prognostik faktör olduğu gösterilmiştir [178-187]. Özellikle, bu lenfoid popülasyonlarındaki yüksek yoğunlukta CD8 + T hücreleri ve CD45RO + hücrelerinin (hem CD4 + hem de CD8 + lenfositleri) olmasının, metastatik

yayılanın patolojik kanıtının bulunmaması, erken evre ve iyi hasta sağkalımı ile ilişkili olduğu bulunmuştur [179,181,182,184,186]. Bu verilerden dolayı bazı araştırmacılar, bu cevabın savunma konak mekanizmalarının etkin olduğunu gösterdiğini öne sürmüştür ancak böyle bir hipotezi destekleyen doğrudan veri yoktur [179].

2.5.1.11. Peritümöral fibrozis

Desmoplastik stromal cevap, invaziv KKK'lerde yaygındır ve tümörün tipik katılığında sorumludur. Bazı çalışmalarda [118,164,188,189], peritümöral fibrozisin bağımsız bir negatif prognostik faktör olduğu gösterilmiştir.

2.5.1.12. Tümör yerleşimi

Pek çok çalışmada primer tümör yerleşimi KKK'de prognostik bir faktördür [194-199]. Hastalığın tüm evrelerinden hastaların olduğu, toplam 1.427.846 hastayı içeren 66 çalışmanın meta analizinde, sol taraflı primer tümör yerleşimi (splenik fleksura ve distalindeki tümör yerleşimi) ölüm riskini anlamlı derecede düşürmüştür (HR 0.82, % 95 CI 0.79-0.84) ve bu durum evre, ırk, adjuvan kemoterapi kullanımı, çalışma yılı ve dahil edilen çalışmaların kalitesi gibi faktörlerden bağımsızdır [13]. Tümör yerleşimi aslında moleküler biyolojideki değişikliklerin bir göstergesi olabilir. Örneğin bir çalışmada, BRAF veya KRAS'taki (ki kötü prognoz ile ilişkili) mutasyonlar proksimal (sağ taraf) kanserlerde daha yaygın iken, distal (sol taraftaki) tümörlerin mutasyona uğramamış olmaları daha muhtemeldi [200].

2.5.2. Klinik özellikler

Preoperatif yüksek serum karsinoembriyonik antijenin (CEA) seviyeleri, obstrüksiyon veya perforasyon varlığı gibi bazı klinik özellikler prognoz ile ilişkilidir.

2.5.2.1. Preoperatif serum CEA seviyesi

Birçok araştırmada preoperatif serum CEA seviyelerinin prognostik önemi olduğu bulunmuştur. Fakat CEA seviyesinin cutoff değeri hala tartişmalıdır. Bazı alışmalarda, CEA seviyesinin ≥ 5.0 ng/mL olmasının tümör evresinden bağımsız olarak sağkalım üzerinde olumsuz bir etkiye sahip olduğu görülmüştür [115,106,201-208]. Diğer alışmalar ise 3.0 ng / mL'lik bir cutoff değerinin rekürrens için maksimum hassasiyet ve özgülük sağladığını öne sürmektedir [209].

2.5.2.2. Obstrüksiyon ve perforasyon

Pek çok çalışma kolon ve rektum kanserleri için tanı anında klinik obstrüksiyon varlığının olumsuz prognostik etkisi olduğunu ortaya çıkarmıştır [212-219]. Benzer şekilde, çoğu çalışmada [4,217-223] perforasyonun kötü prognostik bir özellik olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmaların çoğu, obstrüksiyon ve / veya perforasyonun, çok değişkenli analizde daha kötü hayatta kalma oranının bağımsız olarak prediktörü olduğunu göstermesine rağmen, bazıları, obstrüksiyon veya perforasyon gibi konular nedeniyle acil cerrahi müdahale gerektiren KRK'lerin genellikle daha agresif histopatolojik profil gösterdiği sonucuna varmıştır (daha ileri aşama, olumsuz histolojik özellikler) [224].

2.5.3. Moleküler faktörler

Moleküler özelliklerin evreden bağımsız olarak prognozu etkileyebileceği gösterilmiştir. Çeşitli moleküler özelliklerin prognostik önemini araştıran çok sayıda araştırmaya rağmen, şu anda klinik karar vermede kullanılan moleküler faktörler, DNA mismatch repair (MMR) proteinlerinin durumu ve BRAF, RAS mutasyonlarıdır. Bu faktörler kemoterapi etkinliği açısından hem prognostik hem de prediktifdirler.

2.5.3.1. Mismatch tamir eksikliği (MMR)

DNA MMR genlerinden birindeki mutasyonlar, Lynch sendromunda ve sporadik kolon kanserlerinin % 15-20'sinde bulunur [225]. dMMR tümörlerinin karakteristik genetik imzası, yüksek sayıda DNA replikasyon hatası (RER +) ve yüksek düzeyde DNA MSI olup, mikrosatellit lokusunun % 30'undan fazlasında kararsızlık olarak

tanımlanmaktadır [226,227]. MSI terimi, tekrarlanan birimlerin insersiyonu veya delesyonu sonucu oluşan kısa tekrarlanan DNA dizilerinin genişlemesi veya daralması anlamına gelir. MSI'si yüksek hücreli tümörler, düşük MSI'li veya MSS (mikrosatellit stabil) olan tümörlerden daha iyi bir prognoza sahiptir. Yüksek MSI, evre 2 hastalığı olan kişilerin % 20'sinde, evre 3 hastalığı olanların % 10'unda ve evre 4 hastalığı olanların % 5'inden azında görülür.

Bu bulgunun biyolojik temeli bilinmemektedir. MSI hem 2010 hem de 2017 TNM evreleme kriterlerindedegerlendirilmesi için önerilen, klinik olarak önemli prognostik faktörlerden biridir [103,104].

2.5.3.2. KRAS, NRAS ve BRAF

RAS ve BRAF mutasyonları metastatik KKK'de prognostik ve prediktif değere sahiptir. KRAS ve/veya NRAS mutant olgularda hedefe yönelik tedavilere cevap verme ihtimali düşüktür (EGFR'yi hedef alan ajanlar için etkinlik eksikliğini gösterir), prognozu kötüdür. BRAF gen mutasyonuna sahip olgularda da prognoz kötüdür. Tüm kolorektal kanserlerin % 10'undan azı BRAF gen mutasyonuna sahiptir.

2.6. Histolojik sınıflandırma

Kolon ve rektumdaki tümörlerin büyük çoğunluğu karsinomlardır. Diğer histolojik tipler (nöroendokrin neoplazmalar, hamartomalar, mezenkimal tümörler, lenfomalar) nispeten nadirdir. Karsinomların % 90'ından fazlası adenokarsinomlardır. Geleneksel adenokarsinom, histolojik tümör derecelendirmesinin temelini oluşturan glandüler oluşumla karakterizedir. İyi farklılaşmış adenokarsinomda tümörün % 95'inden fazlası glandüler yapı gösterir. Orta derecede farklılaşmış adenokarsinom % 50-95 oranında gland oluşumu gösterir. Kötü derecede farklılaşmış adenokarsinom % 50'den azı gland oluşumu gösterir. Çoğu kolorektal adenokarsinoma (~% 70) orta derecede farklılaşmış olarak teşhis edilir. İyi ve kötü farklılaşmış karsinomalar sırasıyla % 10 ve % 20'dir.

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflandırmalarında; adenokarsinom, müsinöz, medüller, mikropapiller, kribriform komedo tipi, adenoskuamöz, iğ hücreli ve andiferansiye tip gibi bazı histolojik kolorektal karsinom varyantları listelenmiştir.

Müsinöz adenokarsinom, müsinöz komponentin tümörün % 50'sinden fazla olması olarak tanımlanır [228]. Belirgin bir müsin bileşeni (>% 10) olan ancak tümörün % 50'sinden az yer kaplayan olgular müsinöz özellikler içeren adenokarsinom veya müsinöz diferansiyasyon gösteren adenokarsinom olarak tanımlanır. Müsinöz adenokarsinom tipik olarak hücre dışı müsin havuzları ile büyük salgı yapıları gösterir. Müsinöz karsinomlar diğer tiplere göre daha ileri evrede tanı alır ve daha kötü prognoz gösterirler [234,235].

Midedekinin aksine, taşlı yüzük hücreli adenokarsinom kolorektumda nadir görülür ve kolorektal karsinomların % 1'inden azını temsil eder. Taşlı yüzük hücreli karsinom, çekirdeği çevreye iten belirgin bir intrasitoplazmik müsin vakuolü ile karakterizedir. Müsinöz karsinoma benzer şekilde bu hücrelerin oranı tümörün % 50'sinden fazladır. Taşlı yüzük hücreli karsinom kötü diferansiyedir ve kötü prognoza sahiptir [229].

Medüller karsinom ise her 10.000 KRK olgusunun 5-8 tanesinde görülen çok nadir bir varyanttır [230].

Andiferansiye karsinom ve skuamöz hücreli karsinom ise kolorektal karsinomların % 1-2'sini oluştururlar [231].

2.6.1. İmmünohistokimya

Sitokeratin 20 (CK20) ve kaudal tipte homeobox 2 (CDX2), bağırsak farklılaşmasının en hassas ve spesifik markırlarından ikisidir ve kolorektal kökenli adenokarsinomların doğru tanımlanmasında son derece yararlı immünohistokimyasal belirteçlerdir [232]. Bununla birlikte konvansiyonel kolon adenokarsinomlarından farklı olarak medüller alt tipte CK20 ve CDX2 eksprese edilmez, yaygın KRK belirteçlerinden olmayan calretinin, CK7, SATB2 ve CDH17 gibi immünohistokimyasal markırlar eksprese edilir [233].

2.7. Klinik Özellikler

KRK semptomları, tipik olarak, tümörün lümen veya bitişik yapılarla büyümesinden kaynaklanır. Sonuç olarak, semptomatik prezentasyon genellikle nispeten ilerlemiş KRK'nin bir belirtisidir. Semptomatik KRK ile başvuran hastaların

çoğunda hematokezya veya melena, karın ağrısı, başka şekilde açıklanamayan demir eksikliği anemisi ve / veya bağırsak alışkanlıklarında bir değişiklik vardır [244]. Tablo 1'de bazı başlangıç semptomlarının görülme sıklıklarına göre dağılımı gösterilmiştir.

Tablo 1.Bazı başlangıç semptomlarının görülme sıklıklarına göre dağılımı

Abdominal ağrı	% 44
Dışkılama alışkanlığında değişiklik	% 43
Hematokezya veya melena	% 40
Güçsüzlük	% 20
Başka gastrointestinal yakınma olmaksızın anemi	% 11
Kilo kaybı	% 6

15 çalışmanın meta analizi, KRK tanısı için bireysel semptomların duyarlılığının zayıf olduğu (% 5-64 arasında değişen) ve düşük prevalanslı bir hastalık için bekleneceği gibi özgüllüğün sınırlı olduğu sonucuna varmıştır [229]. Bununla birlikte koyu kırmızı rektal kanama ve karın kitlesi için özgüllük % 95'ten büyüktür. Karın ağrısı; lümen kısmi obstrüksiyon, peritona yayılım veya jeneralize peritonite yol açan intestinal perforasyon nedeniyle oluşabilir.

Bağırsak alışkanlığı değişikliği, sağ kolon tümörlerinde sol kolon tümörlerine göre daha sık görülen bir semptomdur çünkü dışkı içerikleri proksimal kolonda sıvıdır ve lümen kalibresi daha büyüktür ve bu nedenle obstrüktif semptomlar görülme olasılığı daha düşüktür.

Hematokezya kolon kanserinden daha fazla rektum kanserinde görülür. Tespit edilemeyen kan kaybından kaynaklanan demir eksikliği anemisi, sağ taraf KRK'lerde daha sık görülür ve sıklıkla tanıda gecikme olduğunu düşündürür [236]. Kilo kaybı, hastaların kolonoskopi için yönlendirilmelerinin yaygın bir nedenidir, ancak KRK'de görülen semptomların nadir bir sebebidir.

Daha nadir semptomlar arasında obstrüksiyon bulgusu olarak abdominal distansiyon, bulantı ve kusma sayılabilir.

2.8. Tanı

KRK'lerin büyük çoğunluğu adenomatöz polip zemininde geliştiği için taramada amaç; adenomatöz polipleri erken dönemde saptamak, çıkarmak ve böylece kanser gelişimini önlemek, kansere bağlı morbidite ve mortaliteyi azaltmaktır [239].

2.8.1. Dışkıda gizli kan testi (DGKT)

DGKT'nin amacı polip ya da kitle yüzeyinden olan az miktardaki kanamaları dışkıda saptamaktır. Günümüzde en yaygın kullanılan test Guaiac tabanlı, peroksidaz aktivitesine dayalı testlerdir [Guaiac-based fecal occult blood test (gFOBT)] Kanın kolondan veya daha proksimalden gelip gelmediği hakkında bilgi vermez, bazı gıdalardan ve ilaçlardan etkilenip yanlış pozitif ya da negatif sonuç verebilir, bu nedenle işlem öncesi diyet gerektirir.

Daha yakın zamanda geliştirilen diğer DGKT yöntemi, insan hemoglobinindeki globinine karşı oluşan antikorların saptandığı immunokimyasal yöntemdir. En önemli avantajları; diyet gerektirmemesi ve treitz ligamanının proksimalinde olan kanamalarda pozitif sonuç vermemesidir.

DGKT'nin orta riskli grupta yer alan kişilere tarama amacıyla yıllık ya da 2 yılda bir uygulanması ile KRK mortalitesinin % 15-33 oranında azaldığı 3 büyük randomize çalışma ile gösterilmiştir [240-242]. Hangi yöntemle bakılmış olursa olsun DGKT sonucu pozitif çıkan bireylere kolonoskopi uygulanmalıdır [243].

2.8.2. Fleksibl sigmoidoskopi (FS)

Klinisyene kolonu direkt olarak görme, lezyonlardan biyopsi alabilme ya da lezyonu çıkarma olanağı sağlar. FS ile yapılan taramalarda rektosigmoid kanser mortalitesinin yaklaşık % 60 oranında azaldığı ve bu koruyucu etkinin 6-10 yıl sürdüğü gösterilmiştir [100,245]. Tarama amacıyla 5 yılda bir tekrarlanır. FS'de 1 cm'den büyük polip veya çapı ne olursa olsun adenomatöz polip saptandığında kolonoskopi yapılmalıdır.

60 cm'lik esnek sigmoidoskop splenik fleksuraya kadar ulaşabilir. Bir çalışma, erkeklerde ilerlemiş kolon lezyonlarının % 66'sının sigmoidoskopi ile tespit edilebileceğini göstermiştir [246]. Kolon lezyonlarının (kanserler veya polipler)

kadınlarda proksimal olma olasılığı daha yüksektir. Hasta hazırlığı kolonoskopi veya BT kolonografiye (sanal kolonoskopi) göre daha az zahmetlidir ve işlem sedasyon olmadan yapılabilir. En önemli komplikasyon perforasyondur. Bir çalışmada perforasyon oranları 1000 sigmoidoskopide 0.88 olarak bildirilmiştir [248]. Bu oran kolonoskopide saptanan oranın yarısı kadardır (OR 0.55).

2.8.3 Kolonoskopi

Tanı ve taramada altın standarttır. Bir adenomun oluşması ve ardından kansere dönüşmesi deneysel modellerde ortalama 10 yıl sürmektedir ve FS ile tarama yapıldığında 2. işlemin 6-10 yıl sonra yapılmasının yeterli olduğu gösterilmiştir. Buradan yola çıkarak kolonoskopi ile tarama aralığı olarak 10 yıl önerilmektedir. Kolonoskopide 1 cm çapın altındaki polipler gözden kaçırılabilir [243]. Ayrıca, kolonoskopi tarama sigmoidoskopi ile gözden kaçan proksimal lezyonları saptama potansiyeline sahiptir [250,251].

Tarama kolonoskopisi ile ilişkili komplikasyon riski, FS ile ilişkili komplikasyon riskinden daha yüksektir (OR 1.8) [248]. Majör komplikasyon oranı (perforasyon ve majör kanama) 1000 kolonoskopi işleminde yaklaşık 1'dir [252-254]. Komorbiditeler, artan yaş, polipektomi ve daha az deneyimli endoskopistler perforasyon riskini arttırmaktadır [253,254]. Bir sağlık sistemi çalışmasında yapılan 16.000'den fazla tanısal kolonoskopide, biyopsi olmadan 1000 işlem başına 0,8, biyopsi veya polipektomi ile 1000 kolonoskopide 7,0 oranında ciddi komplikasyon meydana gelmiştir [255].

2.8.4. Çift kontrastlı Baryum grafisi (ÇKBG)

Tanısal olarak kolonoskopi üstün olsa da taramada DGKT ve FS'den daha üstündür. En önemli dezavantajı pozitif bir bulgu saptandığında ardından kolonoskopi yapılması gereğidir. Tarama aracı olarak seçilecekse her 5 yılda bir yapılması gerekmektedir. Vaka kontrollü bir çalışmada KRK mortalitesini % 33 oranında azalttığı gösterilmiştir [105].

ÇKKG, 1.0 cm'den büyük adenomların yalnızca yarısını ve tüm poliplerin % 39'unu tespit eder [249]. Retrospektif çalışmalar ÇKKG'nin kolorektal kanserlerin % 15-22'sini atlayabileceğini göstermiştir [247].

