

Kolorektal Kanserlerde Sigara Kullanımı ve Lenf Nodu Metastazının Sağkalım ile İlişkisi

The Relationship with Survival of in Smoking and Lymph Node Metastasis in Colorectal Cancers

Sevda Yesim ÖZDEMİR¹ Murat ÇAĞ² Yusuf ÖZKUL³

ÖZ

Amaç: En yaygın kanser türlerinden biri olan kolorektal kanserler ölüm oranı açısından da ilk sıralarda yer almaktadır. Bu oranı azaltmak için sıklık ve risklerin iyi tanımlanması önem taşır. KRK'da sigara kullanımı gibi birçok faktör polip veya kolorektal kanser gelişme olasılığını artırdıkları için risk faktörü olarak kabul edilir. Bu çalışmada, Yeni Nesil Dizileme analizi ile 18 gendeki germline mutasyonları incelenmiş olup kolon kanserlerinde genetik etki ile sigaranın oynadıkları rol karşılaştırıldı.

Araçlar ve Yöntem: Erciyes Üniversitesi Tıbbi Onkoloji Anabilim Dalı'nda 2010-2018 yılları arasında izlenen toplam 50 kolon kanserli hastaya ait parafin bloklar retrospektif bu çalışmaya dahil edildi. Yeni nesil dizileme sonrası SOPHiA DDM® (Saint-Sulpice, İsviçre) biyoinformatik programında gerçekleştirildi. Çalışmanın verileri IBM SPSS Statistics Standard Concurrent User V 25 (IBM Corp, Armonk, New York, USA) istatistik programıyla değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmada uzak organ metastazı olan hastalarda, metastazı olmayan hastalara göre APC ve MUTYH genetik mutasyonlarının varlığı 3.083 kat daha fazla görüldü ve bu hastalar 6.364 kat daha fazla TP53 genetik mutasyonu sergiledi. nAPC, MUTYH ve MSH2 ile tümör evresi arasında bir ilişki tespit edildi. Sigara içme durumu ile uzak organ metastazı olan ve olmayan hastalar arasında istatistiksel olarak önemli bir ilişki saptanmadı. Ayrıca Gen mutasyon sayısı ile sağkalım arasında istatistiksel olarak önemli bir ilişki saptanmadı.

Sonuç: APC ve MUTYH 'nin genel sağkalım üzerinde kötü bir etkiye sahip olduğu belirlendi. Hastaların derece, evre ve LNM ile genel sağ kalım durumları arasında anlamlı bir ilişki olduğu belirlendi. Yaş ve grade ile beklenen surveye arasında, uzak organ metastazı olan hastalarda anlamlı ilişki bulundu.

Anahtar Kelimeler: kolorektal kanserler (KRK); metastaz; sağ kalım; sigara

ABSTRACT

Purpose: Colorectal cancers, which are one of the most common types of cancer, take the first ranks in terms of mortality. Various factors, such as smoking, are considered risk factors in CRC. In this study, germline mutations in 18 genes were examined by Next Generation Sequencing analysis and the role played by smoking and genetic effects in colon cancers were compared.

Materials and Methods: In this retrospective study, paraffin blocks of 50 patients with colon cancer that were followed up in between 2010 and 2018 were included. The bioinformatics program SOPHiA DDM® was used for next-generation sequencing. The data of the study were evaluated by the IBM SPSS Statistics Standard Concurrent User V 25 (IBM Corp, Armonk, New York, USA) statistics program.

Results: In the study, it was concluded that the presence of APC and MUTYH genetic mutations was 3.083 times more common in patients with distant organ metastasis compared to patients without metastasis and these patients exhibited 6.364 times more TP53 genetic mutations. Also, a relationship was found between APC, MUTYH, and MSH2 and tumor stage. There was no statistically significant relationship between smoking status and Colon Ca patients with and without distant organ metastasis.

