



ERKEN EVRE DİFFERANSİYE TİROİD KANSERLERİNDE AST/ALT (DE RİTİS) ORANI

AST/ALT (DE RITIS) RATIO IN EARLY STAGE DIFFERENTIATED THYROID CANCER

Sevede Nur Fırat^{*1}, Işılşay Taşkalıdırın², Şerife Mehlika Kuşkonmaz¹, Cavit Culha¹

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara, Türkiye ²Başkent Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ankara, Türkiye

ORCID ID: Sevede Nur Fırat: 0000-0001-9386-5879; Işılşay Taşkalıdırın: 0000-0002-1390-7571; Şerife Mehlika Kuşkonmaz: 0000-0002-2602-1657; Cavit Culha: 0000-0001-6563-8900

***Sorumlu Yazar / Corresponding Author:** Sevede Nur Fırat **e-posta / e-mail:** sevedenursuruc@yahoo.com

Geliş Tarihi / Received: 15.10.2021

Kabul Tarihi / Accepted: 22.04.2022

Yayın Tarihi / Published: 31.05.2022

Öz

Amaç: Diferansiyel tiroid kanserleri, endokrin kanserler arasında en sık olarak görülendir ve görüntüleme olanaklarının artması ile de sıklığı giderek artmaktadır. Çeşitli malignitelerde; karaciğer metastazı olmasa bile, artmış metabolizmaya, doku zedelenmesine ve hızlı tümör döngüsüne bağlı olarak AST değerinin ALT' ye oranla arttığı saptanmıştır. Bu oran De Ritis oranı olarak bilinmekte olup çalışmamızda erken evre tiroid kanserlerinde histopatolojik alt tip, multifokalite, hastalığın evresi ve risk grubu ile AST/ALT (De Ritis) oranı arasında bir ilişki olup olmadığını değerlendirmeyi planladık.

Yöntem: Kliniğimizde 2016-2019 yılları arasında diferansiyel tiroid kanseri tanısı almış 154 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların preoperatif dönemdeki AST/ALT oranları kaydedildi. Postoperatif patoloji raporları değerlendirilerek her hastanın tümör evrelemesi Amerikan Ortak Kanser Komitesi (AJCC) 8'e göre yapıldı. Hastaların operasyon öncesi De Ritis oranları ile postoperatif evreleme arasındaki korelasyon değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmamızda hastaların De Ritis değerinin ortalaması 1,18 olarak saptandı. De Ritis oranı $\geq 1,5$ olan hasta oranı %15,9 idi. Preoperatif De Ritis oranı ile histopatolojik alt tip, vasküler invazyon, kapsül invazyonu, tümör çapı, lenf nodu tutulumu ve tümör evresi ile arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Sonuç: Çalışmamızda preoperatif De Ritis oranının, erken evre diferansiyel tiroid kanserlerinde hastalık evresi ve risk durumuyla ilişkisi olmadığını saptadık. İleri evre diferansiyel tiroid kanserlerindeki önemi için ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Diferansiyel tiroid kanseri, De Ritis oranı.

Abstract

Objective: Differentiated thyroid cancers are the most common endocrine cancers and their frequency is increasing with the increase in imaging possibilities. In various malignancies; Even in the absence of liver metastases, it was determined that AST value increased compared to ALT due to increased metabolism, tissue damage and rapid tumor turnover. This rate is known as the De Ritis rate, and in our study, we planned to evaluate whether there is a relationship between histopathological subtype, multifocality, disease stage and risk group and AST/ALT (De Ritis) ratio in early stage thyroid cancers.

Method: A total of 154 patients diagnosed with differentiated thyroid cancer in our clinic between 2016 and 2019 were included in the study. The AST/ALT ratios of the patients in the preoperative period were recorded. Tumor staging of each patient was performed according to the American Joint Cancer Committee (AJCC) 8 by evaluating the postoperative pathology reports. The correlation between the patients' preoperative De Ritis rates and postoperative staging was evaluated.

Results: In our study, the mean De Ritis value of the patients was found to be 1.18. The rate of patients with De Ritis rate ≥ 1.5 was 15.9%. There was no statistically significant difference between preoperative De Ritis rate and histopathological subtype, vascular invasion, capsule invasion, tumor diameter, lymph node involvement and tumor stage.