2.9. Ayırıcı Tanı

KRK'lerin çoğu adenokarsinomlardır. Diğer maligniteler ve hemoroid, divertikülit, enfeksiyon veya enflamatuvar barsak hastalığı gibi iyi huylu lezyonlar dahil pek çok durum KRK'ye benzer belirti veya semptomlara neden olur. Karsinomu kesin olarak dışlamak için total kolon mukozasının doğrudan değerlendirilmesi gerekir. Kolonik kitlenin ayırıcı tanısı, çok sayıda benign ve malign hastalık içerir ve genellikle histolojik değerlendirmeyi gerektirir. Kalın bağırsakta primer olan adenokarsinomlar dışındaki nadir maligniteler Kaposi sarkomu (KS), lenfomalar ve karsinoid tümörlerdir. Yaygın KS, özellikle AIDS'li hastalarda kolonu tutabilir [213].

Kalın bağırsağın primer non Hodgkin lenfoması en sık çekum, sağ kolon veya rektumda ortaya çıkar ve genellikle yetişkinlerde ileri evrede tanı alır. Kolonik lenfoma tipik olarak büyük soliter kitle ile prezente olur fakat multiple polipoid lezyonlar veya yaygın tutulum da meydana gelebilir [211].

Kolonun karsinoid tümörleri en sık apendiks, rektum ve çekumda bulunur ve kolon adenokarsinomlarına göre daha genç yaşta gelişme eğilimindedir. Rektum ve apendiksin karsinoid tümörleri genelde 2 cm'den küçük submukozal nodüller olarak görülür ve yumuşak olma eğilimindedir. Buna karşılık kolonun diğer bölgelerindeki karsinoid tümörler, klinik olarak agresif olabilir ve metastaz yapabilir.

Diğer primer kanserlerdeki metastazlar -çoğunlukla over kanseri- primer kalın bağırsak malignitesini taklit edebilir.

2.10. Metastatik hastalık

ABD'deki KRK vakalarının yaklaşık % 20'si tanı anında metastatiktir [237].

KRK hematojen, lenfatik yolların yanısıra komşu yapılara ve peritona doğrudan yayılım gösterebilir. En yaygın metastaz bölgesel lenf düğümleri, karaciğer, akciğerler ve peritona olur. Sağ üst kadranda ağrısı, abdominal distansiyon, erken doyumluk,

supraklaviküler adenopati veya periumbilikal nodüllerin varlığı genellikle ileri evre hastalığa sıklıkla da metastatik hastalığa işaret eder.

Bağırsak kanalının venöz drenajı portal sistem yoluyla olduğundan, hematojen yayılımın ilk bölgesi genellikle karaciğerdir, bunu akciğerler, kemik ve beyin de dahil olmak üzere diğer birçok organ izler. Bununla birlikte, distal rektumda ortaya çıkan tümörler başlangıçta akciğerlere metastaz yapabilir, çünkü inferior rektal ven portal venöz sisteme değil inferior vena kavaya drene olur.

KRK bazı atipik şekillerde de prezente olabilir. Sebebi bilinmeyen ateş, intraabdominal, retroperitoneal veya karın duvarında abseler, Streptococcus bovis bakteriyemisi ve Clostridium septicum sepsisi, ince bağırsak veya mesane gibi komşu organlara fistüller atipik prezentasyonlar arasında sayılabilir.

Ayrıca KRK primeri bilinmeyen adenokanserlerin yaklaşık % 6'sını oluşturur [238].

2.11. KRK'de Senkron ve Metakron kanserler

2.11.1. Senkron kanserler

Senkron KRK'ler normal bağırsak dokusuyla birbirinden ayrılan, direkt yayılma veya metastaz yoluyla oluşmayan, iki veya daha fazla belirgin primer tümör olarak tanımlanır. Kolon kanserli hastaların % 3-5'inde meydana gelir [192,196]. HNPCC'li hastalar hariç tutulduğunda, insidans bir miktar daha düşüktür (yaklaşık % 2,5). Senkron KRK'ler, soliter maligniteler ile aynı prognoza sahiptir [192].

2.11.2. Metakron kanserler

İlk teşhisten en az altı ay sonra gelişen anastomotik olmayan yeni tümörler olarak tanımlanan metakron KRK'ler, postoperatif ilk beş yılda hastaların % 1,5-3'ünde gelişir, primer kanseri kür olan hastalarda birkaç dekat sonra bu oran % 9'a yükselmektedir.

2.12. Mortalite

KRK'den ölüm oranları, 1980'lerin ortalarından bu yana ABD'de ve diğer birçok batı ülkesinde giderek azalmaktadır [40]. Bu gelişme, en azından kısmen, kolon poliplerinin tespiti ve çıkarılması, daha erken aşamada KRK'lerin tespiti ve daha etkili primer ve adjuvan tedavilere bağlanabilir [169]. Bu verilerin aksine, özellikle Orta ve Güney Amerika ve Doğu Avrupa'da, kaynakları ve sağlık altyapısı daha sınırlı olan birçok ülkede ölüm oranları artmaya devam etmektedir [168].

2.13. Evreleme

KRK'nin evresi tümörün barsak duvarı penetrasyonunun derinliğine, lenf nodu tutulumunun yaygınlığına ve uzak metastaz varlığına göre değerlendirilir.

Geçmişte evreleme için Dukes ve Astler-Coller sınıflandırmaları kullanılmıştır. Dukes sınıflandırması 1932'de, bir patolog olan Dukes tarafından oluşturulmuştur ve yirminci yüzyılın ikinci yarısında standart sınıflama olarak kullanılmıştır. Bu sınıflama rektal kanser için geliştirilmesine rağmen kolon kanseri evrelendirmesinde de kullanılmıştır. Dukes Evre A'da tümör barsak duvarına sınırlıdır. Evre B'de tümör barsak duvarını penetre eder ve evre C'de lenf düğümü metastazı mevcuttur. Daha sonra çeşitli eklemeler yapılarak modifiye Dukes sınıflaması oluşturulmuştur.

Kolorektal kanser için günümüzde en sık kullanılan evreleme sistemi 1987'de Amerikan Ortak Kanser Komitesi (AJCC) tarafından geliştirilen ve Uluslararası Kanser Birliği (UICC) tarafından onaylanan TNM sistemidir. Buna göre 2017 yılında yayınlanan AJCC'nin TNM evrelemesinin 8. Baskısının esasları Tablo 2 ve 3'te gösterilmiştir.

Tablo 2: TNM Evrelemesi [104]

Tümör	Açıklama
Tx	Kolon ya da rektumda tümörün olup olmadığı araştırılmamış
T0	Kolon ya da rektumda tümör araştırılmış ama tespit edilememiş
Tis	Karsinoma in situ
T1	Tümör submukozayı invaze etmiş
T2	Tümör muskularis propriayı invaze etmiş
T3	Tümör muskularis propriayı geçerek perikolorektal dokuları invaze etmiş
T4	Tümör visseral peritonu invaze etmiş veya bitişik organ veya yapıları invaze etmiş veya yapışmış
T4a	Tümör visseral peritonu invaze etmiş (tümör nedeniyle perforasyon ve tümörün visseral periton yüzeyine inflamasyon alanları yoluyla kontinü olarak invaze etmesidahil)
T4b	Tümör bitişik organları veya yapıları doğrudan invaze eder veya onlara yapışır

Lenf Nodu	Açıklama
Nx	Bölgesel lenf nodu tutulumu araştırılmamış
N0	Lenf nodu metastazı yok
N1	1-3 bölgesel lenf nodu pozitif ($\geq 0,2$ mm lenf nodlarındaki tümör) veya herhangi bir sayıda tümör depositi var ve tanımlanabilir tüm lenf nodları negatif
N1a	Bir bölgesel lenf nodu pozitif
N1b	İki veya üç bölgesel lenf nodu pozitif
N1c	Hiçbir bölgesel lenf nodu pozitif değildir, ancak subserosa, mezenter veya peritonealize olmayan perikolik veya perirektal / mesorektal dokularda tümör depositleri vardır.
N2	4 veya dahafazla lenf nodu pozitif
N2a	4-6 lenf nodu pozitif
N2b	7 veya daha fazla lenf nodu pozitif

Metastaz	Açıklama
Mx	Uzak metastaz araştırılmamış
M0	Uzak metastaz yok
M1	Bir veya daha fazla bölgeye veya organa veya peritona metastaz var
M1a	Peritona metastaz olmadan bir uzak organa veya bölgeye metastaz var
M2b	Peritona metastaz olmadan iki veya daha fazla uzak organa veya bölgeye metastaz var
M3c	Sadece peritona metastaz var veya peritonla birlikte uzak organ ve/veya bölgeye metastaz var

Tablo 3: Evreleme [104]

Evre	T	N	M
0	Tis	N0	M0
1	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
2A	T3	N0	M0
2B	T4a	N0	M0
2C	T4b	N0	M0
3A	T1-T2	N1/N1c	M0
	T1	N2a	M0
3B	T3-T4a	N1/N1c	M0
	T2-T3	N2a	M0
	T1-T2	N2b	M0
3C	T4a	N2a	M0
	T3-T4a	N2b	M0
	T4b	N1-N2	M0
4A	Herhangi T	Herhangi N	M1a
4B	Herhangi T	Herhangi N	M1b
4C	Herhangi T	Herhangi N	M1c

2.14. Laboratuvar

Amerikan Klinik Onkoloji Derneği (ASCO) tarafından toplanan meme ve kolorektal kanserdeki tümör belirteçleri üzerine uzman bir panel, serum CEA veya Karbonhidrat Antijeni (CA) 19-9 seviyelerinin kolorektal kanser için tarama testi olarak kullanılmamasını tavsiye etmektedir [167].

Karsinoembriyonik antijen (CEA) ilk kez 1965'te kolon kanserli dokularda ve insan fetusunun bağırsağında tespit edilmiştir. Gastrit, peptik ülser, divertikülit, KOAH, karaciğer hastalığı, DM ve herhangi akut veya kronik hastalıkta CEA seviyesi artabilir. Meme ve prostat kanserlerinde de CEA düzeyleri yükselebilir. Bununla birlikte, CEA'nın serum seviyeleri yeni tanı konmuş KKK hastalarında prognostik fayda sağlar. Preoperatif serum CEA > 5 ng / mL olan hastalar, düşük seviyeli olanlardan daha kötü prognoza sahiptir. Ayrıca, cerrahi rezeksiyon sonrası normalleşmeyen yüksek preoperatif CEA seviyeleri persistan hastalığın varlığını ve ileri değerlendirme gereksinimi olduğu anlamına gelir. ASCO kılavuzları, cerrahi tedavi planlaması, tedavi sonrası takip ve prognozun değerlendirilmesine yardımcı olmak için kolorektal kanserli hastaların çoğunda operasyon öncesi serum CEA seviyelerinin alınmasını önerir.

2.15. Tedavi

2.15.1. Cerrahi tedavi

Metastatik olmayan kolorektal kanserli hastalarda cerrahi, temel küratif tedavidir. Bununla birlikte sonuç, cerrahi işlemin kalitesi ve pre-operatif evreleme ve tedavi seçeneklerinin kalitesi ile yakından ilişkilidir [160,161]. Diseksiyon ideal olarak tümörün ve lenfatik yayılımın alınmasını sağlamak için embriyolojik anatomik düzlemleri takip etmelidir. Çevresel cerrahi rezeksiyon sınırlarına özel dikkat gösterilmelidir [160,150] . İlerlemiş rektum kanseri vakalarında, neoadjuvan tedavi (örneğin, T4 kolon kanseri için preoperatif kemoterapi ve lokal ileri kanser için kemoradyoterapi) tümör yükünü ve hatta tümör evresini azaltabilir ve bu durum başarılı bir rezeksiyon şansını optimize etmek için gerekli olabilir [135,160,124]. Bu nedenle, tedaviye başlamadan önce, yeterli evreleme bilgisine dayanan multidisipliner bir yaklaşım zorunludur [160,150,114,111].

Kolorektal kanserin laparoskopik rezeksiyonunun açık cerrahi kadar güvenli olduğu gösterilmiştir. Herhangi bir cerrahi prosedürde olduğu gibi, ekibin laparoskopik kolorektal cerrahide yetenekli olması ve uygun şekilde hasta seçmesi gerekir. Laparoskopik yaklaşımın kontrendikasyonları obezite, geçirilmiş karın operasyonları ve ileri evre hastalıktır. Laparoskopik prosedür sırasında açık cerrahiye dönüşüm gerekliyse, bu işlem ne kadar erken yapılırsa sonuçlar o kadar iyi olur.

Tümör evresine bağlı olarak, rektal kanserli hastalar için birkaç cerrahi yaklaşım vardır. Her teknik, lokal bölge ve uzak nüksü en aza indirmek ve hastalısız ve genel sağkalımı optimize etmek için komplet tümör ve lokal lenf nodu rezeksiyonu ile yeterli onkolojik tedaviyi amaçlar. Ayrıca, sfinkterin korunması ve kalıcı stoma gerekliliğinin önlenmesi, rektum kanseri tedavisinin önemli ek amaçlarıdır. Buna göre, her hasta için dikkatli ve dengeli bir tedavi tercihine ihtiyaç vardır.

2.15.2. Sistemik tedavi

Kolorektal kanserli hastaların sistemik tedavisi son yirmi yılda büyük ölçüde gelişme göstermiştir, rektal kanser için neoadjuvan tedavisinde ve kolon kanseri için adjuvan tedavisinde büyük gelişmeler meydana gelmiştir.

Kolon kanseri için kabul edilmiş bir neoadjuvan tedavi yoktur. Bununla birlikte rektal kanser için, neoadjuvan radyoterapi veya kemoradyoterapi, orta ve ileri evre kanserlerde önerilmektedir. Neoadjuvan tedavi, kısa süreli radyoterapi ardından cerrahi işlem veya 5-florourasil/kapesitabin (oral floropirimidin) ile kemoradyoterapi olarak verilebilir. Preoperatif (kemo-)radyoterapi lokal nüksü azaltmada postoperatif tedaviden daha etkili olmasına rağmen, genel sağkalımı iyileştirmez [110,109]. Kemoradyoterapi rejimini yoğunlaştırarak neoadjuvan tedaviyi geliştirmeyi amaçlayan stratejiler (örneğin radyoterapi ve 5-florourasil kullanmak yerine 5-florourasil ve oksaliplatin kombinasyonu ile radyoterapi vermek), sağkalım avantajı sağlamamış ancak artan toksisite göstermiştir [108]. Bu konuda daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

2.15.3. Adjuvan tedavi

T3, T4a, T4b ve N0M0 (Union for International Cancer Control [UICC] evre II) kolon kanserleri olanlara tek başına cerrahi tedavi uygulandığında tedavi kür oranı yüksektir ve hastaların sadece % 5'i adjuvan kemoterapiden yarar görür. Bununla birlikte, Avrupa ülkeleri ve Japonya rehberleri, yüksek riskli vakalarda (yani andiferansiye tümörlerde; <12 lenf nodu rezeke edilen vakalarda; vasküler, lenfatik veya perinöral invazyonu olanlarda; obstrüktif veya perforasyonlu tümörlerde; pT4 aşaması olan tümörlerde) durumunda adjuvan tedavi düşünülmesini önermektedir [10]. Evre 2 hastalıkta yukarıda sayılan risk faktörlerinin eşlik etmesi durumunda 6 ay adjuvan kapesitabin ya da 5-florourasil ve/veya oksaliplatinle kombine olarak verilebilir. UICC evre III tümörleri için ise adjuvan tedavi standarttır (herhangi bir T, N1-2 (3 veya daha fazla pozitif düğüm), M0); 5-florourasil (XELOX protokolünde olduğu gibi oral olarak veya FOLFOX4 protokolünde olduğu gibi intravenöz olarak) artı oksaliplatin kombinasyonu kullanılır [10]. Birleştirilmiş analizlerden elde edilen veriler, 70 yaşından büyük olan hastaların adjuvan tedavideki oksaliplatin bazlı kemoterapi kombinasyonlarından büyük fayda görmeyebileceğini göstermektedir. Bu hastalar, genç hastalara benzer şekilde floropirimidin kemoterapisinden yararlanabilir [8]. Rektal kanser için, preoperatif tedavi uygulanmadığında ve belirli risk faktörleri (pozitif cerrahi sınır, tümör alanında perforasyon vs) mevcut ise postoperatif kemoradyoterapi uygulanabilir; adjuvan kemoterapide tipik olarak floropirimidinler kullanılır.

2.15.4. Metastatik hastalık

Metastatik hastalığı olan hastaların sağkalımı son yirmi yılda önemli ölçüde iyileşmiştir ve klinik çalışmalarda medyan genel sağkalım 30 ay olmuştur. Sağkalımdaki bu gelişme, oksaliplatin ve irinotekan gibi kemoterapötiklerin kullanımı, tümörün veya onun mikro-ortamının spesifik özelliklerini ele alan hedef yönelik tedavilerin geliştirilmesi ve karaciğer metastazlarının cerrahi rezeksiyonu da dahil olmak üzere multidisipliner yaklaşımların dahil edilmesi ile ilişkilendirilebilir.