Conclusion: APC and MUTYH were found to have a bad effect on overall survival. It was determined that there was a significant relationship between the patients' grade, stage, and overall survival status. A significant relationship was found between the expected survey of age and grade in patients with distant organ metastasis.

Keywords: colorectal cancers (CRC); metastasis; survival; smoking

Gönderilme tarihi; 06.07.2021; Kabul edilme tarihi; 13.12.2021

¹Üsküdar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye.

²Université de Strasbourg, Service de chirurgie vasculaire et de transplantation, Nouvel Hôpital Civil, Université de Strasbourg 1 Place de l'Hôpital 67000 Strasbourg, France.

³Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye.

Sorumlu Yazar: Dr. Öğr. Üyesi Yeşim Özdemir, Üsküdar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye.
e-posta: sevdayesimozdemir@gmail.com

Makaleye atf için: Özdemir Y, Çağ M, Özkul Y. Kolorektal kanserlerde sigara kullanımı ve lenf nodu metastazının sağkalım ile ilişkisi. Ahi Evran Med J. 2022;6(2):126-131. DOI: 10.46332/aemj.963344

GİRİŞ

2018 yılında kolorektal kanserler (KRK) 1.8 milyondan fazla yeni vaka sayısı ile dünyadaki en yaygın kanserlerden biridir. KRK sıklık bakımından erkeklerde 3. sırada (%10) ve kadınlarda 2. sıradadır (%9.2). KRK'lerin sıklığı batıya doğru gittikçe artar ve 1990 ile 2012 yılları arasında her yıl bir önceki yıla göre 200.000 daha fazla vaka tanı almaktadır. Tamamıyla erken teşhis, sistemik ve lokal tedavideki gelişmeler KRK'de sağkalım oranını artırmaktadır. Buna rağmen, kanserden kaynaklanan ölümler dikkate alındığında akciğer, karaciğer ve mide kanserlerinden sonra 4. sırada yer almaktadır.^{1,2}

KRK gelişimi için bireysel risk faktörlerini ve hatta lokal veya uzak metastaza ve nükse neden olan risk faktörlerini belirlemek, klinisyenler için prognostik bilgi sağlayabileceğinden çok önemlidir. KRK, hastalığın gelişimi ve ilerlemesinde rol oynayan çeşitli genlerin ve yolakların ayrıntılı olarak incelendiği ilk tümörlerden biridir.^{3,4} Genomik bir perspektiften, KRK'in tek bir hastalık olmadığı, kolonda meydana gelen heterojen bir grup malignite olduğu varsayılır. Bu nedenle, KRK'nın genomik analizi önemli prognostik bilgiler sağlayacaktır. Kritik yolaklar arasında APC, TP53, KRAS, NRAS, BRAF, BRCA1 / 2, BMPR1A, Her2, PIK3CA, transforming growth faktör beta (TFG) - β ve mismatch repair (MMR) genleri olan MLH1, MSH2, MSH6 ve PMS2 bulunur.⁵

KRK'den ölümlerin başlıca sebebi metastazların gelişmesidir. KRK'ler teşhis edildiğinde, yaklaşık % 22'si metastatik durumdadır ve hastaların yaklaşık % 70'inde sonunda metastaz oluşturacak düzeydedir

Günümüzde, KRK için risk faktörleri çok iyi bilinmektedir. Beslenme şekli obezite, sedanter yaşam bunların başında gelmektedir. Bir takım araştırmalar sigaranın da mikrosatellit instabilitesi yoluyla kanser gelişimine neden olabileceğini göstermiştir.^{6,7} Bununla birlikte, çok az sayıda araştırma, bu risk faktörlerinin genel sağ kalım üzerindeki etkilerini araştırmıştır. Bu çalışmada, kolon kanserlerinde Yeni Nesil Dizileme analizi ile 18 gendeki germline mutasyonları incelenerek genetik etkinin mi sigaranın mı başrolü oynadığını araştırdık.