Conclusion: In our study it was found that preoperative De Ritis ratio was not associated with disease stage and risk status in early stage differentiated thyroid cancers. Additional studies are needed for its importance in advanced differentiated thyroid cancers.

Keywords: Differentiated thyroid cancer, De Ritis ratio.

Giriş

Diferansiye tiroid kanserleri (DTK) tiroid epitelinin kaynaklanan, en sık görülen endokrin malignitedir. Tüm tiroid kanserlerinin %90'undan fazlasını içerir ve %90'ın üzerinde 10 yıllık sağkalımla en iyi prognoza sahip kanserlerdendir.¹ Görüntüleme tekniklerinin, biyopsi prosedürlerinin artan kullanımı, sağlık hizmetlerine erişimin iyileştirilmesi ile birlikte küçük, subklinik DTK'ların saptanması kolaylaşmıştır.² DTK tanısı için tiroid ince iğne aspirasyonu biyopsisi altın standarttır.³ Hastalık için kötü prognostik faktörler; aile öyküsü, lenf nodu tutulumu, pozitif PET-CT bulguları, multifokal hastalık, yüksek tiroglobulin seviyesi ve BRAF dahil birkaç moleküler belirteçlerdir.⁴ Tiroid kanseri için birçok risk sınıflandırma sistemleri mevcuttur fakat bunların çoğu hastalısız sağkalım veya nüksü öngörmeden ziyade, mortaliteye odaklanmıştır.⁵⁻⁹ DTK mortalitesi düşük bir hastalık olduğundan bu sınıflandırmalarda da kısıtlılıklar mevcuttur. Mevcut kısıtlılıklar hastalığın nüksünü ve prognozunu öngörmede başka belirteçlerin varlığına ihtiyaç duyulmasına neden olmuştur.

Aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT), klinik laboratuvar testlerinde yaygın olarak kullanılan karaciğer enzimleridir. Karaciğer hücrelerinden kana salınan bu enzimler hem malign hem de malign olmayan hücreler tarafından üretilir. AST ayrıca beyinde, karaciğerde, mide mukozasında, yağ dokusunda, iskelet kasında ve böbreklerde, özellikle karaciğer ve kalp kasında da etkilidir. ALT ise ağırlıklı olarak hepatoselüler mitokondri ve sitoplazmada bulunur.^{10,11} AST ve ALT değerleri normal sağlıklı bireylerde stabildir, ancak kronik hepatit, koroner kalp hastalığı, bozulmuş böbrek fonksiyonu ve ilaçlar dahil olmak üzere diğer birçok tümörle ilişkili olmayan faktörden etkilenebilir. Sayısal değerler, tek bir belirleyici olarak hareket ettiklerinde kararsız olduklarından, AST ve ALT kombinasyonu bir bileşik parametre olarak kullanmak daha uygundur. De Ritis oranı olarak da adlandırılan AST-ALT oranı, 1957'de Fernando De Ritis tarafından tanımlanmıştır.¹² De Ritis oranı ilk olarak viral hepatiti ve bazı kronik karaciğer hastalıklarını tanımlamak için kullanılmaya rağmen, son çalışmalarda bazı malignitelerde hastalık evresinin tahmini ve hasta sağkalımı için bağımsız bir prognostik faktör olarak tanımlanmıştır.¹²⁻¹⁵ Çalışmalarda bu oran için farklı kesim noktaları belirlenmiştir. Bildiğimiz kadarıyla tiroid kanserlerinde De Ritis oranının değerlendirildiği bir çalışma bulunmamaktadır. Biz bu çalışmamızda De Ritis oranı ile DTK arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi planladık.

Yöntem

Endokrinoloji kliniğimizde 2016-2019 yılları arasında DTK tanısı almış olan hastalar retrospektif olarak tarandı. 154 DTK tanısı olan hasta çalışmaya alındı. Çalışmamızda AST/ALT oranını etkileyebilecek başka bir kanser öyküsü olanlar, kronik karaciğer hastalık öyküsü olanlar, hepatit öyküsü olanlar, karaciğer enzimlerini bozabilecek ilaç kullanımı olanlar, kronik alkolizmi olanlar, kalp yetmezliği tanısı olanlar dışlanmıştır. Hastaların preoperatif laboratuvar verileri ile postoperatif patoloji raporları kaydedildi. AST-ALT oranı, elektronik sistemde basit oranlama yöntemi ile hesaplandı. AST/ALT oranı <1,5 normal, >1,5 yüksek olarak kabul edildi. Tümör evrelemesi, Amerikan Ortak Kanser Komitesi (AJCC) 8 evreleme sistemine göre yapıldı.

İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen veriler SPSS 23 yazılımı kullanılarak istatistiksel olarak analiz edilmiştir. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri kullanılarak değerlendirildi. Normal olarak dağıtılan parametrik veriler ortalama, standart sapma (SD) değerleri olarak sunuldu. De Ritis oranı ile hastalık evresi ilişkisi için, Mann Whitney U ve Kruskal Wallis testleri kullanıldı. P <0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. De Ritis oranının sayısal klinik parametrelerle korelasyonu için Spearman Rho korelasyon analizi uygulandı.

Bulgular

Çalışmaya alınan 154 hastanın 136'sı kadın, 18'erkekti. Ortalama yaş 44,6±11,8 idi. De Ritis değerinin ortalaması 1,18 olarak saptandı. De Ritis oranı ≥1,5 olan hasta oranı %15,9 (25/157) idi. Postoperatif patoloji verilerine göre histopatolojik olarak en sık görülen tip papiller tiroid kanseri idi (%78), hastaların %97'si metastatik olmayan evre I tiroid kanserine sahipti, hiç bir hasta da uzak metastaz yoktu. Hastaları Amerikan Tiroid Derneği'nin (ATA) risk sınıflamasına göre düşük, orta ve yüksek risk diye sınıflandırdığımızda 145'i (%94) düşük risk, 9'u (%6) orta risk grubundaydı, yüksek risk grubunda olan hastamız yoktu. De Ritis oranında düşük ve orta riskli hasta grupları arasında da anlamlı fark izlenmedi (p=0.571). Hastaların demografik bilgileri ve patoloji sonuçları Çizelge 1 ve 2'de gösterilmiştir.

Çizelge 1. Hastaların demografik ve laboratuvar verileri

Parametreler	Bulgular
Cinsiyet, kadın n (%)	136 (%88,3)
Yaş, yıl, median±SD	44,6±11,8
AST, U/L, mean(min-max)	19 (11-41)
ALT, U/L, mean(min-max)	16,5 (6-90)
De Ritis Oranı, mean(min-max)	1,18(0,44-0,78)
TSH, mIU/L, mean(min-max)	1,46 (0,01-8,63)
sT3, pg/mL, mean(min-max)	3,2 (1,3-6,48)
sT4, pg/mL, mean(min-max)	1 (0,6-2,61)
Anti-Tg, IU/mL, mean(min-max)	19 (0,9-2474)

ALT=Alanin aminotransferaz, AST=Aspart ataminotransferaz, TSH=Tiroid stimüle edici hormon, sT3=Serbest triiyodotironin, sT4=Serbest tiroksin, Anti-Tg=Anti-tiroglobulin

Preoperatif De Ritis oranı ile histopatolojik alt tip, vasküler invazyon, kapsül invazyonu, tümör çapı, lenf nodu tutulumu ve tümör evresi ile arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Çizelge 3,4).

Tartışma

Bu çalışmada erken evre tiroid kanserlerinde De Ritis oranında bir artış saptamadık. Bu durum, DTK'ların yavaş döngülü olması ve tümör yükünün düşük olması nedeniyle De Ritis oranının etkilenmemesine bağlı olabilir. Bilindiği gibi ALT karaciğere özgü bir enzimdir. AST ise neredeyse tüm dokularda sentezlenir. Çeşitli malignitelerde; karaciğer metastazı olmasa bile, artmış metabolizmaya, doku zedelenmesine ve hızlı tümör döngüsüne bağlı olarak AST değerinin, dolayısı ile De Ritis oranının arttığı gösterilmiştir. Canat ve ark.'nın renal hücreli kanserli hastalarda yaptığı çalışmada De Ritis oranı ile renal ven invazyonu arasında bir