Metastatik hastalığın birinci basamak tedavisi için kemoterapi tipik olarak 5-florourasil, folinik asit ve oksaliplatin (FOLFOX protokolü) veya irinotekan (FOLFIRI protokolü) kombinasyonudur. Bu kombine kemoterapi rejimlerinin yanı sıra, metastatik kolorektal kanser tedavisi için hedefe yönelik ajanlar kullanılır. Bunlar üç ana ilaç grubunu içerir: EGFR'ye karşı monoklonal antikorlar (setuksimab ve panitumumab), VEGF-A'ya karşı monoklonal antikorlar (bevacizumab) ve çoklu proanjiyojenik büyüme faktörlerini hedef alan füzyon proteinleri (örneğin aflibercept) ve küçük moleküllü bazı multikinaz inhibitörleri (örneğin regorafenib). FOLFOX rejimindeki 5-Fluorourasil yerine kapesitabin kullanılabilir, ancak kapesitabinin irinotekan ile kombinasyonu FOLFIRI'den daha toksiktir. Doublet (iki kemoterapötik ajan) ve 5-florourasil, folinik asit, oksaliplatin ve irinotekan (FOLFOXIRI protokolü) içeren triplet (üç kemoterapötik ajan) kemoterapi rejiminin etkili olduğu gösterilmiştir [6]. Tek ajan floropirimidin ile karşılaştırıldığında, kombinasyon kemoterapisi daha iyi tümör büyüme kontrolü sağlar. Bununla birlikte, özellikle yaşlı ve düşükün hastalar, başlangıçta tek ajan floropirimidin kemoterapisi veya VEGF-A-hedefli tedavi ile kombine floropirimidin ile sıralı bir yaklaşımdan yarar görebilir.

2.16. Prognoz

Kolon kanseri rezeksiyonu sonrası sağkalımın en önemli göstergesi patolojik evredir [103,193]. Evreye göre 5 yıllık sağkalım oranları tabloda gösterilmiştir. (Tablo 4)

Evre II veya III kolon kanseri için adjuvan kemoterapi alan 20.800 hastanın yer aldığı ACCENT veri tabanından elde edilen verilerde, beş yıl sonra nüks oranları hiçbir zaman yıllık % 1,5'i geçmedi ve sekiz yıl sonra, yılda % 0,5 oldu [210].

Tablo 4. KRK'de 5 yıllık sağkalım oranları [193]

Evre	TNM sınıflandırması	5 yıllık sağkalım
I	T1-2, N0, M0	> % 90
IIA	T3, N0, M0	% 80-85
IIB	T4, N0, M0	% 70-80
IIIA	T1-2, N1, M0	% 65-80
IIIB	T3-4, N1, M0	% 50-65
IIIC	T1-4, N2, M0	% 25-50
IV	T1-4, N0-2, M1	% 5-8

3. AST, ALT VE DE-RİTİS ORANI

AST ve ALT'nin oranı ilk olarak Fernando De Ritis tarafından 1957 yılında tanımlanmıştır ve bu tarihten beri AST ve ALT aktivitelerinin arasındaki oran (AST/ALT) De Ritis oranı olarak bilinmektedir [21].

AST ve ALT genel olarak karaciğer testlerinin sorgulanması amacıyla kullanılmaktadır. Bu enzimler normal olarak, programlanmış hücre ölümüne (apoptoz) bağlı normal hepatosit turnover'ı ile plazmadan gelen enzimlerin temizlenmesi arasındaki dengeyi temsil etmekte olup, sağlıklı bireylerde oranı sabit bulunmaktadır [191].

Her iki enzim de hasarlı hücrelerden hücre membranındaki permabilite artışına veya hücre nekrozuna balı olarak salınım gösterir ve bu olaylar seruma ALT veya AST kaçışına neden olarak serumdaki yüksek değerlere yol açmaktadır. ALT ve AST'nin herhangi bir zamandaki serum aktiviteleri dolaşıma girme ve ayrılmalarının göreceli oranını yansıtmaktadır. Bu transaminaz reaksiyonları karaciğer ve kasta özellikle önemli olmakla birlikte, yüksek metabolizma aktivitesi olan tüm hücrelerde önemlidir ve Tablo 5 de transaminazlar ile ilişkisinin göreceli aktivitelerini göstermektedir [2].

Kana salgılanan aminotransferazlar; plazmada olduğu gibi interstisyel sıvı içinde de dağılırlar ve buradan diğer serum proteinleri gibi zamanla temizlenirler. AST, ALT'den daha hızlı temizlenmektedir. Muhtemelen Retikuloendotelial Sistemdeki (RES) hücreler tarafından katabolize edilmektedir. Hepatik sinüsoidal hücreler AST klirensi için major yapılardır. Aminotransferazlar idrarda bulunmaz ve safrada da çok küçük miktarlarda bulunurlar. Bu nedenle ALT ve AST'nin klirensinde biliyer ve üriner atılımın rolü yok gibi gözükmemektedir [190].

AST'nin 2 izoenzim formu bulunmaktadır. Bunlar sitoplazmik AST (cAST) ve mitokondrial AST (mAST) dir. cAST ve mAST izoenzimler olup immünolojik olarak da farklıdır. mAST, insan karaciğerindeki toplam AST aktivitesinin yaklaşık % 80'ine sahip daha yaygın olan izoenzimdir [83,2]. Ancak günlük pratiğimizde sık kullanılmamaktadır.

Tablo 5. İnsan Dokularındaki Transaminazların Aktiviteleri [82]

	AST Aktivitesi	ALT	AST/ALT Oranı	Ağırlık (kg)	AST Toplam	ALT Toplam
Karaciğer	7,100	2,850	2.5	1.5	10,650	4,275
Böbrek	4,500	1,200	3.8	0.25	1,125	300
Kalp	7,800	450	17	0.3	2,340	135
Kas	5,000	300	17	30	150,000	9,000
Serum	1	1	1.0	3	3	3

4. GEREÇ ve YÖNTEM

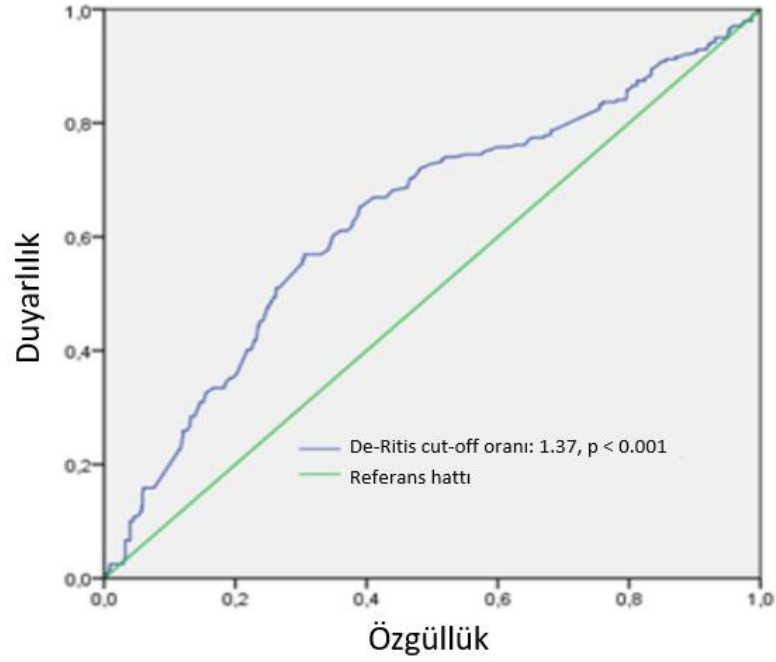
Bu çalışmada, Ocak 2006 - Mayıs 2017 tarihleri arasında İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniğinde izlenen hastalar geriye dönük olarak değerlendirildi. Çalışmada tam erişilebilir bilgiye sahip hastalar analiz edildi.

Kolorektal kanserli toplam 1330 hasta tarandı ve çalışmaya sadece küratif cerrahi uygulanan hastalar dahil edildi. Tanı sırasında metastatik olan hastalar (n: 325), eşzamanlı malignitesi olan hastalar (n = 27), kronik karaciğer hastalığı (siroz ve hepatit B ve C; n = 16) olan hastalar ve takip verileri olmayan hastalar (n = 41) çalışmadan dışlandı. Sonuçta çalışma toplam 921 hasta üzerinden değerlendirildi. Çalışmaya en az 12 ay takip edilen tüm hastalar dahil edildi. De-Ritis oranının hesaplanması için toplanan AST (u / L) ile ALT (u / L) biyokimyasal sonuçları operasyondan 5 ila 7 gün önce alınan örneklerden edinilmiştir. Tüm hastaların AST ve ALT değerleri lityum heparin plazmasında standart klinik test metodolojisi ile her hastada rutin olarak analiz edildi.

Tüm hastaların yaş, cinsiyet, komorbidite öyküsü, operasyon tarihi, primer tümör yerleşimi, tümörün histopatolojik özellikleri (histoloji, evre, grade, vasküler invazyon, lenfatik invazyon, perinöral invazyon) verileri kaydedildi. Klinik evre, Uluslararası Kanser Kontrol Birliğinin TNM sınıflandırma sisteminin 8. Basımına uygun olarak belirlendi.

4.1. İstatiksel yöntem

Veriler "SPSS 20.0 for Windows" paket programı kullanılarak değerlendirildi. Genel sağkalım (GS) tanı zamanından ölüme kadar olan süre hesaplanarak belirlendi. Hastaliksiz sağkalım (HS) operasyon tarihinden ilk lokal ve/veya uzak nüksün tespitine veya hastanın son kez görüldüğü tarihe kadar olan süre hesaplanarak belirlendi. HS ve GS'yi öngörmeye AST / ALT oranını (De-Ritis oranı) kullanmanın etkinliği, ROC eğrisi kullanılarak analiz edildi. (şekil 1)



Şekil 1. Preoperatif De-Ritis oranının HS için ROC analizi

Hastalar cut-off değerine göre iki gruba ayrıldı. Gruplar arasındaki oranı karşılaştırmak için Mann-Whitney U Testi, sağkalım analizleri için 'Kaplan-Meier yöntemi' kullanılmış ve grupların sağkalım değerleri log-rank testi ile karşılaştırılmıştır. Tek değişkenli analizlerde anlamlı olan tüm faktörler çok değişkenli analize girmiştir. Belirli faktörlerin prognostik önemi, Cox oransal risk regresyon modeli kullanılarak değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılığı belirtmek için $p < 0.05$ alınmıştır.

5. BULGULAR

Metastatik olmayan kolorektal kanserli toplam 921 hasta analiz edildi. Operasyon sırasında medyan yaş 62 (18-94) idi ve hastaların çoğu (n: 545; % 55,8) erkekti. Medyan takip süresi 40 aydı (en az: 12 ay, en fazla: 136 ay). Histolojik alt tiplerde ise 921 hastanın 823'ünde (% 89,4) adenokarsinom, 95 hastada (% 10,3) müsinöz karsinom, 3 hastada (% 0,3) skuamöz hücreli karsinom vardı. Histolojik olarak, hastaların büyük çoğunluğu orta derecede farklılaşmıştı (n: 680, % 73,8). Teşhis aşamasında; 81 hasta (% 8,8) evre I, 435 hasta (% 47,2) evre II ve 405 hasta (% 44) evre III idi. Hastaların demografik özellikleri Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6. Metastatik olmayan kolorektal kanseri hastalarının demografik özellikleri

	Özellikler	Hasta Sayısı, (%)
	Yaş, yıl (medyan) (aralık)	62 (18-84)
Yaş	<i>65 yaştan küçük</i> <i>65 yaş ve daha büyük</i>	533 (% 57.9) 388 (% 42.1)
Cinsiyet	<i>Erkek</i> <i>Kadın</i>	545 (% 59.2) 376 (% 40.8)
Tümör Tipi	<i>Adenokarsinom</i> <i>Skuamöz karsinom</i> <i>Müsinöz karsinom</i>	823 (% 89.4) 3 (% 0.3) 95 (% 10.3)
Tümör Lokalizasyonu	<i>Sol kolon</i> <i>Sağ kolon</i>	540 (% 58.6) 381 (% 41.4)
De-Ritis Oranı	<i><1.37</i> <i>≥1.37</i>	512 (% 55.6) 409 (% 44.4)
Diferansiyasyon derecesi	<i>İyi diferansiye</i> <i>Orta diferansiye</i> <i>Kötü diferansiye</i>	85 (% 9.2) 680 (% 73.8) 156 (% 16.9)
Lenf nodu tutulumu	<i>Pozitif</i> <i>Negatif</i>	373 (% 40.5) 548 (% 59.5)
Vasküler İnvazyon	<i>Pozitif</i> <i>Negatif</i>	206 (% 22.4) 715 (% 77.6)
Lenfatik İnvazyon	<i>Pozitif</i> <i>Negatif</i>	193 (% 21) 728 (% 79)
Perinöral invazyon	<i>Pozitif</i> <i>Negatif</i>	137 (% 14.9) 784 (% 85.1)
Cerrahi sınır	<i>Pozitif</i> <i>Negatif</i>	78 (% 8.5) 843 (% 91.5)
Evre	<i>Evre 1</i> <i>Evre 2</i> <i>Evre 3</i>	81 (% 8.8) 435 (% 47.2) 405 (% 44)
Son takipte hastalık durumu	<i>Hastalık kanıtı var</i> <i>Hastalık kanıtı yok</i>	239 (% 26) 682 (% 74)

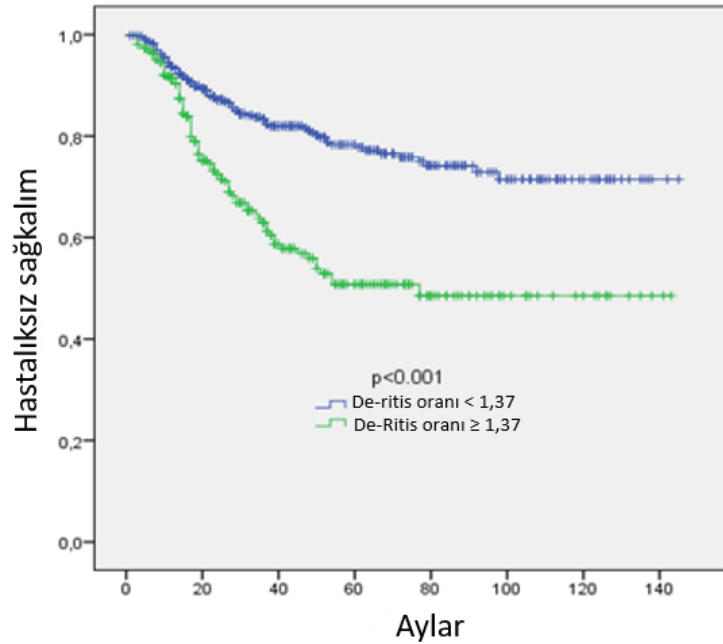
Tümör evresine göre sağkalımlar değerlendirildiğinde, tahmini medyan sağkalım süreleri evre I için 105 ay, evre II için 109 ay ve evre III için 88 ay ($p < 0.001$) olarak hesaplanmıştır.

ROC eğrisi analizinde, hastanın sağkalımını ve nüksünü ayırt etmek için cutt-off değeri 1.37 olarak bulunmuştur. Bu nedenle, daha sonraki tüm çalışma analizleri için bu cutt-off değeri kullanıldı. KRK'li 921 hastanın 220'si (% 11,5) 11 yıl içinde öldü. Uzak metastaz toplam 239 hastada (% 26) gelişti. AST / ALT oranı 1,37'nin altında olan 512 hastanın 89'u (% 17,4) ve 1,37'nin üstünde olan 409 hastanın 109'u (% 36,7) ölmüştür.

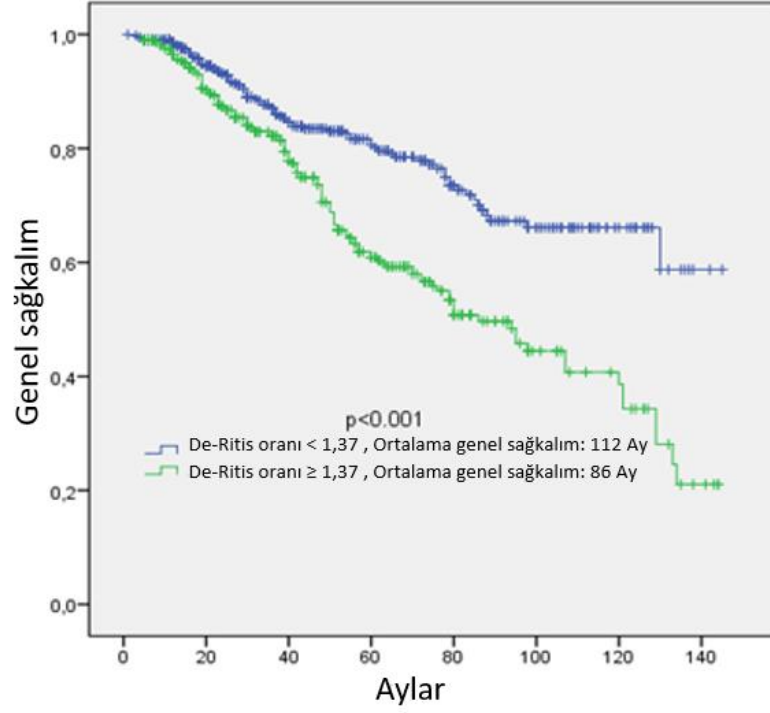
AST/ALT oranı 1,37'nin altında olan hastalarda 3 yıllık HS % 83, 5 yıllık HS % 78 ve 10 yıllık HS % 71 idi fakat AST/ALT oranı 1,37'nin üstünde olan hastalarda bu oranlar sırasıyla % 62, % 50 ve % 48 idi ($p < 0.001$).

AST/ALT oranı 1,37'nin altında olan 3 yıllık GS % 87, 5 yıllık GS % 80 ve 10 yıllık GS % 66 idi fakat AST/ALT oranı 1,37'nin üstünde olan hastalarda bu oranlar sırasıyla % 82, % 60 ve % 38 idi ($p < 0.001$).