ARAÇLAR ve YÖNTEM

Erciyes Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu bu retrospektif vaka-kontrol çalışmasını 13.11.2019 tarih ve 2019/794 sayı ile onayladı. Bu çalışma Helsinki Bildirgesi'nin ilkelerine uygun olarak yürütüldü. Bu çalışmada Erciyes Üniversitesi Tıbbi Onkoloji Anabilim Dalı'nda 2010-2018 yılları arasında izlenen toplam 50 kolon kanserli hastaya ait parafin bloklar çalışmaya dahil edildi. Cinsiyet, aile öyküsü, sigara içme durumu, hastalığın evresi, tümör derecesi, genel sağ kalım, hastalığın ilerlemesine kadar geçen süre, hastanın aldığı tedaviler ve tedavilere yanıt gibi klinik özellikler kayıt altına alındı ve değerlendirildi. Genel sağ kalım, tanıdan ölüme veya son takip tarihine kadar geçen süre olarak kabul edildi. Sigara kullanımı ise kolon kanseri tanısı almadan önce olan en az 1 yıl kullanım olarak belirlendi.

Yeni Nesil Dizileme

Tümör dokularına ait parafin bloklardan alınan 5 mikron kalınlığındaki kesitlerden imalatçının talimatlarına göre QIAamp DNA FFPE Tissue kit kullanılarak deparafinizasyon işlemi ve ardından DNA izole edildi. DNA üzerinde yeni nesil dizileme analizi yapıldı. Burada bildirilen tüm varyantlar, mevcut mutasyonun sıklığına ve amplikon kapsamına bağlı olarak >% 99 güvenle tespit edilir. Mutasyonlar, Multiplicom firmasının Tumor Hotspot MASTR Plus (Saint-Sulpice, İsviçre) Ticari kiti içinde bulunan APC, ATM, BARD1, BLM, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDH1, CHEK2, CHEK2P2, EPCAM, FAM175A, MEN1, MLH1, MRE11A, MSH2, MSH6, MUTHY, NBN, PALB2, PMS2, PMS2CL, PTEN, RAD50, RAD51C, RAD51D, STK11, TP53, XRCC2 genleri içeren yeni nesil dizileme kiti kullanılarak SOPHiA DDM® (Saint-Sulpice, İsviçre) biyoinformatik programında analiz edildi.

İstatistiksel Analiz

Bütün veriler IBM SPSS Statistics Standard Concurrent User V 25 (IBM Corp, Armonk, New York, USA) istatistik programıyla değerlendirildi. Tamamlayıcı istatistikler için birim sayısı (n), yüzde (%), ortalama \pm , standart sapma ($\bar{x} \pm ss$), medyan (M), en küçük değer (min), en büyük değer (maks) kullanıldı.

Uzak organ metastazı olan yaş ve kolon kanseri hastalarının metastaz sonrası sağ kalımına ilişkin verilerin normal dağılımı Shapiro-Wilk normallik testi ve Q-Q çizelgeleri kullanılarak değerlendirildi. Genetik mutasyon durumunun varlığı ile sigara içme durumu, cinsiyet, derece, kanser evresi, lenf nodu metastazı, aile öyküsü, tümör yeri, hastalık sınıflandırması ve hasta sağkalımı kategorik değişkenleri arasındaki ilişki ki-kare testinin 2x2 and r x c testlerinin metoduyla incelendi. Alt grup analizleri Bonferroni two rate düzeltmesi ile yapıldı. Uzak organ metastazı olan kolon kanserli hastaların metastaz sonrası sağ kalımı (hafta) belirlendi. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