Çizelge 2. Tiroid kanseri olgularına ait patolojik özellikler

Parametreler	Bulgular
Histopatolojik tip	
<i>Papiller</i>	121 (%78,6)
<i>Foliküler</i>	26 (%16,9)
<i>Tall cell</i>	1 (%0,6)
<i>Onkositik</i>	4 (%2,6)
<i>Nıfd</i>	2 (%1,3)
Tümör çapı, cm	1 (0,1-5,5)
Aynı taraftaki lenf nodu sayısı	0 (0-8)
Karşı taraftaki lenf nodu sayısı	0 (0-1)
Vasküler invazyon varlığı, n (%)	3 (%1,9)
Kapsül invazyonu varlığı, n (%)	24 (%15,6)
Tümör çapı kategorik, n (%)	
<i>T1a</i>	91 (%59,1)
<i>T1b</i>	47 (%30,5)
<i>T2</i>	10 (%6,5)
<i>T3</i>	6 (%3,9)
Lenf nodututulumu kategorik, n (%)	
<i>Yok</i>	142 (%92,2)
<i>N1A</i>	12 (%7,8)
<i>N1B</i>	0 (%0)
Uzak metastaz varlığı, n (%)	0 (%0)
Evre, n (%)	
<i>1</i>	150 (%97,4)
<i>2</i>	4 (%2,6)
<i>3ve üzeri</i>	0 (%0)
Multifokalite, n (%)	
<i>Tek odak</i>	89 (%57,8)
<i>İki odak</i>	42 (%27,3)
<i>Üç odak</i>	16 (%10,4)
<i>Dört odak</i>	6 (%3,9)
<i>Beş odak</i>	1 (%0,6)

Çizelge 3. De Ritis oranının tiroid kanseri grupları arasındaki dağılımı

Klinik özellik	AST/ALT	p* değeri
Histopatolojik tip		0,52
<i>Papiller</i>	1,15±0,35	
<i>Foliküler</i>	1,1±0,27	
<i>Tall cell</i>	1,33	
<i>Onkositik</i>	1,12±0,54	
<i>Nıfd</i>	0,79±0,15	
Vasküler invazyon varlığı		0,75
<i>Var</i>	1,07±0,39	
<i>Yok</i>	1,14±0,34	
Kapsül invazyonu varlığı		0,16
<i>Var</i>	1,23±0,23	
<i>Yok</i>	1,12±0,35	
Tümör çapı kategorik		0,91
<i>T1a</i>	1,14±0,37	
<i>T1b</i>	1,11±0,27	
<i>T2</i>	1,19±0,40	
<i>T3</i>	1,15±0,17	
Lenf nodu tutulumu kategorik		0,48
<i>Yok</i>	1,14±0,34	
<i>N1A</i>	1,07±0,32	
<i>N1B</i>	-	
Evre		0,82
<i>1</i>	1,14±0,34	
<i>2</i>	1,18±0,20	
<i>3ve üzeri</i>	-	
Multifokalite		0,97
<i>Tek odak</i>	1,14±0,34	
<i>İki odak</i>	1,15±0,35	
<i>Üç odak</i>	1,13±0,36	
<i>Dört odak</i>	1,14±0,20	
<i>Beş odak</i>	0,9±0,26	

*Bağımsız gruplar T testi ya da varyans analizi sonuçlarına göre, Nıfd=Non-invasive follicular disease

Çizelge 4. De Ritis oranının sayısal klinik parametrelerle korelasyonu

Parametre	Spearman Rho değeri	p değeri
Tümör çapı	0,03	0,71
Aynı taraftaki lenf nodu sayısı	-0,05	0,54
Karşı taraftaki lenf nodu sayısı	-0,074	0,36

ilişki saptanmıştır.¹⁶ Wu ve ark. 9400 hastayı içeren bir meta-analizde, tedaviden önceki yüksek AST/ALT oranının renal hücreli karsinom, üretral karsinom, mesane kanseri ve karaciğer kanseri için prognostik bir faktör olduğunu bulmuşlardır.¹⁷ Katzke ve ark. prospektif randomize bir kohort çalışmada, dört kanserin tümünde (akciğer, prostat, meme ve kolorektum) tedaviden önce yüksek AST / ALT oranının mortaliteyi artırdığını göstermiştir.¹⁸ Bu çalışmaların aksine Durhan ve ark. meme kanserli hastalarda yaptığı bir çalışmada De Ritis oranı ile kanser evresi, lenf nodu tutulumu, ki 67 indeksi gibi parametreler arasında ilişki saptanmamıştır.¹⁹