De-Ritis Oranına göre HS ve GS için Kaplan-Meier sağkalım eğrisi, sırasıyla Şekil 2 ve Şekil 3'te gösterilmiştir.



Şekil 2. Hastaliksız sağkalımın De-Ritis oranına göre Kaplan-meier sağkalım eğrisi



Şekil 3. Genel sağkalımın De-Ritis oranına göre Kaplan-meier sağkalım eğrisi

Tek değişkenli analiz düşük De-Ritis oranı, iyi farklılaşmış tümör, negatif lenf nodu, negatif lenfatik invazyon, negatif perinöral invazyon, negatif cerrahi sınır, sol tümör lokalizasyonu ve erken evre tümörün HS ve GS açısından iyi prognostik faktörler olduğunu göstermiştir. Negatif vasküler invazyonun sadece GS ile ilişkili tek değişkenli analizlerde istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu. Tablo 7 ve 8'de KKK'li 921 hastada HS ve GS'nin prediktörleri olarak çeşitli parametrelerin tek değişkenli analizleri gösterildi.

Tablo 7.Metastatik olmayan kolorektal kanserli 921 hastada hastaliksız sağkalımın prediktörü olarak çeşitli parametrelerin tek değişkenli analizleri.

Değişkenler	N (nüks hastalığı olan hasta sayısı)	p değeri
De Ritis oranı (<1.37 vs. ≥1.37)	512 (89) vs.409 (150)	<0.001
Differansiasyon derecesi (iyi vs. kötü)	765 (188) vs. 156 (51)	0.021
Lenf nodu tutulumu (neg vs. poz)	548 (110) vs. 373 (129)	<0.001
Vasküler invazyon durumu(neg vs. poz)	715 (182) vs.206 (57)	0.285
Lenfatik invazyon durumu(neg vs. poz)	728 (187) vs.193 (52)	0.02
Perinöral invazyon durumu (neg vs. poz)	784 (185) vs.137 (54)	<0.001
Cerrahi sınır durumu (neg vs. poz)	843 (204) vs. 78 (35)	<0.001
Tümör lokalizasyonu (sağ vs. sol)	381 (124) vs.540 (115)	<0.001
Evre (1 ve 2 vs. 3)	516 (107) vs. 405 (132)	<0.001

Neg:negatif, poz:pozitif, vs:Versus

Tablo8.Metastatik olmayan kolorektal kanserli 921 hastada genel sağkalımın prediktörleri olarak çeşitli parametrelerin tek değişkenli analizleri.

Değişkenler	N, (vaka sayısı)	p değeri
De Ritis oranı (<1.37 vs. ≥1.37)	512 (85) vs.409 (136)	<0.001
Diferansiyasyon derecesi (iyi ve orta vs. kötü)	765 (172) vs. 156 (49)	0.025
Lenf nodu tutulumu (neg vs. poz)	548 (106) vs.373 (115)	<0.001
Vasküler invazyon durumu(neg vs. poz)	715 (163) vs. 206 (58)	0.015
Lenfatik invazyon durumu(neg vs. poz)	728 (172) vs. 193 (49)	<0.001
Perinöral invazyon durumu (neg vs. poz)	784 (172) vs. 137 (49)	<0.001
Cerrahi sınır durumu (neg vs. poz)	843 (187) vs. 78 (34)	0.012
Tümör lokalizasyonu (sağ vs. sol)	381 (96) vs.540 (125)	0.04
Evre (1 ve 2 vs. 3)	516 (101) vs. 405 (122)	<0.001

Tek değişkenli analizde HS ve GS'nin prediktörü olarak tanımlanan değişkenler daha sonra çok değişkenli Cox regresyon analizi ile değerlendirildi. Çok değişkenli analizler; De-Ritis oranının, lenf nodu tutulumunun, perinöral invazyon durumunun, cerrahi sınır durumunun ve tümör lokalizasyonunun HS için bağımsız prognostik faktörler olduğunu gösterdi. [*De-Ritis oranı HR 0.468, % 95 CI 0.358-0.613, p < 0.001, Tablo 9'da gösterilmektedir.*]

Tablo 9. 921 metastatik olmayan kolorektal karsinomlu hastada HS prediktörü olan çeşitli parametrelerin çok değişkenli analizleri

Değişkenler	Rölatif Risk	HR	% 95 CI	P değeri
De Ritis oranı	30.6	0.468	0.358-0.613	<0.001
Lenf nodu tutulumu	10.6	0.644	0.494-0.838	0.001
Perinöral invazyon durumu	8.7	0.621	0.453-0.852	0.004
Tümör lokalizasyonu	7.5	0.693	0.533-0.901	0.006
Cerrahi sınır durumu	6.1	0.625	0.431-0.907	0.019

HR:Hazard ratio, CI:Confidence Interval

Ayrıca GS'yi predikte eden klinikopatolojik parametrelerin Cox regresyon modellerini hesapladık ve De-Ritis oranı, diferansiyasyon derecesi, lenfatik invazyon durumu, perinöral invazyon durumu ve evrenin GS için bağımsız prognostik faktörler olduğunu saptadık. [*De-Ritis oranı HR 0.354, % 95 CI 0.407-0.702, p < 0.001, Tablo 10'da gösterilmektedir.*]

Tablo 10. 921 metastatik olmayan kolorektal karsinomlu hastada GS prediktörü olan çeşitli parametrelerin çok değişkenli analizleri

Değişkenler	Rölatif Risk	HR	% 95 CI	P değeri
De Ritis oranı	20.1	0.534	0.407-0.702	<0.001
Evre	8.1	0.665	0.503-0.880	0.004
Perinöral invazyon durumu	5.8	0.652	0.462-0.992	0.019
Lenf nodu tutulumu	4.4	0.692	0.492-0.974	0.04
Diferansiyasyon derecesi	4.1	0.716	0.520-0.986	0.047

HR:Hazard ratio, CI:Confidence Interval

6. TARTIŞMA

Bu çalışmada, metastatik olmayan kolorektal kanserli hastalarda daha önce değerlendirilmeyen De-Ritis oranının prognostik etkisini araştırdık. Bu retrospektif çalışmanın bir parçası olarak, preoperatif De-Ritis oranı yüksekliğinin metastatik olmayan kolorektal kanserli hastalarda kötü prognozu ile ilişkili olduğunu bulduk. De-Ritis oranını çok değişkenli analizde hem genel sağkalım hem de hastaliksız sağkalım için bağımsız prognostik faktörler olduğunu bulduk.

Bilinen prognostik faktörlerle birlikte, De-Ritis oranı, klinik pratiğimizde değerli bilgiler sunabilir. Literatürde çeşitli solid organ malignitesi olan hastalarda De-Ritis oranının prognostik etkisi konusunda birkaç çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalar prostat kanseri, üst üriner sistem ürotelyal kanserleri, renal hücreli kanser, mesane kanseri, baş boyun ve safra yolu kanserlerini içermektedir [22-28]. Lee ve ark. tarafından yapılan ürotelyal kanser nedeniyle nefroürotrektomi yapılmış 623 hastanın değerlendirildiği çalışmada preoperatif yüksek De-Ritis oranına sahip hastaların gerek hastaliksız sağkalım, gerek kanser spesifik sağkalım gerekse de genel sağkalımlarının daha kötü olduğu saptanmıştır ($p < 0.001$). Aynı çalışmada multivariate analizde de yüksek De-Ritis oranının HS için bağımsız prediktif faktör olduğu ortaya konmuştur (HR, 2.335; 95 % CI, 1.663-3.340; $p < 0.001$, kanser spesifik sağkalım için HR, 2.550; % 95 CI, 1.689-3.851; $p < 0.001$ ve genel sağkalım için HR, 2.069; % 95 CI, 1.409-3.038, $p < 0.001$) [23]. Avusturya'da yapılmış bir çalışmada; metastatik olmayan renal hücreli karsinomali opere olmuş 698 hastada çok değişkenli analizde preoperatif artmış De-Ritis oranının, metastazsız sağkalım (HR 1.61, % 95 CI 1.25-2.07, $p < 0.001$) ve genel sağkalım (HR 1.76, % 95 CI 1.34-2.32, $p < 0.001$) için bağımsız bir prognostik faktör olduğu bulunmuştu [28]. Mesane kanserli, toplam 149 opere olmuş hastayı içeren Türkiye'den yapılmış başka bir çalışmada, artmış AST / ALT oranı olan grubun hem hastalık spesifik sağkalım hem de genel sağkalımlarının daha kötü oldukları gösterilmiştir (her iki durum için $p < 0.001$) [25]. Preoperatif olarak değerlendirilen De-Ritis oranının farklı kanserlerin dahil edildiği çalışmalarda HS veya GS için prognostik bir faktör olduğunu gösteren başka çalışmaların bizim çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlarla uyumlu olduğunu saptadık [22-28]. Ancak, bizim sonuçlarımızdan farklı olarak, Chen ve ark. preoperatif artmış De-Ritis oranının, mide adenokarsinomu için küratif tedavi gören toplam 231 hastada daha iyi prognoz ile ilişkili olduğunu

bildirmiştir [81]. Fakat sözü edilen çalışmada, sonucun neden böyle olduğu açıklanamamıştır.

Yukarıda bahsedilen çalışmalarda De-Ritis oranının yükselmesinin aerobik glikolizin artmasıyla ilişkili olduğu öne sürülmüştür. Bu etki Warburg Etkisi olarak bilinmektedir [29]. Artan glikolizin, nikotinamid adenin dinükleotid ilişkili enzim ve glikoz taşıyıcıları ile ilişkili mitokondriyal aktivitelerdeki çeşitli değişikliklerle bağlantılı olduğu bilinmektedir [30]. İlave olarak;son zamanlarda yapılan çalışmalarda, hızlı çoğalan kanser hücrelerinin aerobik glikolizin yanı sıra, nükleotid biyosentezini sürdürmek için artmış glutamin metabolizması sergilediği gösterilmiştir. Bunlar da AST ve ALT tarafından katalizlenir [31,33-35]. Trikarboksilik asit döngüsünün metabolitlerini desteklemek için artmış glutamin katabolizması kanser hücrelerinde daha gelişmiştir [80]. Piruvat ve glutamatin, alanin ve alfa-ketoglutata dönüşümünü katalizleyen ALT, hem glikolizde hem de glutaminolizde işlev görür [2]. Bu nedenle, serum AST düzeyleriyle karşılaştırıldığında, agresif kanser hücrelerinde artan metabolizma ALT tüketimine neden olur ve dolayısıyla ALT düzeylerini düşürür ve bu da De-Ritis oranını artırır [79]. Yukarıdaki hipotez, AST / ALT oranındaki değişimi hesaba katması en muhtemel olandır.

Ayrıca güncel çalışmamızda metastatik olmayan KRK'de klinikopatolojik parametreler ile prognoz arasındaki ilişkiyi araştırdık. Önceki çalışmalar, kanser evresinin [103], lenf nodu tutulumunun [78], lenfovasküler ve perinöral invazyonun [7,156], histolojik farklılaşma derecesinin [9], primer tümörün lokalizasyonunun [13] ve cerrahi sınır durumunun [12] metastatik olmayan KRK'li hastalarda sağkalım ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Çalışmamızda iyi diferensiyasyon, lenf nodu tutulumunun olmaması, negatif lenfatik invazyon, negatif perinöral invazyon, negatif cerrahi sınır, sol tümör lokalizasyonu ve erken evre tümör, tek değişkenli analizde hem HS hem de GS açısından iyi prognostik faktörlerdi. Ek olarak; Negatif vasküler invazyonun, tek değişkenli analizde GS açısından iyi bir prognostik faktör olduğunu bulduk. Bununla birlikte takip eden çok değişkenli analiz, sadece lenf nodu tutulumu, perinöral invazyon durumu, cerrahi sınır durumu ve tümör lokalizasyonunun, KRK'li hastalarda HS ile bağımsız olarak ilişkili olduğunu gösterdi. Çok değişkenli analizde kanser evresi, perinöral invazyon durumu, farklılaşma derecesi ve lenfatik invazyon durumu, GS'nin bağımsız bir prediktörü olarak istatistiksel olarak anlamlıydı. Çalıştığımız faktörler diğer araştırmacıların çalıştıkları faktörlerden daha fazlaydı ve prognostik faktörler daha

kapsamlıydı. Bu nedenle, tek değişkenli analizde istatistiksel olarak anlamlı bulunan bazı sonuçlar çok değişkenli analizde önemini yitirmiş olabilir. Ek olarak, hastalara verilen farklı adjuvan ve kurtarma kemoterapileri hastaların onkolojik hayatta kalma sonuçlarını etkilemiş olabilir.

Bu çalışma, metastatik olmayan KRK'li hastalarda preoperatif olarak değerlendirilen De-Ritis oranının prognostik değerini araştıran ilk çalışma olmasına rağmen, bazı kısıtlamaları vardı. Birincisi, tek merkezli ve retrospektif bir çalışmaydı; retrospektif olmasından dolayı geriye dönük veri analizlerinde -doğası gereği- biasa sahip olabilir. İkincisi, bu çalışmada KRK evre 1 olan hasta sayısı nispeten az olduğu için hasta homojenliği tam olarak sağlanamamıştır. Bu çalışmanın bir başka kısıtlılığı, transaminaz düzeylerini etkileyebilecek herhangi bir komorbiditesi olan hastaların dışlanmış olmasına rağmen, her birinin (yağlı karaciğer, ilaç kullanımı vb. nedeniyle) hariç tutulmasının mümkün olamayacağıdır. Son olarak çalışmamızda rektal kanser için neoadjuvan kemoradyoterapi uygulanan hastalar vardı ve hastalara verilen farklı adjuvan ve kurtarma kemoterapileri hastaların onkolojik sağkalım sonuçlarını etkilemiş olabilir.

Sonuç olarak bu çalışma metastatik olmayan KRK hastalarında De-Ritis oranının prognostik etkisinin araştırıldığı ilk çalışmadır. Bu çalışma preoperatif De-Ritis oranının kolorektal kanserli hasta grubunda HS ve GS için prognostik bir belirteç olarak kullanılabileceğini göstermektedir. Kolayca analiz edilebilen ucuz bir belirteç olan De-Ritis oranı, ileriye dönük olarak değerlendirilmesi gereken yüksek risk altındaki hastaları seçme potansiyeline sahiptir. Ancak, bulgularımızın prospektif çalışmalar ile doğrulanması gerekmektedir.

7.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(5):E359–86.
2. Botros M, Sikaris KA. The de Ritis ratio: the test of time. *Clin Biochem Rev*. 2013;34(3):117.
3. Konishi T, Shimada Y, Hsu M, Tufts L, Jimenez-Rodriguez R, Cercek A, et al. Association of preoperative and postoperative serum carcinoembryonic antigen and colon cancer outcome. *JAMA Oncol*. 2018;4(3):309–15.
4. Chen H-S, Sheen-Chen S-M. Obstruction and perforation in colorectal adenocarcinoma: an analysis of prognosis and current trends. *Surgery*. 2000;127(4):370–6.
5. Naxerova K, Reiter JG, Brachtel E, Lennerz JK, Van De Wetering M, Rowan A, et al. Origins of lymphatic and distant metastases in human colorectal cancer. *Science* (80-). 2017;357(6346):55–60.
6. Van Cutsem E, Cervantes A, Nordlinger B, Arnold D. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2014;25(suppl_3):iii1–9.
7. Hogan J, Chang KH, Duff G, Samaha G, Kelly N, Burton M, et al. Lymphovascular invasion: a comprehensive appraisal in colon and rectal adenocarcinoma. *Dis Colon Rectum*. 2015;58(6):547–55.
8. McCleary NJ, Meyerhardt JA, Green E, Yothers G, de Gramont A, Van Cutsem E, et al. Impact of age on the efficacy of newer adjuvant therapies in patients with stage II/III colon cancer: findings from the ACCENT database. *J Clin Oncol*. 2013;31(20):2600.
9. Newland RC, Dent OF, Lyttle MNB, Chapuis PH, Bokey EL. Pathologic determinants of survival associated with colorectal cancer with lymph node metastases. A multivariate analysis of 579 patients. *Cancer*. 1994;73(8):2076–82.
10. Labianca R, Nordlinger B, Beretta GD, Mosconi S, Mandalà M, Cervantes A, et al. Early colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2013;24(suppl_6):vi64–72.