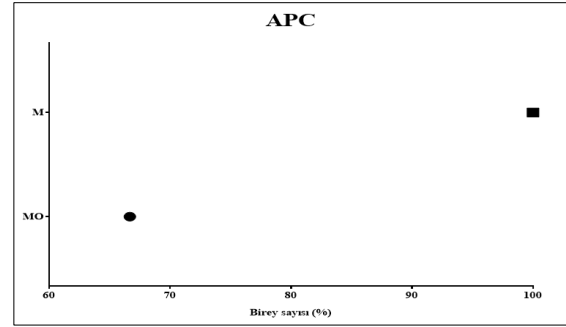
BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen uzak organ metastazı olmayan kolon kanserli hastaların ortalama yaşı (n=25) kadın (42), erkek (53) (Min: 15, Maks: 75) yıl ve uzak organ metastazı olan kolon kanserli hastaların ortalama yaşı (n=25) kadın(54) erkek(58) 56.68 ± 11.65 (Min: 30, Maks: 73) yılı. Uzak organ metastazı olan hastaların yaş ortalaması olmayanlara göre daha yüksekti ($p=0.037$).

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların sosyodemografik ve klinik özellikleri Tablo 1'de verilmiştir. Sigara içme durumu, cinsiyet, tümör derecesi, aile öyküsü ve tümör yerleşimi ile uzak organ metastazı olan ve olmayan gruplar arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p > 0.05$). Genel sağ kalım, tümör evresi, LNM ve patojenite ile gruplar arasında anlamlı bir korelasyon bulunmuştur ($p < 0.05$).

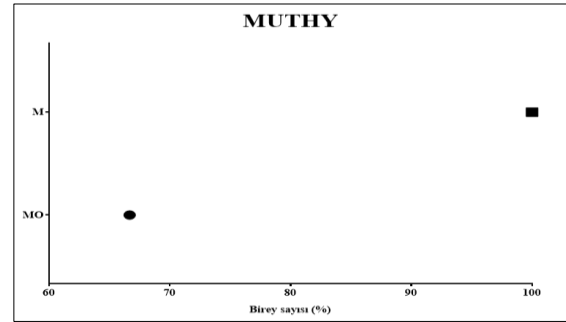
Uzak organ metastazı olan kolon kanseri hastaları, uzak organ metastazı olmayan kolon kanserli hastalara kıyasla 4,472 kat daha yüksek ölüm riskine sahiptir. (OR = 4.472, % 95 CI: 1.794-11.146). Benzer şekilde, uzak organ metastazı olan kolon kanseri hastalarındaki tümörler, uzak organ metastazı olmayan kolon kanserli hastalara göre 6.364 kat daha yüksek patojenik olma riskine sahiptir (OR = 6.364, % 95 CI: 1.740-2.272).

Yapılan istatistik sonucunda APC, MUTYH ve TP53 genetik mutasyonlarının varlığı ile gruplar arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. ($p < 0.05$) (Şekil 1).



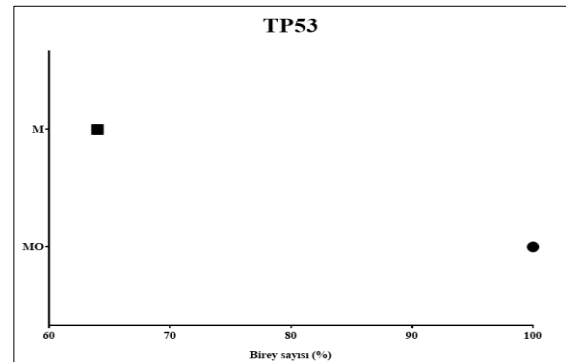
Şekil 1. Metastatik olan ve olmayan hasta gruplarında APC Geninin birey sayısına oranı

Hastaların tamamının metastazlı olma ve metastazlı olmama durumuna bakıldığında metastaz olmayan grupta yaklaşık %66 etkiliyken metastaz olan grupta %100 oranında APC geninin etkili olduğu gözlemlendi.(M: Metastatik Olan, MO: Metastatik Olmayan) (Şekil 1).



Şekil 2. Metastatik olan ve olmayan hasta gruplarında MUTHY Geninin birey sayısına oranı

Hastaların tamamının metastazlı olma ve metastaz olmama durumuna bakıldığında metastaz olmayan grupta yaklaşık %66 etkiliyken metastaz olan grupta %100 oranında MUTHY geninin etkili olduğu gözlemlendi.(M: Metastatik Olan, MO: Metastatik Olmayan) (Şekil 2).