11. Knox RD, Luey N, Sioson L, Kedziora A, Clarkson A, Watson N, et al. Medullary colorectal carcinoma revisited: a clinical and pathological study of 102 cases. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(9):2988–96.
12. Adam IJ, Martin IG, Finan PJ, Johnston D, Mohamdee MO, Scott N, et al. Role of circumferential margin involvement in the local recurrence of rectal cancer. *Lancet.* 1994;344(8924):707–11.
13. Petrelli F, Tomasello G, Borgonovo K, Ghidini M, Turati L, Dallera P, et al. Prognostic survival associated with left-sided vs right-sided colon cancer: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2017;3(2):211–9.
14. Lanza G, Gafà R, Santini A, Maestri I, Guerzoni L, Cavazzini L. Immunohistochemical test for MLH1 and MSH2 expression predicts clinical outcome in stage II and III colorectal cancer patients. *J Clin Oncol.* 2006;24(15):2359–67.
15. Andreyev HJN, Norman AR, Cunningham D, Oates J, Dix BR, Iacopetta BJ, et al. Kirsten ras mutations in patients with colorectal cancer: the ‘RASCAL II’ study. *Br J Cancer.* 2001;85(5):692–6.
16. Cercek A, Braghiroli MI, Chou JF, Hechtman JF, Kemeny N, Saltz L, et al. Clinical features and outcomes of patients with colorectal cancers harboring NRAS mutations. *Clin Cancer Res.* 2017;23(16):4753–60.
17. Roth AD, Tejpar S, Delorenzi M, Yan P, Fiocca R, Klingbiel D, et al. Prognostic role of KRAS and BRAF in stage II and III resected colon cancer: results of the translational study on the PETACC-3, EORTC 40993, SAKK 60-00 trial. *J Clin Oncol.* 2010;28(3):466–74.
18. Lindmark G, Gerdin B, Pählman L, Bergström R, Glimelius B. Prognostic predictors in colorectal cancer. *Dis colon rectum.* 1994;37(12):1219–27.
19. O’Reilly SM, Richards MA, Rubens RD. Liver metastases from breast cancer: the relationship between clinical, biochemical and pathological features and survival. *Eur J Cancer Clin Oncol.* 1990;26(5):574–7.
20. Stocken DD, Hassan AB, Altman DG, Billingham LJ, Bramhall SR, Johnson PJ, et al. Modelling prognostic factors in advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer.* 2008;99(6):883–93.
21. De Ritis F, Giusti G, Coltorti M. Serum phosphoglucomutase activity in human virus hepatitis. *Experientia.* 1957;13(2):81–2.

22. Wang H, Fang K, Zhang J, Jiang Y, Wang G, Zhang H, et al. The significance of De Ritis (aspartate transaminase/alanine transaminase) ratio in predicting pathological outcomes and prognosis in localized prostate cancer patients. *Int Urol Nephrol*. 2017;49(8):1391–8.
23. Lee H, Choi YH, Sung HH, Han DH, Jeon HG, Jeong BC, et al. De Ritis ratio (AST/ALT) as a significant prognostic factor in patients with upper tract urothelial cancer treated with surgery. *Clin Genitourin Cancer*. 2017;15(3):e379–85.
24. Canat L, Ataly HA, Agalarov S, Alkan İ, Altirende F. The effect of AST/ALT (De Ritis) ratio on survival and its relation to tumor histopathological variables in patients with localized renal cell carcinoma. *Int braz j urol*. 2018;44(2):288–95.
25. Gorgel SN, Kose O, Koc EM, Ates E, Akin Y, Yilmaz Y. The prognostic significance of preoperatively assessed AST/ALT (De Ritis) ratio on survival in patients underwent radical cystectomy. *Int Urol Nephrol*. 2017;49(9):1577–83.
26. Takenaka Y, Takemoto N, Yasui T, Yamamoto Y, Uno A, Miyabe H, et al. Transaminase activity predicts survival in patients with head and neck cancer. *PLoS One*. 2016;11(10).
27. Tan X, Xiao K, Liu W, Chang S, Zhang T, Tang H. Prognostic factors of distal cholangiocarcinoma after curative surgery: a series of 84 cases. *Hepatogastroenterology*. 2013;60(128):1892–5.
28. Bezan A, Mrcic E, Krieger D, Stojakovic T, Pummer K, Zigeuner R, et al. The preoperative AST/ALT (De Ritis) ratio represents a poor prognostic factor in a cohort of patients with nonmetastatic renal cell carcinoma. *J Urol*. 2015;194(1):30–5.
29. Warburg O. On the origin of cancer cells. *Science* (80-). 1956;123(3191):309–14.
30. Dorward A, Sweet S, Moorehead R, Singh G. Mitochondrial contributions to cancer cell physiology: redox balance, cell cycle, and drug resistance. *J Bioenerg Biomembr*. 1997;29(4):385–92.
31. Vander Heiden MG, Cantley LC, Thompson CB. Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation. *Science* (80-). 2009;324(5930):1029–33.
32. DeBerardinis RJ, Mancuso A, Daikhin E, Nissim I, Yudkoff M, Wehrli S, et al. Beyond aerobic glycolysis: transformed cells can engage in glutamine metabolism that exceeds the requirement for protein and nucleotide synthesis. *Proc Natl Acad Sci*. 2007;104(49):19345–50.

33. Yang C, Sudderth J, Dang T, Bachoo RG, McDonald JG, DeBerardinis RJ. Glioblastoma cells require glutamate dehydrogenase to survive impairments of glucose metabolism or Akt signaling. *Cancer Res.* 2009;69(20):7986–93.
34. Elf SE, Chen J. Targeting glucose metabolism in patients with cancer. *Cancer.* 2014;120(6):774–80.
35. Cairns RA, Harris IS, Mak TW. Regulation of cancer cell metabolism. *Nat Rev Cancer.* 2011;11(2):85–95.
36. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394–424.
37. Ewing I, Hurley JJ, Josephides E, Millar A. The molecular genetics of colorectal cancer. *Frontline Gastroenterol* 2014; 5: 26-30; PMID: 24416503.
38. Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, Kern SE, Preisinger AC, Leppert M, et al. Genetic alterations during colorectal-tumor development. *N Engl J Med.* 1988;319(9):525–32.
39. Cronin KA, Lake AJ, Scott S, Sherman RL, Noone A, Howlander N, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, part I: National cancer statistics. *Cancer.* 2018;124(13):2785–800.
40. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin.* 2019;69(1):7–34.
41. Chan AT, Giovannucci EL. Primary Prevention of Colorectal Cancer. *Gastroenterology* [Internet]. 2010;138(6):2029-2043.e10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2010.01.057>
42. Burt Randall W. MD, DiSario James A. MD, Cannon-Albright Lisa P. GENETICS OF COLON CANCER: Impact of Inheritance on Colon Cancer Risk. *Annu Rev Med* [Internet]. 1995 Feb 1;46(1):371–9. Available from: <https://doi.org/10.1146/annurev.med.46.1.371>
43. Boursi B, Sella T, Liberman E, et al. The APC p.I1307K polymorphism is a significant risk factor for CRC in average risk Ashkenazi Jews. *Eur J Cancer* 2013; 49:3680.
44. Parry S, Win AK, Parry B, Macrae FA, Gurrin LC, Church JM, et al. Metachronous colorectal cancer risk for mismatch repair gene mutation carriers: the advantage of more extensive colon surgery. *Gut* [Internet]. 2011 Jul 1;60(7):950 LP – 957. Available from: <http://gut.bmj.com/content/60/7/950.abstract>

45. Oh M, McBride A, Yun S, Bhattacharjee S, Slack M, Martin JR, et al. BRCA1 and BRCA2 Gene Mutations and Colorectal Cancer Risk: Systematic Review and Meta-analysis. *JNCI J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2018 Oct 31;110(11):1178–89. Available from: <https://doi.org/10.1093/jnci/djy148>
46. Ekobom A, Helmick C, Zack M, Adami H-O. Ulcerative Colitis and Colorectal Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 1990 Nov 1;323(18):1228–33. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJM199011013231802>
47. Rutter MD. Surveillance programmes for neoplasia in colitis. *J Gastroenterol* [Internet]. 2011;46(1):1–5. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00535-010-0309-2>
48. Henderson TO, Oeffinger KC, Whitton J, Leisenring W, Neglia J, Meadows A, et al. Secondary Gastrointestinal Cancer in Childhood Cancer Survivors: A Cohort Study. *Ann Intern Med* [Internet]. 2012 Jun 5;156(11):757–66. Available from: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-156-11-201206050-00002>
49. Baxter NN, Tepper JE, Durham SB, Rothenberger DA, Virnig BA. Increased risk of rectal cancer after prostate radiation: A population-based study. *Gastroenterology* [Internet]. 2005 Apr 1;128(4):819–24. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2004.12.038>
50. Desautels D, Czaykowski P, Nugent Z, Demers AA, Mahmud SM, Singh H. Risk of colorectal cancer after the diagnosis of prostate cancer: A population-based study. *Cancer* [Internet]. 2016 Apr 15;122(8):1254–60. Available from: <https://doi.org/10.1002/cncr.29919>
51. Yamada A, Komaki Y, Komaki F, Micic D, Zullo S, Sakuraba A. Risk of gastrointestinal cancers in patients with cystic fibrosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* [Internet]. 2018;19(6):758–67. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1470204518301888>
52. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer Statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2010 Sep 1;60(5):277–300. Available from: <https://doi.org/10.3322/caac.20073>
53. Schoenfeld P, Cash B, Flood A, Dobhan R, Eastone J, Coyle W, et al. Colonoscopic Screening of Average-Risk Women for Colorectal Neoplasia. *N Engl J Med* [Internet]. 2005 May 19;352(20):2061–8. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa042990>

54. Delhougne B, Deneux C, Abs R, Chanson P, Fierens H, Laurent-Puig P, et al. The prevalence of colonic polyps in acromegaly: a colonoscopic and pathological study in 103 patients. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 1995 Nov 1;80(11):3223–6. Available from: <https://doi.org/10.1210/jcem.80.11.7593429>
55. Park JM, Choi M-G, Kim SW, Chung I-S, Yang CW, Kim YS, et al. Increased Incidence of Colorectal Malignancies in Renal Transplant Recipients: A Case Control Study. *Am J Transplant* [Internet]. 2010 Sep 1;10(9):2043–50. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2010.03231.x>
56. Karahalios A, English DR, Simpson JA. Weight Change and Risk of Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Epidemiol* [Internet]. 2015 Apr 16;181(11):832–45. Available from: <https://doi.org/10.1093/aje/kwu357>
57. Yuhara H, Steinmaus C, Cohen SE, Corley DA, Tei Y, Buffler PA. Is diabetes mellitus an independent risk factor for colon cancer and rectal cancer? *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2011/09/13. 2011 Nov;106(11):1911–22. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21912438>
58. Giovannucci E. Insulin and colon cancer. *Cancer Causes Control* [Internet]. 1995;6(2):164–79. Available from: <https://doi.org/10.1007/BF00052777>
59. Dehal AN, Newton CC, Jacobs EJ, Patel A V, Gapstur SM, Campbell PT. Impact of Diabetes Mellitus and Insulin Use on Survival After Colorectal Cancer Diagnosis: The Cancer Prevention Study-II Nutrition Cohort. *J Clin Oncol* [Internet]. 2011 Nov 28;30(1):53–9. Available from: <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.38.0303>
60. Chao A, Thun MJ, Connell CJ, McCullough ML, Jacobs EJ, Flanders WD, et al. Meat Consumption and Risk of Colorectal Cancer. *JAMA* [Internet]. 2005 Jan 12;293(2):172–82. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.293.2.172>
61. Norat T, Bingham S, Ferrari P, Slimani N, Jenab M, Mazuir M, et al. Meat, Fish, and Colorectal Cancer Risk: The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *JNCI J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2005 Jun 15;97(12):906–16. Available from: <https://doi.org/10.1093/jnci/dji164>
62. Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA, Rosner BA, Speizer FE. Relation of Meat, Fat, and Fiber Intake to the Risk of Colon Cancer in a Prospective Study among Women. *N Engl J Med* [Internet]. 1990 Dec 13;323(24):1664–72. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJM199012133232404>

63. Cross AJ, Ferrucci LM, Risch A, Graubard BI, Ward MH, Park Y, et al. A Large Prospective Study of Meat Consumption and Colorectal Cancer Risk: An Investigation of Potential Mechanisms Underlying this Association. *Cancer Res* [Internet]. 2010 Mar 15;70(6):2406 LP – 2414. Available from: <http://cancerres.aacrjournals.org/content/70/6/2406.abstract>
64. Chan DSM, Lau R, Aune D, Vieira R, Greenwood DC, Kampman E, et al. Red and processed meat and colorectal cancer incidence: Meta-analysis of prospective studies. *PLoS One*. 2011;6(6).
65. MacLennan R, Macrae F, Bain C, Battistutta D, Chapuis P, Gratten H, et al. Randomized Trial of Intake of Fat, Fiber, and Beta Carotene to Prevent Colorectal Adenomas. *JNCI J Natl Cancer Inst* [Internet]. 1995 Dec 6;87(23):1760–6. Available from: <https://doi.org/10.1093/jnci/87.23.1760>
66. Botteri E, Iodice S, Bagnardi V, Raimondi S, Lowenfels AB, Maisonneuve P. Smoking and Colorectal Cancer: A Meta-analysis. *JAMA* [Internet]. 2008 Dec 17;300(23):2765–78. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.2008.839>
67. Pande M, Lynch PM, Hopper JL, Jenkins MA, Gallinger S, Haile RW, et al. Smoking and Colorectal Cancer in Lynch Syndrome: Results from the Colon Cancer Family Registry and The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2010 Feb 15;16(4):1331 LP – 1339. Available from: <http://clincancerres.aacrjournals.org/content/16/4/1331.abstract>
68. Fedirko V, Tramacere I, Bagnardi V, Rota M, Scotti L, Islami F, et al. Alcohol drinking and colorectal cancer risk: an overall and dose–response meta-analysis of published studies. *Ann Oncol* [Internet]. 2011 Feb 9;22(9):1958–72. Available from: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdq653>
69. Harnack L, Jacobs DR, Nicodemus K, Lazovich D, Anderson K, Folsom AR. Relationship of Folate, Vitamin B-6, Vitamin B-12, and Methionine Intake to Incidence of Colorectal Cancers. *Nutr Cancer* [Internet]. 2002 Jul 1;43(2):152–8. Available from: https://doi.org/10.1207/S15327914NC432_5
70. Giovannucci E, Rimm EB, Ascherio A, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC. Alcohol, Low-Methionine-Low-Folate Diets, and Risk of Colon Cancer in Men. *JNCI J Natl Cancer Inst* [Internet]. 1995 Feb 15;87(4):265–73. Available from: <https://doi.org/10.1093/jnci/87.4.265>

71. Gillessen S, Templeton A, Marra G, Kuo Y-F, Valtorta E, Shahinian VB. Risk of colorectal cancer in men on long-term androgen deprivation therapy for prostate cancer. *JNCI J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2010 Nov 10;102(23):1760–70. Available from: <https://doi.org/10.1093/jnci/djq419>
72. Lagergren J, Ye W, Ekblom A. Intestinal cancer after cholecystectomy: Is bile involved in carcinogenesis? *Gastroenterology* [Internet]. 2001 Sep 1;121(3):542–7. Available from: <https://doi.org/10.1053/gast.2001.27083>
73. Berr F, Stellaard F, Pratschke E, Paumgartner G. Effects of cholecystectomy on the kinetics of primary and secondary bile acids. *J Clin Invest* [Internet]. 1989 May 1;83(5):1541–50. Available from: <https://doi.org/10.1172/JCI114050>
74. Tocchi A, Basso L, Costa G, Lepre L, Liotta G, Mazzoni G, et al. Is there a causal connection between bile acids and colorectal cancer? *Surg Today* [Internet]. 1996;26(2):101–4. Available from: <https://doi.org/10.1007/BF00311772>
75. van der Linden W, Katzenstein B, Nakayama F. The possible carcinogenic effect of cholecystectomy. No postoperative increase in the proportion of secondary bile acids. *Cancer* [Internet]. 1983 Oct 1;52(7):1265–8. Available from: [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19831001\)52:7%3C1265::AID-CNCR2820520722%3E3.0.CO](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19831001)52:7%3C1265::AID-CNCR2820520722%3E3.0.CO)
76. Chan AOO, Jim MH, Lam KF, Morris JS, Siu DCW, Tong T, et al. Prevalence of Colorectal Neoplasm Among Patients With Newly Diagnosed Coronary Artery Disease. *JAMA* [Internet]. 2007 Sep 26;298(12):1412–9. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.298.12.1412>
77. Stewart M, Macrae FA, Williams CB. Neoplasia and ureterosigmoidostomy: A colonoscopy survey. *BJS (British J Surgery)* [Internet]. 1982 Jul 1;69(7):414–6. Available from: <https://doi.org/10.1002/bjs.1800690720>
78. Yasuda K, Adachi Y, Shiraishi N, Yamaguchi K, Hirabayashi Y, Kitano S. Pattern of Lymph Node Micrometastasis and Prognosis of Patients with Colorectal Cancer. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2001;8(4):300–4. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10434-001-0300-5>
79. Conde VR, Oliveira PF, Nunes AR, Rocha CS, Ramalhosa E, Pereira JA, et al. The progression from a lower to a higher invasive stage of bladder cancer is associated with severe alterations in glucose and pyruvate metabolism. *Exp Cell Res* [Internet]. 2015;335(1):91–8. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S001448271500141X>