Şekil 3. Metastatik olan ve olmayan hasta gruplarında TP53 Geninin birey sayısına oranı

Hastaların tamamının metastazlı olma ve metastazlı olmama durumuna bakıldığında metastaz olmayan grupta yaklaşık %100 etkiliyken metastaz olan grupta %64

oranında TP53 geninin etkili olduğu gözlemlendi. (M: Metastatik Olan, MO: Metastatik Olmayan)

Diğer genlerle uzak organ metastazı arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır.

Tüm kolon kanseri hastalarının sosyodemografik ve klinik özelliklerinin genel sağkalıma etkileri ile ilgili yapılan istatistiksel çalışmada sigara kullanımı, cinsiyet, aile öyküsü, tümör yerleşimi, patojenite ve genel sağ kalım arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p>0.05$). Yüksek dereceli, yüksek evreli ve LNM'li hastalarda ölüm oranı daha yüksek bulundu ($p<0.05$) (Tablo1).

Tablo 1. Sigara kullanımı, cinsiyet, evre ve grade ile kolon kanseri sağkalımı arasında istatistiksel ilişki

Değişken	Sağkalım		
	Yaşayan (n/%)	Ölü(n/%)	p value
Sigara İçme Durumu			
Hayır	14 (51.9)	11 (47.8)	1.000*
Evet	13 (48.1)	12 (52.2)	
Cinsiyet			
Kadın	13 (48.1)	9 (39.1)	0.723*
Erkek	14 (51.9)	14 (60.9)	
Grade			
1	3 (20) ^a	- ^a	0.013 [†]
2	11 (73.3) ^a	8 (53.3) ^a	
3	1 (6.7) ^a	7 (46.7) ^b	
Evre			
II	7 (41.2) ^a	- ^b	0.001 [†]
III	4 (23.5) ^a	2 (10.5) ^a	
IV	6 (35.3) ^a	17 (89.5) ^b	
Lenf Nodu Durumu			
Reaktif	8 (29.7) ^a	1 (4.8) ^b	0.011 [†]
Metastatik	10 (37.0) ^a	17 (81.0) ^b	
Bilinmeyen	9 (33.3) ^a	3 (14.3) ^a	

Tablo 1 'de görüldüğü üzere hastaların derece, evre ve LNM ile genel sağ kalım durumları arasında anlamlı bir ilişki olduğu görülmektedir. Yaş ve grade' in beklenen survey arasında, uzak organ metastazı olan hastalarda anlamlı ilişki bulundu.(OR Yaş = 1.110;% 95 CI: 1.011-1.129; $p = 0.028$; OR Grade = 4.913; 95 %. CI: 1.249-19.322; $p = 0.023$). Ayrıca, Sigara içme durumu ile uzak organ metastazı olan ve olmayan kolon kanseri hastaları arasında istatistiksel olarak önemli bir ilişki saptanamamıştır ($p>0.05$) (Tablo II).

Tablo 2. Gen mutasyonu sayısı ile (1 Tane gende mutasyon, 2 gende mutasyon, 3 gende mutas-yon gibi...) sağkalım arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

Değişken	Hastalık durumu		p value
	Yaşayan (n/%)	Ölü (n/%)	
Gen Mutasyon Sayısı			
Yok	5 (22.7)	10 (47.6)	
1	6 (27.3)	7 (33.3)	
2	9 (40.9)	2 (9.5)	0.099 [‡]
3	1 (4.5)	1 (4.8)	
4	1 (4.5)	-	
5	-	1 (4.8)	

[‡]Pearson Exact Ki-Kare test

Genetik mutasyon varlığı ile metastatik ve metastatik olmayan gruplar arasında istatistiksel olarak önemli bir ilişkinin saptanamadı. Gen mutasyon sayısı ile sağ kalım arasında istatistiksel olarak önemli bir ilişki saptanamamıştır.