80. Koppenol WH, Bounds PL, Dang C V. Otto Warburg's contributions to current concepts of cancer metabolism. *Nat Rev Cancer* [Internet]. 2011;11(5):325–37. Available from: <https://doi.org/10.1038/nrc3038>
81. Chen S-L, Li J-P, Li L-F, Zeng T, He X. Elevated Preoperative Serum Alanine Aminotransferase/Aspartate Aminotransferase (ALT/AST) Ratio Is Associated with Better Prognosis in Patients Undergoing Curative Treatment for Gastric Adenocarcinoma. Vol. 17, *International Journal of Molecular Sciences*. 2016.
82. King J. *Practical clinical enzymology*. UN FAO of the, editor. Van Nostrand; p. 363 p.
83. Rej R. Aspartate aminotransferase activity and isoenzyme proportions in human liver tissues. *Clin Chem* [Internet]. 1978 Nov 1;24(11):1971 LP – 1979. Available from: <http://clinchem.aaccjnls.org/content/24/11/1971.abstract>
84. Singh H, Nugent Z, Demers A, Czaykowski PM, Mahmud SM. Risk of colorectal cancer after diagnosis of endometrial cancer: A population-based study. *J Clin Oncol*. 2013;31(16):2010–5.
85. Burnett-Hartman AN, Newcomb PA, Potter JD. Infectious Agents and Colorectal Cancer: A Review of Helicobacter pylori, Streptococcus bovis, JC Virus, and Human Papillomavirus. *Cancer Epidemiol Biomarkers & Prev* [Internet]. 2008 Nov 1;17(11):2970 LP – 2979. Available from: <http://cebp.aacrjournals.org/content/17/11/2970.abstract>
86. Kostic AD, Gevers D, Pedamallu CS, Michaud M, Duke F, Earl AM, et al. Genomic analysis identifies association of *Fusobacterium* with colorectal carcinoma. *Genome Res* [Internet]. 2012 Feb 1;22(2):292–8. Available from: <http://genome.cshlp.org/content/22/2/292.abstract>
87. Castellarin M, Warren RL, Freeman JD, Dreolini L, Krzywinski M, Strauss J, et al. *Fusobacterium nucleatum* infection is prevalent in human colorectal carcinoma. *Genome Res* [Internet]. 2012 Feb 1;22(2):299–306. Available from: <http://genome.cshlp.org/content/22/2/299.abstract>
88. Zhang Y, Hoffmeister M, Weck MN, Chang-Claude J, Brenner H. *Helicobacter pylori* Infection and Colorectal Cancer Risk: Evidence From a Large Population-based Case-Control Study in Germany. *Am J Epidemiol* [Internet]. 2012 Jan 31;175(5):441–50. Available from: <https://doi.org/10.1093/aje/kwr331>

- 89.** Ahn J, Sinha R, Pei Z, Dominianni C, Wu J, Shi J, et al. Human Gut Microbiome and Risk for Colorectal Cancer. *JNCI J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2013 Dec 6;105(24):1907–11. Available from: <https://doi.org/10.1093/jnci/djt300>
- 90.** Bonnet M, Buc E, Sauvanet P, Darcha C, Dubois D, Pereira B, et al. Colonization of the Human Gut by *E. coli* and Colorectal Cancer Risk. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2014 Feb 15;20(4):859 LP – 867. Available from: <http://clincancerres.aacrjournals.org/content/20/4/859.abstract>
- 91.** Baandrup L, Thomsen LT, Olesen TB, Andersen KK, Norrild B, Kjaer SK. The prevalence of human papillomavirus in colorectal adenomas and adenocarcinomas: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* [Internet]. 2014;50(8):1446–61. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0959804914000926>
- 92.** Mima K, Sukawa Y, Nishihara R, Qian ZR, Yamauchi M, Inamura K, et al. *Fusobacterium nucleatum* and T Cells in Colorectal Carcinoma. *JAMA Oncol* [Internet]. 2015 Aug 1;1(5):653–61. Available from: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.1377>
- 93.** Jin Y, Tang S, Li W, Ng SC, Chan MWY, Sung JJY, et al. Hemolytic *E. coli* Promotes Colonic Tumorigenesis in Females. *Cancer Res* [Internet]. 2016 May 15;76(10):2891 LP – 2900. Available from: <http://cancerres.aacrjournals.org/content/76/10/2891.abstract>
- 94.** Selgrad M, Bornschein J, Kandulski A, Hille C, Weigt J, Roessner A, et al. *Helicobacter pylori* but not gastrin is associated with the development of colonic neoplasms. *Int J Cancer* [Internet]. 2014 Sep 1;135(5):1127–31. Available from: <https://doi.org/10.1002/ijc.28758>
- 95.** Sonnenberg A, Genta RM. *Helicobacter pylori* is a Risk Factor for Colonic Neoplasms. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2013;108(2). Available from: https://journals.lww.com/ajg/Fulltext/2013/02000/Helicobacter_pyloriis_a_Risk_Factor_for_Colonic.12.aspx
- 96.** Terry P, Giovannucci E, Michels KB, Bergkvist L, Hansen H, Holmberg L, et al. Fruit, Vegetables, Dietary Fiber, and Risk of Colorectal Cancer. *JNCI J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2001 Apr 4;93(7):525–33. Available from: <https://doi.org/10.1093/jnci/93.7.525>

- 97.** Fuchs CS, Giovannucci EL, Colditz GA, Hunter DJ, Stampfer MJ, Rosner B, et al. Dietary Fiber and the Risk of Colorectal Cancer and Adenoma in Women. *N Engl J Med* [Internet]. 1999 Jan 21;340(3):169–76. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJM199901213400301>
- 98.** Butler LM, Sinha R, Millikan RC, Martin CF, Newman B, Gammon MD, et al. Heterocyclic Amines, Meat Intake, and Association with Colon Cancer in a Population-based Study. *Am J Epidemiol* [Internet]. 2003 Mar 1;157(5):434–45. Available from: <https://doi.org/10.1093/aje/kwf221>
- 99.** Mao Y, Pan S, Wen SW, Johnson KC, Group TCCRER. Physical inactivity, energy intake, obesity and the risk of rectal cancer in Canada. *Int J Cancer* [Internet]. 2003 Jul 20;105(6):831–7. Available from: <https://doi.org/10.1002/ijc.11159>
- 100.** Giardiello FM, Hamilton SR, Krush AJ, Piantadosi S, Hylind LM, Celano P, et al. Treatment of Colonic and Rectal Adenomas with Sulindac in Familial Adenomatous Polyposis. *N Engl J Med* [Internet]. 1993 May 6;328(18):1313–6. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJM199305063281805>
- 101.** Chlebowski RT, Wactawski-Wende J, Ritenbaugh C, Hubbell FA, Ascensao J, Rodabough RJ, et al. Estrogen plus Progestin and Colorectal Cancer in Postmenopausal Women. *N Engl J Med* [Internet]. 2004 Mar 4;350(10):991–1004. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa032071>
- 102.** Hermanek P, Sobin LH. Colorectal Carcinoma BT - Prognostic Factors in Cancer. In: Hermanek P, Gospodarowicz MK, Henson DE, Hutter RVP, Sobin LH, editors. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 1995. p. 64–79. Available from: https://doi.org/10.1007/978-3-642-79395-0_7
- 103.** AJCC (American Joint Committee on Cancer) Cancer Staging Manual, 7th edition, Edge, SB, Byrd, DR, Compton, CC, et al (Eds) (Eds), Springer, New York 2010. p.143.
- 104.** Jessup JM, Goldberg RM, Asare EA, et al.. Colon and Rectum. In: AJCC Cancer Staging Manual, 8th, Amin MB (Ed), AJCC, Chicago 2017. p.251.
- 105.** Scheitel SM, Ahlquist DA, Wollan PC, Hagen PT, Silverstein MD. Colorectal cancer screening: a community case-control study of proctosigmoidoscopy, barium enema radiography, and fecal occult blood test efficacy. In: Mayo Clinic Proceedings. Elsevier; 1999. p. 1207–13.

- 106.**Quah H-M, Chou JF, Gonen M, Shia J, Schrag D, Landmann RG, et al. Identification of Patients with High-Risk Stage II Colon Cancer for Adjuvant Therapy. *Dis Colon Rectum* [Internet]. 2008;51(5):503–7. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10350-008-9246-z>
- 107.**Secco GB, Fardelli R, Campora E, Lapertosa G, Gentile R, Zoli S, et al. Primary Mucinous Adenocarcinomas and Signet-Ring Cell Carcinomas of Colon and Rectum. *Oncology* [Internet]. 1994;51(1):30–4. Available from: <https://www.karger.com/DOI/10.1159/000227306>
- 108.**Glimelius B, Tiret E, Cervantes A, Arnold D. Rectal cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2013;24(SUPPL.6).
- 109.**Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rödel C, Wittekind C, Fietkau R, et al. Preoperative versus Postoperative Chemoradiotherapy for Rectal Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2004 Oct 21;351(17):1731–40. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa040694>
- 110.**van Gijn W, Marijnen CAM, Nagtegaal ID, Kranenbarg EM-K, Putter H, Wiggers T, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomised controlled TME trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2011;12(6):575–82. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1470204511700973>
- 111.**van de Velde CJH, Aristei C, Boelens PG, Beets-Tan RGH, Blomqvist L, Borrás JM, et al. EURECCA colorectal: Multidisciplinary Mission statement on better care for patients with colon and rectal cancer in Europe. *Eur J Cancer* [Internet]. 2013;49(13):2784–90. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S095980491300378X>
- 112.**Cerottini J-P, Caplin S, Saraga E, Givel J-C, Benhattar J. The Type of K-ras Mutation Determines Prognosis in Colorectal Cancer. *Am J Surg* [Internet]. 1998;175(3):198–202. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002961097002833>
- 113.**Sinicrope FA, Mahoney MR, Smyrk TC, Thibodeau SN, Warren RS, Bertagnolli MM, et al. Prognostic impact of deficient DNA mismatch repair in patients with stage III colon cancer from a randomized trial of FOLFOX-based adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* [Internet]. 2013/09/09. 2013 Oct 10;31(29):3664–72. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24019539>

- 114.**Tudyka V, Blomqvist L, Beets-Tan RGH, Boelens PG, Valentini V, van de Velde CJ, et al. EURECCA consensus conference highlights about colon & rectal cancer multidisciplinary management: The radiology experts review. *Eur J Surg Oncol* [Internet]. 2014;40(4):469–75. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0748798313009104>
- 115.**Wiggers T, Arends JW, Volovics A. Regression analysis of prognostic factors in colorectal cancer after curative resections. *Dis Colon Rectum* [Internet]. 1988;31(1):33–41. Available from: <https://doi.org/10.1007/BF02552567>
- 116.**Chapuis PH, Dent OF, Fisher R, Newland RC, Pheils MT, Smyth E, et al. A multivariate analysis of clinical and pathological variables in prognosis after resection of large bowel cancer. *BJS (British J Surgery)* [Internet]. 1985 Sep 1;72(9):698–702. Available from: <https://doi.org/10.1002/bjs.1800720909>
- 117.**Tominaga T, Sakabe T, Koyama Y, Hamano K, Yasutomi M, Takahashi T, et al. Prognostic factors for patients with colon or rectal carcinoma treated with resection only: Five-year follow-up report. *Cancer* [Internet]. 1996 Aug 1;78(3):403–8. Available from: [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0142\(19960801\)78:3%3C403::AID-CNCR4%3E3.0.CO](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0142(19960801)78:3%3C403::AID-CNCR4%3E3.0.CO)
- 118.**Shepherd NA, Baxter KJ, Love SB. The prognostic importance of peritoneal involvement in colonic cancer: A prospective evaluation. *Gastroenterology* [Internet]. 1997;112(4):1096–102. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0016508597701197>
- 119.**Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ, Conley B, Cooper HS, Hamilton SR, et al. Prognostic Factors in Colorectal Cancer. *Arch Pathol Lab Med* [Internet]. 2000 Jul 1;124(7):979–94. Available from: <https://www.archivesofpathology.org/doi/abs/10.1043/0003-9985%282000%29124%3C0979%3APFICC%3E2.0.CO%3B2>
- 120.**Compton C, Fenoglio-Preiser CM, Pettigrew N, Fielding LP. American Joint Committee on Cancer prognostic factors consensus conference. *Cancer* [Internet]. 2000 Apr 1;88(7):1739–57. Available from: [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0142\(20000401\)88:7%3C1739::AID-CNCR30%3E3.0.CO](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0142(20000401)88:7%3C1739::AID-CNCR30%3E3.0.CO)
- 121.**Willett CG, Goldberg S, Shellito PC, Grossbard M, Clark J, Fung C, et al. Does postoperative irradiation play a role in the adjuvant therapy of stage T4 colon cancer? *Cancer J Sci Am* [Internet]. 1999;5(4):242–7. Available from: <http://europepmc.org/abstract/MED/10439171>

- 122.** Wittekind C, Compton CC, Greene FL, Sobin LH. TNM residual tumor classification revisited. *Cancer* [Internet]. 2002 May 1;94(9):2511–6. Available from: <https://doi.org/10.1002/cncr.10492>
- 123.** Shin US, Yu CS, Kim JH, Kim TW, Lim S-B, Yoon SN, et al. Mucinous Rectal Cancer: Effectiveness of Preoperative Chemoradiotherapy and Prognosis. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2011;18(8):2232–9. Available from: <https://doi.org/10.1245/s10434-011-1612-8>
- 124.** Valentini V, Glimelius B, Haustermans K, Marijnen CAM, Rödel C, Gambacorta MA, et al. EURECCA consensus conference highlights about rectal cancer clinical management: The radiation oncologist's expert review. *Radiother Oncol* [Internet]. 2014;110(1):195–8. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167814013005331>
- 125.** Wolmark N, Fisher B, Wieand HS. The prognostic value of the modifications of the Dukes' C class of colorectal cancer. An analysis of the NSABP clinical trials. *Ann Surg* [Internet]. 1986 Feb;203(2):115–22. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3511864>
- 126.** Greene FL, Stewart AK, Norton HJ. A new TNM staging strategy for node-positive (stage III) colon cancer: an analysis of 50,042 patients. *Ann Surg* [Internet]. 2002 Oct;236(4):416–21. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12368669>
- 127.** Swanson RS, Compton CC, Stewart AK, Bland KI. The Prognosis of T3N0 Colon Cancer Is Dependent on the Number of Lymph Nodes Examined. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2003;10(1):65–71. Available from: <https://doi.org/10.1245/ASO.2003.03.058>
- 128.** Chen SL, Bilchik AJ. More extensive nodal dissection improves survival for stages I to III of colon cancer: a population-based study. *Ann Surg* [Internet]. 2006 Oct;244(4):602–10. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16998369>
- 129.** Herr HW, Bochner BH, Dalbagni G, Donat SM, Reuter VE, Bajorin DF. Impact of the number of lymph nodes retrieved on outcome in patients with muscle invasive bladder cancer. *J Urol*. 2002;167(3):1295–8.

- 130.**Chang GJ, Rodriguez-Bigas MA, Skibber JM, Moyer VA. Lymph Node Evaluation and Survival After Curative Resection of Colon Cancer: Systematic Review. *JNCI J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2007 Mar 21;99(6):433–41. Available from: <https://doi.org/10.1093/jnci/djk092>
- 131.**Johnson PM, Porter GA, Ricciardi R, Baxter NN. Increasing Negative Lymph Node Count Is Independently Associated With Improved Long-Term Survival in Stage IIIB and IIIC Colon Cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 2006 Aug 1;24(22):3570–5. Available from: <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.06.8866>
- 132.**Le Voyer TE, Sigurdson ER, Hanlon AL, Mayer RJ, Macdonald JS, Catalano PJ, et al. Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analyzed: A secondary survey of intergroup trial INT-0089. *J Clin Oncol*. 2003;21(15):2912–9.
- 133.**Compton CC. Optimal Pathologic Staging: Defining Stage II Disease. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2007 Nov 15;13(22):6862s LP-6870s. Available from: <http://clincancerres.aacrjournals.org/content/13/22/6862s.abstract>
- 134.**Baxter NN, Ricciardi R, Simunovic M, Urbach DR, Virnig BA. An Evaluation of the Relationship Between Lymph Node Number and Staging in pT3 Colon Cancer Using Population-Based Data. *Dis Colon Rectum* [Internet]. 2010;53(1). Available from: https://journals.lww.com/dcrjournal/Fulltext/2010/01000/An_Evaluation_of_the_Relationship_Between_Lymph.13.aspx
- 135.**Breugom AJ, Boelens PG, van den Broek CBM, Cervantes A, Van Cutsem E, Schmoll HJ, et al. Quality assurance in the treatment of colorectal cancer: the EURECCA initiative. *Ann Oncol* [Internet]. 2014 Mar 26;25(8):1485–92. Available from: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu039>
- 136.**Goldstein NS, Turner JR. Pericolonic tumor deposits in patients with T3N+M0 colon adenocarcinomas. *Cancer* [Internet]. 2000 May 15;88(10):2228–38. Available from: [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0142\(20000515\)88:10%3C2228::AID-CNCR5%3E3.0.CO](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0142(20000515)88:10%3C2228::AID-CNCR5%3E3.0.CO)
- 137.**Lo DS, Pollett A, Siu LL, Gallinger S, Burkes RL. Prognostic significance of mesenteric tumor nodules in patients with stage III colorectal cancer. *Cancer* [Internet]. 2008 Jan 1;112(1):50–4. Available from: <https://doi.org/10.1002/cncr.23136>