TARTIŞMA

KRK'ler dünya çapında görülme sıklığı açısından 3. Sıradadır ve %56'sı ölümlü sonuçlanır.⁸ KRK'den ölüm oranını azaltmak için hem sıklığı hem de riskleri iyi tanımlanması önem taşır. Sigara kullanımı gibi birçok özellik veya alışkanlık, polip veya KRK gelişme olasılığını artırdıkları için risk faktörü olarak kabul edilir. KRK için risk faktörleri arasında yaş, inflamatuvar bağırsak hastalığı (Crohn hastalığı, pozitif aile öyküsü (50 yaşın altındaki akrabalarda KRK), obezite, sağlıksız beslenme alışkanlıkları, sigara ve alkol tüketimi ile ilişkili hareketsiz bir yaşam tarzı vs sayılabilir.^{9,10,11}

KRK'lı hastalar yüksek kanser ölüm oranı ve kötü prognozu esas olarak kanserin klinik evresine bağlıdır. Bu kötü prognoz ve KRK sık tekrarlama, LNM ve uzak metastaz ile ilişkili olabilir.⁷ Bu nedenle, American Joint Comitee on Cancer (AJCC) kanser evreleme sistemine göre, LNM veya uzak metastaz meydana geldiğinde, hastalara evre III veya IV kolon kanseri teşhisi konur. En kötü prognoz Evre IV KRK'li hastalarda görülür.²⁴ Kötü diferansiye tümör, ileri evre, ileri yaş, sağ kolon, pozitif CEA, daha yüksek Lenf Nodu (N) evresi, daha yüksek Tümör(T) evresi ve uzak metastazların (kemik, akciğer, karaciğer ve beyin) erken ölümle pozitif ilişkili olduğu bildirilmiştir.¹²⁻¹³ Benzer şekilde yaş, derece, evre, histoloji tipi ve CEA düzeyi ge-

nel sağkalım için bağımsız prognostik faktörler olarak belirlendi. Bu nedenle bu prognoz belirteçleri AJCC'nin TNM sınıflandırmasına 2010 yılında eklenmiştir.¹⁴

Howlader ve arkadaşları metastazların surveyi %14 azalttığını gösterdiler. Kolon kanseri teşhisi konan hastaların% 27.3' ünün uzak metastaz geliştirdiği surveyi azalttığı bildirilmiştir.¹⁵ Dolayısı ile LNM'nin kolon karsinomu ve rekapsi için kötü prognoz ölçüsüdür.¹⁶ Çalışmamızda, uzak organ metastazı olan KRK'li hastalarda, uzak organ metastazı olmayan kolon kanserli hastalara göre ölüm riski 4.472 kat daha fazla bulundu. Ayrıca yüksek grade, yüksek evre ve LNM'nin mortalitye artırdığını bulduk. Bu sonuçlar önceki çalışmaların sonuçlarıyla uyumludur.

KRK, sporadik, kalıtsal veya ailesel olarak sınıflandırılabilir. Sporadik kanserler tüm KRK'lerin % 70'ini oluşturur ve sporadik kanserin moleküler patogenezinin farklı genlerdeki mutasyonlar sorumlu olduğu için heterojen bir gruptur. KRK'nin kademeli olarak ilerlemesi, "multistep tümörjenez" olarak bilinir. Bu nedenle, her basamak, tümör supressör veya onkojenlerdeki spesifik genetik değişikliklerle ilişkilidir.^{3,17}

Fang ve arkadaşları,¹⁸ ADCY2, ADCY9, APC, GNB5, KRAS ve LRP6 genlerindeki mutasyonların KRK metastazı ile ilişkili olduğunu tespit etti. APC, KRAS ve β -katenin mutasyonları adenom gelişiminde önemlidir ve PIK3CA ve TP53 mutasyonları özellikle KRK'nin invaziv gelişimini tetikler.¹⁹ KRAS mutasyonları metastaz, kötü prognoz ve daha düşük sağkalım ile ilişkilidir.²⁰ Son çalışmalar, BRAF mutasyona uğramış KRK'de genel sağkalımda kısalma olduğunu bildirmiştir (41.1'e karşı 18.2 ay).²¹

TP53 mutasyonları, KRK dahil olmak üzere çeşitli kanser türlerinde kötü prognoz belirteçidir. Metastatik KRK'li hastalarda TP53 mutasyon oran % 80'e yükselmiştir.²² TP53 mutasyonu görülme sıklığı, erken evreden tümörlerden metastaza doğru giderek artar. Bu nedenle TP53 mutasyonları, özellikle tümörjenezin geç safhasında rol oynar.²³ Bizim çalışmamızda uzak organ metastazı olan kolon kanserli hastalarda, uzak organ metastazı olmayan kolon kanserli hastalara göre APC ve MUTYH genetik mutasyonlarının varlığı 3.083 kat daha fazla görüldü. Benzer olarak, uzak organ metastazı olan kolon kanserli hastalar

6.364 kat daha fazla TP53 genetik mutasyonu sergilemiştir.

Ayrıca çalışmamızda APC, MUTYH ve MSH2 ile tümör evresi arasında bir ilişki tespit ettik. Tümörün evresi arttıkça, APC, MUTYH ve MSH2 mutasyonlarının varlığı da arttı. Bu nedenle, APC ve MUTYH, hem uzak organ metastazını artırdığı hem de yüksek evre ile ilişkili olduğu ve uzak organ metastazında TP53 arttığı için genel sağ kalım üzerinde kötü bir etkiye sahiptir. Bütün bu bilgilere ilaveten sigara içme durumu ile uzak organ metastazı olan ve olmayan KRK hastalar arasında gen mutasyonu olup olmamasına bakmaksızın sağ kalım açısından Tabloda da görüldüğü gibi istatistiksel olarak önemli bir ilişki saptanmamıştır. Oysa Amri ve arkadaşlarının²⁴ çalışmasında sigara metastaz ve mortalite açısından bağımsız bir risk faktörüdür. Bu çalışmada metastaz olma durumu yaş, cinsiyet, sigara kullanımı mutasyon tipi ve sınıflandırılması ile evre yönünden bir belirteç olarak gösterilmiştir. Metastatik ve metastatik olmayan KRK hasta gruplarına ek olarak sağlıklı bireylerin yer aldığı bu etken faktörleri hiç taşımayan üçüncü bir grup oluşturulması ile bakılan genlere farklı şekilde değerlendirilmesine olanak sağlayabilir. Bunun için de farklı analiz yöntemleri gerekebilir. Ayrıca KRK'ler için mutasyon tarama panellerinin sayısı ve bu mutasyonlar için spesifik tedavi protokolleri her geçen gün genişletilmeye devam etmektedir. Yeni çalışmalarda bu durumun göz önüne alınmasında fayda vardır.

Çıkar Beyannamesi

Herhangi bir çıkar çatışmasının olmadığını yazarlar beyan etmektedirler.

Etik Kurul İzni

Erciyes Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu bu retrospektif vaka-kontrol çalışmasını 13.11.2019 tarih ve 2019/794 sayı ile onayladı.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyanı

Ana fikir/Planlama: YÖ, YÖ. Veri toplama/İşleme: YÖ, MÇ. Veri analizi ve yorumlama: YÖ, MÇ, YÖ. Literatür taraması: YÖ, MÇ, YÖ. Yazım: YÖ, MÇ, YÖ. Gözden geçirme ve düzeltme: YÖ, MÇ, YÖ.