- 138.**Belt EJT, van Stijn MFM, Bril H, de Lange-de Klerk ESM, Meijer GA, Meijer S, et al. Lymph Node Negative Colorectal Cancers with Isolated Tumor Deposits Should Be Classified and Treated As Stage III. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2010;17(12):3203–11. Available from: <https://doi.org/10.1245/s10434-010-1152-7>
- 139.**Nagtegaal ID, Knijn N, Hugen N, Marshall HC, Sugihara K, Tot T, et al. Tumor Deposits in Colorectal Cancer: Improving the Value of Modern Staging—A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Oncol* [Internet]. 2016 Dec 27;35(10):1119–27. Available from: <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.68.9091>
- 140.**Lord AC, D’Souza N, Pucher PH, Moran BJ, Abulafi AM, Wotherspoon A, et al. Significance of extranodal tumour deposits in colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* [Internet]. 2017;82:92–102. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0959804917309826>
- 141.**Ruo L, Tickoo S, Klimstra DS, Minsky BD, Saltz L, Mazumdar M, et al. Long-term prognostic significance of extent of rectal cancer response to preoperative radiation and chemotherapy. *Ann Surg* [Internet]. 2002 Jul;236(1):75–81. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12131088>
- 142.**Gavioli M, Luppi G, Losi L, Bertolini F, Santantonio M, Falchi AM, et al. Incidence and Clinical Impact of Sterilized Disease and Minimal Residual Disease After Preoperative Radiochemotherapy for Rectal Cancer. *Dis Colon Rectum* [Internet]. 2005;48(10):1851–7. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10350-005-0133-6>
- 143.**Takahashi Y, Tucker SL, Kitadai Y, Koura AN, Bucana CD, Cleary KR, et al. Vessel Counts and Expression of Vascular Endothelial Growth Factor as Prognostic Factors in Node-Negative Colon Cancer. *Arch Surg* [Internet]. 1997 May 1;132(5):541–6. Available from: <https://doi.org/10.1001/archsurg.1997.01430290087018>
- 144.**Betge J, Pollheimer MJ, Lindtner RA, Kornprat P, Schlemmer A, Rehak P, et al. Intramural and extramural vascular invasion in colorectal cancer. *Cancer* [Internet]. 2012 Feb 1;118(3):628–38. Available from: <https://doi.org/10.1002/cncr.26310>
- 145.**Takebayashi Y, Akiyama S, Yamada K, Akiba S, Aikou T. Angiogenesis as an unfavorable prognostic factor in human colorectal carcinoma. *Cancer* [Internet]. 1996 Jul 15;78(2):226–31. Available from: [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0142\(19960715\)78:2%3C226::AID-CNCR6%3E3.0.CO](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0142(19960715)78:2%3C226::AID-CNCR6%3E3.0.CO)

- 146.**Santos C, López-Doriga A, Navarro M, Mateo J, Biondo S, Martínez Villacampa M, et al. Clinicopathological risk factors of Stage II colon cancer: results of a prospective study. *Color Dis* [Internet]. 2013 Apr 1;15(4):414–22. Available from: <https://doi.org/10.1111/codi.12028>
- 147.**Lim S-B, Yu CS, Jang SJ, Kim TW, Kim JH, Kim JC. Prognostic Significance of Lymphovascular Invasion in Sporadic Colorectal Cancer. *Dis Colon Rectum* [Internet]. 2010;53(4). Available from: https://journals.lww.com/dcrjournal/Fulltext/2010/04000/Prognostic_Significance_of_Lymphovascular_Invasion.2.aspx
- 148.**Amri R, England J, Bordeianou LG, Berger DL. Risk Stratification in Patients with Stage II Colon Cancer. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2016;23(12):3907–14. Available from: <https://doi.org/10.1245/s10434-016-5387-9>
- 149.**Siddiqui MRS, Simillis C, Hunter C, Chand M, Bhoday J, Garant A, et al. A meta-analysis comparing the risk of metastases in patients with rectal cancer and MRI-detected extramural vascular invasion (mrEMVI) vs mrEMVI-negative cases. *Br J Cancer* [Internet]. 2017;116(12):1513–9. Available from: <https://doi.org/10.1038/bjc.2017.99>
- 150.**Quirke P, West NP, Nagtegaal ID. EURECCA consensus conference highlights about colorectal cancer clinical management: the pathologists expert review. *Virchows Arch* [Internet]. 2014;464(2):129–34. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00428-013-1534-x>
- 151.**Liebig C, Ayala G, Wilks J, Verstovsek G, Liu H, Agarwal N, et al. Perineural invasion is an independent predictor of outcome in colorectal cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 2009/09/08. 2009 Nov 1;27(31):5131–7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19738119>
- 152.**Peng J, Sheng W, Huang D, Venook AP, Xu Y, Guan Z, et al. Perineural invasion in pT3N0 rectal cancer. *Cancer* [Internet]. 2011 Apr 1;117(7):1415–21. Available from: <https://doi.org/10.1002/cncr.25620>
- 153.**Huh JW, Kim HR, Kim YJ. Prognostic Value of Perineural Invasion in Patients with Stage II Colorectal Cancer. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2010;17(8):2066–72. Available from: <https://doi.org/10.1245/s10434-010-0982-7>
- 154.**Fujita S, Shimoda T, Yoshimura K, Yamamoto S, Akasu T, Moriya Y. Prospective evaluation of prognostic factors in patients with colorectal cancer undergoing

- curative resection. *J Surg Oncol* [Internet]. 2003 Nov 1;84(3):127–31. Available from: <https://doi.org/10.1002/jso.10308>
- 155.** Jessup JM, Goldberg RM, Asare EA, et al. Colon and Rectum. In: *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th, Amin MB (Ed), AJCC, Chicago 2017. p.265.
- 156.** Cienfuegos JA, Martínez P, Baixauli J, Beorlegui C, Rosenstone S, Sola JJ, et al. Perineural Invasion is a Major Prognostic and Predictive Factor of Response to Adjuvant Chemotherapy in Stage I–II Colon Cancer. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2017;24(4):1077–84. Available from: <https://doi.org/10.1245/s10434-016-5561-0>
- 157.** Alotaibi AM, Lee JL, Kim J, Lim S-B, Yu CS, Kim TW, et al. Prognostic and Oncologic Significance of Perineural Invasion in Sporadic Colorectal Cancer. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2017;24(6):1626–34. Available from: <https://doi.org/10.1245/s10434-016-5748-4>
- 158.** Benson AB, Schrag D, Somerfield MR, Cohen AM, Figueredo AT, Flynn PJ, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer. *J Clin Oncol*. 2004;22(16):3408–19.
- 159.** Schmoll HJ, Van Cutsem E, Stein A, Valentini V, Glimelius B, Haustermans K, et al. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. A personalized approach to clinical decision making. *Ann Oncol* [Internet]. 2012 Oct 1;23(10):2479–516. Available from: <https://doi.org/10.1093/annonc/mds236>
- 160.** van de Velde CJH, Boelens PG, Tanis PJ, Espin E, Mroczkowski P, Naredi P, et al. Experts reviews of the multidisciplinary consensus conference colon and rectal cancer 2012: Science, opinions and experiences from the experts of surgery. *Eur J Surg Oncol* [Internet]. 2014;40(4):454–68. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0748798313008615>
- 161.** van de Velde CJH, Boelens PG, Borrás JM, Coebergh J-W, Cervantes A, Blomqvist L, et al. EURECCA colorectal: Multidisciplinary management: European consensus conference colon & rectum. *Eur J Cancer* [Internet]. 2014;50(1):1.e1-1.e34. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0959804913007806>
- 162.** Michelassi F, Ayala JJ, Balestracci T, Goldberg R, Chappell R, Block GE. Verification of a new clinicopathologic staging system for colorectal adenocarcinoma. *Ann Surg* [Internet]. 1991 Jul;214(1):11–8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2064465>



- 163.**Harrison JC, Dean PJ, El-zeky F, Vander Zwaag R. From dukes through jass: Pathological prognostic indicators in rectal cancer. *Hum Pathol* [Internet]. 1994;25(5):498–505. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0046817794901228>
- 164.**Halvorsen TB, Seim E. Association between invasiveness, inflammatory reaction, desmoplasia and survival in colorectal cancer. *J Clin Pathol* [Internet]. 1989 Feb 1;42(2):162 LP – 166. Available from: <http://jcp.bmj.com/content/42/2/162.abstract>
- 165.**Öfner D, Riedmann B, Maier H, Hittmair A, Rumer A, Tötsch M, et al. Standardized staining and analysis of argyrophilic nucleolar organizer region associated proteins (AgNORs) in radically resected colorectal adenocarcinoma—correlation with tumour stage and long-term survival. *J Pathol* [Internet]. 1995 Apr 1;175(4):441–8. Available from: <https://doi.org/10.1002/path.1711750412>
- 166.**Hyngstrom JR, Hu C-Y, Xing Y, You YN, Feig BW, Skibber JM, et al. Clinicopathology and Outcomes for Mucinous and Signet Ring Colorectal Adenocarcinoma: Analysis from the National Cancer Data Base. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2012;19(9):2814–21. Available from: <https://doi.org/10.1245/s10434-012-2321-7>
- 167.**Locker GY, Hamilton S, Harris J, Jessup JM, Kemeny N, Macdonald JS, et al. ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24(33):5313–27.
- 168.**Center MM, Jemal A, Smith RA, Ward E. Worldwide Variations in Colorectal Cancer. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2009 Nov 1;59(6):366–78. Available from: <https://doi.org/10.3322/caac.20038>
- 169.**Lee BY, Sonnenberg A. Time Trends of Mortality From Colorectal Cancer in the United States: A Birth-Cohort Analysis. *JAMA Intern Med* [Internet]. 2013 Jun 24;173(12):1148–50. Available from: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2013.656>
- 170.**Hermanek P, Guggenmoos-Holzmann I, Gall FP. Prognostic factors in rectal carcinoma - A contribution to the further development of tumor classification. *Dis Colon Rectum*. 1989;32(7):593–9.
- 171.**Jessup JM, Stewart AK, Menck HR. The National Cancer Data Base report on patterns of care for adenocarcinoma of the rectum, 1985-1995. *Cancer* [Internet]. 1998 Dec 1;83(11):2408–18. Available from: [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0142\(19981201\)83:11%3C2408::AID-CNCR22%3E3.0.CO](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0142(19981201)83:11%3C2408::AID-CNCR22%3E3.0.CO)

- 172.**Scott NA, Wieand HS, Moertel CG, Cha SS, Beart RW, Lieber MM. Colorectal Cancer: Dukes' Stage, Tumor Site, Preoperative Plasma CEA Level, and Patient Prognosis Related to Tumor DNA Ploidy Pattern. *Arch Surg* [Internet]. 1987 Dec 1;122(12):1375–9. Available from: <https://doi.org/10.1001/archsurg.1987.01400240021002>
- 173.**Fisher ER, Sass R, Palekar A, Fisher B, Wolmark N, Investigators CNSABABP. Dukes' classification revisited. Findings from the national surgical adjuvant breast and bowel projects (protocol r-01). *Cancer* [Internet]. 1989 Dec 1;64(11):2354–60. Available from: [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19891201\)64:11%3C2354::AID-CNCR2820641127%3E3.0.CO](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19891201)64:11%3C2354::AID-CNCR2820641127%3E3.0.CO)
- 174.**Blenkinsopp WK, Stewart-Brown S, Blesovsky L, Kearney G, Fielding LP. Histopathology reporting in large bowel cancer. *J Clin Pathol* [Internet]. 1981 May 1;34(5):509 LP – 513. Available from: <http://jcp.bmj.com/content/34/5/509.abstract>
- 175.**Goldstein NS, Hart J. Histologic Features Associated with Lymph Node Metastasis in Stage T1 and Superficial T2 Rectal Adenocarcinomas in Abdominoperineal Resection Specimens: Identifying a Subset of Patients for Whom Treatment with Adjuvant Therapy or Completion Abdominoperineal Resection should be Considered After Local Excision. *Am J Clin Pathol* [Internet]. 1999 Jan 1;111(1):51–8. Available from: <https://doi.org/10.1093/ajcp/111.1.51>
- 176.**Shepherd NA, Saraga E-P, Love SB, Jass JR. Prognostic factors in colonic cancer. *Histopathology* [Internet]. 1989 Jun 1;14(6):613–20. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.1989.tb02202.x>
- 177.**Morikawa T, Kuchiba A, Qian ZR, Mino-Kenudson M, Hornick JL, Yamauchi M, et al. Prognostic Significance and Molecular Associations of Tumor Growth Pattern in Colorectal Cancer. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2012;19(6):1944–53. Available from: <https://doi.org/10.1245/s10434-011-2174-5>
- 178.**Canna K, McArdle PA, McMillan DC, McNicol A-M, Smith GW, McKee RF, et al. The relationship between tumour T-lymphocyte infiltration, the systemic inflammatory response and survival in patients undergoing curative resection for colorectal cancer. *Br J Cancer* [Internet]. 2005;92(4):651–4. Available from: <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6602419>

- 179.** Pagès F, Berger A, Camus M, Sanchez-Cabo F, Costes A, Molidor R, et al. Effector Memory T Cells, Early Metastasis, and Survival in Colorectal Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2005 Dec 22;353(25):2654–66. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa051424>
- 180.** Naito Y, Saito K, Shiiba K, Ohuchi A, Saigenji K, Nagura H, et al. CD8⁺ T Cells Infiltrated within Cancer Cell Nests as a Prognostic Factor in Human Colorectal Cancer. *Cancer Res* [Internet]. 1998 Aug 15;58(16):3491 LP – 3494. Available from: <http://cancerres.aacrjournals.org/content/58/16/3491.abstract>
- 181.** Prall F, Dührkop T, Weirich V, Ostwald C, Lenz P, Nizze H, et al. Prognostic role of CD8⁺ tumor-infiltrating lymphocytes in stage III colorectal cancer with and without microsatellite instability. *Hum Pathol* [Internet]. 2004;35(7):808–16. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0046817704000760>
- 182.** Pagès F, Kirilovsky A, Mlecnik B, Asslaber M, Tosolini M, Bindea G, et al. In situ cytotoxic and memory T cells predict outcome in patients with early-stage colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27(35):5944–51.
- 183.** Lee W-S, Park S, Lee WY, Yun SH, Chun H-K. Clinical impact of tumor-infiltrating lymphocytes for survival in stage II colon cancer. *Cancer* [Internet]. 2010 Nov 15;116(22):5188–99. Available from: <https://doi.org/10.1002/cncr.25293>
- 184.** Mlecnik B, Tosolini M, Kirilovsky A, Berger A, Bindea G, Meatchi T, et al. Histopathologic-based prognostic factors of colorectal cancers are associated with the state of the local immune reaction. *J Clin Oncol*. 2011;29(6):610–8.
- 185.** Huh JW, Lee JH, Kim HR. Prognostic Significance of Tumor-Infiltrating Lymphocytes for Patients With Colorectal Cancer. *Arch Surg* [Internet]. 2012 Apr 1;147(4):366–72. Available from: <https://doi.org/10.1001/archsurg.2012.35>
- 186.** Galon J, Costes A, Sanchez-Cabo F, Kirilovsky A, Mlecnik B, Lagorce-Pagès C, et al. Type, Density, and Location of Immune Cells Within Human Colorectal Tumors Predict Clinical Outcome. *Science* (80-) [Internet]. 2006 Sep 29;313(5795):1960 LP – 1964. Available from: <http://science.sciencemag.org/content/313/5795/1960.abstract>

- 187.**Rozek LS, Schmit SL, Greenson JK, Tomsho LP, Rennert HS, Rennert G, et al. Tumor-Infiltrating Lymphocytes, Crohn's-Like Lymphoid Reaction, and Survival From Colorectal Cancer. *JNCI J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2016 May 12;108(8). Available from: <https://doi.org/10.1093/jnci/djw027>
- 188.**Sis B, Sarioglu S, Sokmen S, Sakar M, Kupelioglu A, Fuzun M. Desmoplasia measured by computer assisted image analysis: an independent prognostic marker in colorectal carcinoma. *J Clin Pathol* [Internet]. 2005 Jan 1;58(1):32 LP – 38. Available from: <http://jcp.bmj.com/content/58/1/32.abstract>
- 189.**Crispino P, De Toma G, Ciardi A, Bella A, Rivera M, Cavallaro G, et al. Role of Desmoplasia in Recurrence of Stage II Colorectal Cancer within Five Years after Surgery and Therapeutic Implication. *Cancer Invest* [Internet]. 2008 Jan 1;26(4):419–25. Available from: <https://doi.org/10.1080/07357900701788155>
- 190.**Woreta TA, Alqahtani SA. Evaluation of Abnormal Liver Tests. *Med Clin* [Internet]. 2014 Jan 1;98(1):1–16. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2013.09.005>
- 191.**Guicciardi ME, Malhi H, Mott JL, Gores GJ. Apoptosis and Necrosis in the Liver [Internet]. *Comprehensive Physiology*. 2013. p. 977–1010. (Major Reference Works). Available from: <https://doi.org/10.1002/cphy.c120020>
- 192.**Passman MA, Pommier RF, Vetto JT. Synchronous colon primaries have the same prognosis as solitary colon cancers. *Dis Colon Rectum* [Internet]. 1996;39(3):329–34. Available from: <https://doi.org/10.1007/BF02049477>
- 193.**O'Connell JB, Maggard MA, Ko CY. Cancer-Directed Surgery for Localized Disease: Decreased Use in the Elderly. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2004;11(11):962–9. Available from: <https://doi.org/10.1245/ASO.2004.03.052>
- 194.**Zhang Y, Ma J, Zhang S, Deng G, Wu X, He J, et al. A prognostic analysis of 895 cases of stage III colon cancer in different colon subsites. *Int J Colorectal Dis* [Internet]. 2015;30(9):1173–83. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00384-015-2273-z>
- 195.**Holch JW, Ricard I, Stintzing S, Modest DP, Heinemann V. The relevance of primary tumour location in patients with metastatic colorectal cancer: A meta-analysis of first-line clinical trials. *Eur J Cancer* [Internet]. 2017;70:87–98. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S095980491632490X>