KAYNAKÇA

1. Brody H. Colorectal cancer. *Nature* 2015;521(7551):1.
2. Schrembs P, Martin B, Anthuber M, Schenkirsch G, Markl B. The prognostic significance of lymph node size in node-positive colon cancer. *PLoS One*. 2018;13(8):e0201072.
3. Fearon ER. Molecular genetics of colorectal cancer. *Annu Rev Pathol*. 2011;6:479-507.
4. Vogelstein B, Papadopoulos N, Velculescu VE, Zhou S, Diaz LA, Kinzler KW. Cancer genome landscapes. *Science*. 2013;339(6127):1546-1558.
5. Pearlman R, Frankel WL, Swanson B ve ark. Prevalence and Spectrum of Germline Cancer Susceptibility Gene Mutations Among Patients With Early-Onset Colorectal Cancer. *JAMA Oncol*. 2017;3(4):464-471.
6. Giovannucci E. Modifiable risk factors for colon cancer. *Gastroenterol Clin North Am*. 2002;31(4):925-943.
7. Amri R, Bordeianou LG, Patricia Sylla P, Berger DL. Does active smoking induce hematogenous metastatic spread in colon cancer? *Am J Surg*. 2015;210(5):930-932.
8. Riihimaki M, Thomsen H, Sundquist K, Hemminki K. Colorectal cancer patients: what do they die of? *Frontline Gastroenterol*. 2012;3(3):143-149.
9. Javier MU, Foncillas JG. Obesity and colorectal cancer: molecular features of adipose tissue. *J Transl Med*. 2016;14(1):21.
10. Botteri E, Iodice S, Bagnardi V, Raimondi S, Lowenfels AB, Maisonneuve P. Smoking and colorectal cancer: a meta-analysis. *JAMA*. 2008;300(23):2765-2778.
11. Cross AJ, Boca S, Freedman ND ve ark. Metabolites of tobacco smoking and colorectal cancer risk. *Carcinogenesis*. 2014;35(7):1516-1522.
12. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(6):1471-1474.
13. Luo D, Liu Q, Yu W ve ark. Prognostic value of distant metastasis sites and surgery in stage IV colorectal cancer: a population-based study. *Int J Colorectal Dis*. 2018;33(9):1241-1249.
14. Sauer R, Becker H, Hohenberger W ve ark. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med*. 2004;351(17):1731-1740.
15. Howlader N, Mariotto AB, Besson C ve ark. Cancer-specific mortality, cure fraction, and noncancer causes of death among diffuse large B-cell lymphoma patients in the immunochemotherapy era. *Cancer*. 2017;123(17):3326-3334.
16. 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*. 2006;24(22):3570-3575.
17. Markowitz SD, Bertagnolli MM. Molecular origins of cancer: Molecular basis of colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2009;361(25):2449-2460.
18. Fang LT, Lee S, Choi H ve ark. Comprehensive genomic analyses of a metastatic colon cancer to the lung by whole exome sequencing and gene expression analysis. *Int J Oncol*. 2014;44(1):211-221.
19. Lee SH, Jung SH, Kim TM ve ark. Whole-exome sequencing identified mutational profiles of high-grade colon adenomas. *Oncotarget*. 2017;8(4):6579-6588.
20. Li W, Qiu T, Zhi W ve ark. Colorectal carcinomas with KRAS codon 12 mutation are associated with more advanced tumor stages. *BMC Cancer*. 2015;15(1):340.
21. Kayhanian H, Goode E, Sclafani F ve ark. Treatment and Survival Outcome of BRAF-Mutated Metastatic Colorectal Cancer: A Retrospective Matched Case-Control Study. *Clin Colorectal Cancer*. 2018;17(1):69-76.
22. Brannon AR, Vakiani E, Sylvester BE ve ark. Comparative sequencing analysis reveals high genomic concordance between matched primary and metastatic colorectal cancer lesions. *Genome Biol*. 2014;15(8):454.
23. Nakayama M, Oshima M. Mutant p53 in colon cancer. *J Mol Cell Biol*. 2019;11(4):267-276.
24. Amri R, Bordeianou L, Sylla P, Berger D. Does active smoking induce hematogenous metastatic spread in colon cancer? *Am J Surg*. 2015;210(5):930-932.