- 196.**Langevin JM, Nivatvongs S. The true incidence of synchronous cancer of the large bowel: A prospective study. *Am J Surg* [Internet]. 1984;147(3):330–3. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0002961084901612>
- 197.**O'Dwyer PJ, Manola J, Valone FH, Ryan LM, Hines JD, Wadler S, et al. Fluorouracil Modulation in Colorectal Cancer: Lack of Improvement With N - Phosphonoacetyl- 1 -Aspartic Acid or Oral Leucovorin or Interferon, But Enhanced Therapeutic Index With Weekly 24-Hour Infusion Schedule—An Eastern Cooperative Oncology Group/Cancer and Leukemia Group B Study. *J Clin Oncol* [Internet]. 2001 May 1;19(9):2413–21. Available from: <https://doi.org/10.1200/JCO.2001.19.9.2413>
- 198.**Tejpar S, Stintzing S, Ciardiello F, Tabernero J, Van Cutsem E, Beier F, et al. Prognostic and Predictive Relevance of Primary Tumor Location in Patients With RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: Retrospective Analyses of the CRYSTAL and FIRE-3 Trials. *JAMA Oncol* [Internet]. 2017 Feb 1;3(2):194–201. Available from: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.3797>
- 199.**Loree JM, Pereira AAL, Lam M, Willauer AN, Raghav K, Dasari A, et al. Classifying Colorectal Cancer by Tumor Location Rather than Sidedness Highlights a Continuum in Mutation Profiles and Consensus Molecular Subtypes. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2018 Mar 1;24(5):1062 LP – 1072. Available from: <http://clincancerres.aacrjournals.org/content/24/5/1062.abstract>
- 200.**Sinicrope FA, Mahoney MR, Yoon HH, Smyrk TC, Thibodeau SN, Goldberg RM, et al. Analysis of Molecular Markers by Anatomic Tumor Site in Stage III Colon Carcinomas from Adjuvant Chemotherapy Trial NCCTG N0147 (Alliance). *Clin Cancer Res* [Internet]. 2015 Dec 1;21(23):5294 LP – 5304. Available from: <http://clincancerres.aacrjournals.org/content/21/23/5294.abstract>
- 201.**Wolmark N, Fisher B, Wieand HS, Henry RS, Lerner H, Legault-Poisson S, et al. The prognostic significance of preoperative carcinoembryonic antigen levels in colorectal cancer. Results from NSABP (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project) clinical trials. *Ann Surg* [Internet]. 1984 Apr;199(4):375–82. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6370155>
- 202.**Park YJ, Park KJ, Park J-G, Lee KU, Choe KJ, Kim J-P. Prognostic Factors in 2230 Korean Colorectal Cancer Patients: Analysis of Consecutively Operated Cases. *World J Surg* [Internet]. 1999;23(7):721–6. Available from: <https://doi.org/10.1007/PL00012376>

- 203.**Meling GI, Rognum TO, Clausen OPF, Børner O, Lunde OC, Schlichting E, et al. Serum Carcinoembryonic Antigen in Relation to Survival, DNA Ploidy Pattern, and Recurrent Disease in 406 Colorectal Carcinoma Patients. *Scand J Gastroenterol* [Internet]. 1992 Jan 1;27(12):1061–8. Available from: <https://doi.org/10.3109/00365529209028139>
- 204.**Lindmark G, Bergström R, Pählman L, Glimelius B. The association of preoperative serum tumour markers with Dukes' stage and survival in colorectal cancer. *Br J Cancer* [Internet]. 1995;71(5):1090–4. Available from: <https://doi.org/10.1038/bjc.1995.211>
- 205.**Harrison LE, Guillem JG, Paty P, Cohen AM. Preoperative carcinoembryonic antigen predicts outcomes in node-negative colon cancer patients: a multivariate analysis of 572 patients. *J Am Coll Surg* [Internet]. 1997;185(1):55–9. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S107275150100881X>
- 206.**Park IJ, Choi G-S, Lim KH, Kang BM, Jun SH. Serum Carcinoembryonic Antigen Monitoring After Curative Resection for Colorectal Cancer: Clinical Significance of the Preoperative Level. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2009;16(11):3087–93. Available from: <https://doi.org/10.1245/s10434-009-0625-z>
- 207.**Thirunavukarasu P, Sukumar S, Sathaiyah M, Mahan M, Pragatheeshwar KD, Pingpank JF, et al. C-stage in Colon Cancer: Implications of Carcinoembryonic Antigen Biomarker in Staging, Prognosis, and Management. *JNCI J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2011 Mar 18;103(8):689–97. Available from: <https://doi.org/10.1093/jnci/djr078>
- 208.**Thirunavukarasu P, Talati C, Munjal S, Attwood K, Edge SB, Francescutti V. Effect of Incorporation of Pretreatment Serum Carcinoembryonic Antigen Levels Into AJCC Staging for Colon Cancer on 5-Year Survival. *JAMA Surg* [Internet]. 2015 Aug 1;150(8):747–55. Available from: <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2015.0871>
- 209.**Kim CG, Ahn JB, Jung M, Beom SH, Heo SJ, Kim JH, et al. Preoperative Serum Carcinoembryonic Antigen Level as a Prognostic Factor for Recurrence and Survival After Curative Resection Followed by Adjuvant Chemotherapy in Stage III Colon Cancer. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2017;24(1):227–35. Available from: <https://doi.org/10.1245/s10434-016-5613-5>

- 210.**Sargent D, Sobrero A, Grothey A, O'Connell MJ, Buyse M, Andre T, et al. Evidence for cure by adjuvant therapy in colon cancer: observations based on individual patient data from 20,898 patients on 18 randomized trials. *J Clin Oncol* [Internet]. 2009/01/05. 2009 Feb 20;27(6):872–7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19124803>
- 211.**Busch E, Rodriguez-Bigas M, Mamounas E, Barcos M, Petrelli NJ. Primary colorectal non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 1994;1(3):222–8. Available from: <https://doi.org/10.1007/BF02303527>
- 212.**Faivre-Finn C, Bouvier-Benhamiche A-M, Phelip JM, Manfredi S, Dancourt V, Faivre J. Colon cancer in France: evidence for improvement in management and survival. *Gut* [Internet]. 2002 Jul 1;51(1):60 LP – 64. Available from: <http://gut.bmj.com/content/51/1/60.abstract>
- 213.**Friedman SL, Wright TL, Altman DF. Gastrointestinal Kaposi's sarcoma in patients with acquired immunodeficiency syndrome: Endoscopic and autopsy findings. *Gastroenterology* [Internet]. 1985 Jul 1;89(1):102–8. Available from: [https://www.gastrojournal.org/article/0016-5085\(85\)90750-4/abstract](https://www.gastrojournal.org/article/0016-5085(85)90750-4/abstract)
- 214.**Mohd Suan MA, Tan WL, Soelar SA, Ismail I, Abu Hassan MR. Intestinal obstruction: predictor of poor prognosis in colorectal carcinoma? *Epidemiol Health* [Internet]. 2015 Mar 30;37:e2015017–e2015017. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25868638>
- 215.**Tougeron D, Sickersen G, Mouillet G, Zaanani A, Trouilloud I, Coriat R, et al. Predictors of disease-free survival in colorectal cancer with microsatellite instability: An AGEO multicentre study. *Eur J Cancer* [Internet]. 2015;51(8):925–34. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0959804915002580>
- 216.**Hong KD, Um JW, Ji W, Jung SY, Kang S, Lee S Il, et al. Endoscopic Obstruction in Rectal Cancers: Survival and Recurrence Patterns Following Curative Surgery. *J Laparoendosc Adv Surg Tech* [Internet]. 2015 Mar 10;25(4):278–84. Available from: <https://doi.org/10.1089/lap.2014.0566>
- 217.**Hatano S, Ishida H, Ishibashi K, Kumamoto K, Haga N, Miura I. Identification of Risk Factors for Recurrence in High-Risk Stage II Colon Cancer. *Int Surg* [Internet]. 2013 May 1;98(2):114–21. Available from: <https://doi.org/10.9738/CC131>

- 218.**Koebrugge B, Vogelaar FJ, Lips DJ, Pruijt JF, van der Linden JC, Ernst MF, et al. The number of high-risk factors is related to outcome in stage II colonic cancer patients. *Eur J Surg Oncol* [Internet]. 2011;37(11):964–70. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0748798311005312>
- 219.**Ho Y-H, Siu SKK, Buttner P, Stevenson A, Lumley J, Stitz R. The Effect of Obstruction and Perforation on Colorectal Cancer Disease-Free Survival. *World J Surg* [Internet]. 2010;34(5):1091–101. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00268-010-0443-2>
- 220.**Petersen VC, Baxter KJ, Love SB, Shepherd NA. Identification of objective pathological prognostic determinants and models of prognosis in Dukes' B colon cancer. *Gut* [Internet]. 2002 Jul 1;51(1):65 LP – 69. Available from: <http://gut.bmj.com/content/51/1/65.abstract>
- 221.**Belt EJT, Stockmann HBAC, Abis GSA, de Boer JM, de Lange-de Klerk ESM, van Egmond M, et al. Peri-Operative Bowel Perforation in Early Stage Colon Cancer is Associated with an Adverse Oncological Outcome. *J Gastrointest Surg* [Internet]. 2012;16(12):2260–6. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11605-012-2053-9>
- 222.**Honoré C, Goéré D, Souadka A, Dumont F, Elias D. Definition of Patients Presenting a High Risk of Developing Peritoneal Carcinomatosis After Curative Surgery for Colorectal Cancer: A Systematic Review. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2013;20(1):183–92. Available from: <https://doi.org/10.1245/s10434-012-2473-5>
- 223.**Saha AK, Smith KJE, Sue-Ling H, Sagar PM, Burke D, Finan PJ. Prognostic factors for survival after curative resection of Dukes' B colonic cancer. *Color Dis* [Internet]. 2011 Dec 1;13(12):1390–4. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1463-1318.2010.02507.x>
- 224.**Ghazi S, Berg E, Lindblom A, Lindforss U, Group L-RCCS. Clinicopathological analysis of colorectal cancer: a comparison between emergency and elective surgical cases. *World J Surg Oncol* [Internet]. 2013;11(1):133. Available from: <https://doi.org/10.1186/1477-7819-11-133>
- 225.**Shibata D, Peinado MA, Ionov Y, Malkhosyan S, Perucho M. Genomic instability in repeated sequences is an early somatic event in colorectal tumorigenesis that persists after transformation. *Nat Genet* [Internet]. 1994;6(3):273–81. Available from: <https://doi.org/10.1038/ng0394-273>

- 226.**Thibodeau SN, Bren G, Schaid D. Microsatellite instability in cancer of the proximal colon. *Science* (80-) [Internet]. 1993 May 7;260(5109):816 LP – 819. Available from: <http://science.sciencemag.org/content/260/5109/816.abstract>
- 227.**Lothe RA, Peltomäki P, Meling GI, Aaltonen LA, Nyström-Lahti M, Pylkkänen L, et al. Genomic Instability in Colorectal Cancer: Relationship to Clinicopathological Variables and Family History. *Cancer Res* [Internet]. 1993 Dec 15;53(24):5849 LP – 5852. Available from: <http://cancerres.aacrjournals.org/content/53/24/5849.abstract>
- 228.**Hamilton SR. Carcinoma of the colon and rectum. *World Heal Organ Classif Tumors Pathol Genet Tumors Dig Syst* [Internet]. 2000;105–19. Available from: <https://ci.nii.ac.jp/naid/10012611418/en/>
- 229.**Kang H, O’Connell JB, Maggard MA, Sack J, Ko CY. A 10-Year Outcomes Evaluation of Mucinous and Signet-Ring Cell Carcinoma of the Colon and Rectum. *Dis Colon Rectum* [Internet]. 2005;48(6):1161–8. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10350-004-0932-1>
- 230.**Medullary carcinoma of the large intestine: a population based analysis. Thirunavukarasu P, Sathaiyah M, Singla S, Sukumar S, Karunamurthy A, Pragatheeshwar KD, Lee KK, Zeh H 3rd, Kane KM, Bartlett DL *Int J Oncol*. 2010 Oct; 37(4):901-7.
- 231.**Anne BB, Clive A. Colorectal cancer. *Clinical Review. BMJ*, 2007; 335:715-8.
- 232.**Werling RW, Yaziji H, Bacchi CE, Gown AM. CDX2, a Highly Sensitive and Specific Marker of Adenocarcinomas of Intestinal Origin: An Immunohistochemical Survey of 476 Primary and Metastatic Carcinomas. *Am J Surg Pathol* [Internet]. 2003;27(3). Available from: https://journals.lww.com/ajsp/Fulltext/2003/03000/CDX2,_a_Highly_Sensitive_and_Specific_Marker_of.3.aspx
- 233.**Hinoi T, Tani M, Lucas PC, Caca K, Dunn RL, Macri E, et al. Loss of CDX2 Expression and Microsatellite Instability Are Prominent Features of Large Cell Minimally Differentiated Carcinomas of the Colon. *Am J Pathol* [Internet]. 2001;159(6):2239–48. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S000294401063074X>

- 234.**Speights VO, Johnson MW, Stoltenberg PH, Rappaport ES, Helbert B, Riggs M. Colorectal cancer: current trends in initial clinical manifestations. *South Med J* [Internet]. 1991;84(5):575–8. Available from: <http://europepmc.org/abstract/MED/2035076>
- 235.**Ford AC, Veldhuyzen van Zanten SJO, Rodgers CC, Talley NJ, Vakil NB, Moayyedi P. Diagnostic utility of alarm features for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. *Gut* [Internet]. 2008 Nov 1;57(11):1545 LP – 1553. Available from: <http://gut.bmj.com/content/57/11/1545.abstract>
- 236.**Goodman D, Irvin TT. Delay in the diagnosis and prognosis of carcinoma of the right colon. *BJS (British J Surgery)* [Internet]. 1993 Oct 1;80(10):1327–9. Available from: <https://doi.org/10.1002/bjs.1800801037>
- 237.**Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2012 Jan 1;62(1):10–29. Available from: <https://doi.org/10.3322/caac.20138>
- 238.**Abbruzzese JL, Abbruzzese MC, Lenzi R, Hess KR, Raber MN. Analysis of a diagnostic strategy for patients with suspected tumors of unknown origin. *J Clin Oncol* [Internet]. 1995 Aug 1;13(8):2094–103. Available from: <https://doi.org/10.1200/JCO.1995.13.8.2094>
- 239.**Winawer SJ, Fletcher RH, Miller L, Godlee F, Stolar MH, Mulrow CD et al. Erratum: Colorectal cancer screening: Clinical guidelines and rationale (*Gastroenterology* (1997) 112 (594-642)). *Gastroenterology*. 1997;112(3):1060.
- 240.**Kronborg O, Fenger C, Olsen J, Jørgensen OD, Søndergaard O. Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal-occult-blood test. *Lancet* [Internet]. 1996;348(9040):1467–71. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673696034307>
- 241.**Mandel JS, Bond JH, Church TR, Snover DC, Bradley GM, Schuman LM, et al. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. *N Engl J Med*. 1993;328(19):1365–71.
- 242.**Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MH, et al. Randomised controlled trial of faecal-occult-blood screening for colorectal cancer. *Lancet* 1996;348:1472-7
- 243.**Selby JV, Friedman GD, Quesenberry CPJ, et al. A case-control study of screening endoscopy and mortality from colorectal cancer. *N Eng J Med* 1992;326:653-7.

- 244.**Verhulst J, Ferdinande L, Demetter P, Ceelen W. Mucinous subtype as prognostic factor in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Pathol.* 2012;65(5):381–8.
- 245.**Muller AD, Sonnenberg A. Prevention of colorectal cancer by flexible endoscopy and polypectomy: a case-control study of 32 702 veterans. *Ann Intern Med.* 1995;123(12):904–10.
- 246.**Lieberman DA, Weiss DG. Veterans Affairs Cooperative Study G. One-time screening for colorectal cancer with combined fecal occult-blood testing and examination of the distal colon. *N Engl J Med.* 2001;345(8):555–60.
- 247.**Toma J, Paszat LF, Gunraj N, Rabeneck L. Rates of new or missed colorectal cancer after barium enema and their risk factors: a population-based study. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(12):3142–8.
- 248.**Gatto NM, Frucht H, Sundararajan V, Jacobson JS, Grann VR, Neugut AI. Risk of perforation after colonoscopy and sigmoidoscopy: a population-based study. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95(3):230–6.
- 249.**Winawer SJ, Stewart ET, Zauber AG, Bond JH, Ansel H, Waye JD, et al. A comparison of colonoscopy and double-contrast barium enema for surveillance after polypectomy. *N Engl J Med.* 2000;342(24):1766–72.
- 250.**Lieberman DA, Weiss DG, Bond JH, Ahnen DJ, Garewal H, Harford W V, et al. Use of colonoscopy to screen asymptomatic adults for colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2000;343(3):162–8.
- 251.**Lewis JD, Ng K, Hung KE, Bilker WB, Berlin JA, Brensinger C, et al. Detection of proximal adenomatous polyps with screening sigmoidoscopy: a systematic review and meta-analysis of screening colonoscopy. *Arch Intern Med.* 2003;163(4):413–20.
- 252.**Iqbal CW, Cullinane DC, Schiller HJ, Sawyer MD, Zietlow SP, Farley DR. Surgical management and outcomes of 165 colonoscopic perforations from a single institution. *Arch Surg.* 2008;143(7):701–7.
- 253.**Rabeneck L, Paszat LF, Hilsden RJ, Saskin R, Leddin D, Grunfeld E, et al. Bleeding and perforation after outpatient colonoscopy and their risk factors in usual clinical practice. *Gastroenterology.* 2008;135(6):1899–906.
- 254.**Warren JL, Klabunde CN, Mariotto AB, Meekins A, Topor M, Brown ML, et al. Adverse events after outpatient colonoscopy in the Medicare population. *Ann Intern Med.* 2009;150(12):849–57.

255. Levin TR, Zhao W, Conell C, Seeff LC, Manninen DL, Shapiro JA, et al. Complications of colonoscopy in an integrated health care delivery system. *Ann Intern Med.* 2006;145(12):880–6.