Kanser hastalarında yüksek AST / ALT oranı ile ilgili çeşitli hipotezler mevcuttur. Bunlardan birincisi, AST'nin karaciğer dışı birçok hücrenin mitokondrisinde, ALT'nin ise sadece hepatosit sitoplazmasında ve mitokondrisinde bulunmasına bağlı olarak, doku hasarını içeren durumlarda, mitokondriyal DNA, reaktif oksijen türlerinin aşırı salınması nedeniyle hasar görüp, ciddi doku hasarına neden olması ve daha fazla mitokondriyal enzim salınımına yol açmasıdır.⁵ Oksidatif stres parametreleri ve inflamatuvar belirteçler de kanser gelişiminde artar ve AST / ALT oranını yükseltir. İkinci bir hipotez, kanser hücrelerinin normal hücrelerden daha fazla aerobik glikolizi desteklediğini ve AST'nin aerobik glikolizde hayati bir rol oynadığını belirtir. Bu patolojik durum, hızla büyüyen kanser dokularında ALT'den daha fazla AST aktivasyonuna yol açar.²⁰ Tüm bunların sonucunda da De Ritis oranı özellikle yüksek döngülü tümörlerde artış gösterir. Çalışmamızda De Ritis oranında bir artış saptanmamasının birçok nedeni olabilir. Bunlardan bir tanesi bizim takip ettiğimiz hastalarının çoğunun erken evre ve düşük risk grubunda olması olabilir. Hastaların çoğunun tümör yükü az olup metastazları bulunmamaktadır. Bu durumda da doku hasarının çok düşük düzeyde olduğu tahmin edilmektedir, oksidatif stres parametreleri çok etkilenmemiş olabilir. Ayrıca tiroid kanserleri çok yavaş büyüyen kanserlerdir. Operasyon yapılmadan izlenen tiroid kanserlerinde bile yıllar içinde belirgin boyut artışı olmadığı izlenmiştir. Bu da hücrelerin hızla büyümediğini, daha düşük tümör yükü olduğunu glikoliz hızının çok belirgin artmadığını düşündürebilir. Bütün bunların sonunda da diğer kanserlere göre daha selim gidişli olan erken evrede ve düşük risk grubundaki tiroid kanserlerinde De Ritis oranında artış saptanmamış olabilir.

Çalışmamızın kısıtlılıkları, hastalarımızın arasında ileri evre ve yüksek risk grubunun bulunmaması, çalışmanın retrospektif olması nedeniyle hastaların sadece tanı anındaki evrelemesinin yapılmış olması, takipteki değerleri ve nüks ile ilgili verilerinin bulunmamasıdır.

Sonuç

Diferansiye tiroid kanserleri sık görülen kanserler olup, iyi prognoza sahiptirler. Yapılan sınıflandırmalar mortaliteye odaklanmış olup prognozu öngerecek bir belirteç bulunmamaktadır. Biz de çalışmamızda preoperatif De Ritis oranının, erken evre diferansiye tiroid kanserlerinin hastalık evresi ve risk grubuyla ilişkisi olmadığını saptadık. İleri evre hastalığı olanlarda ve yüksek risk grubunda olan DTK hastalarında De Ritis oranını değerlendirmek için farklı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çıkar Çatışması Beyanı

Yazarların herhangi bir çıkarıya dayalı ilişkisi yoktur.

Maddi Destek

Herhangi bir maddi destek alınmamıştır.

Araştırmanın Etik Yönü

Çalışma protokolü için Ankara Eğitim Araştırma Hastanesi etik kurulundan onay alındı (Tarih:29/07/2021/Karar no: E-21-691).

Yazar Katkıları

Çalışma Fikri/Hipotez: SNF; Çalışmanın Tasarımı: ŞMK; Veri toplanması: IT; Kaynak Taraması: SNF; Analiz ve/veya yorum: SNF, ŞMK; Makale Yazılması: SNF, IT; Eleştirel İnceleme: CÇ; Yayınlama Süreci: SNF.

Kaynaklar

1. Sherman SI. Thyroid carcinoma. *Lancet*. 2003;361:501-511.
2. Kitahara CM, Sosa JA. The changing incidence of thyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol*. 2016 Nov;12(11):646-653. doi: 10.1038/nrendo.2016.110.
3. Ravetto C, Colombo L, Dottorini ME. Usefulness of fine-needle aspiration in the diagnosis of thyroid carcinoma: a retrospective study in 37,895 patients. *Cancer*. 2000;25;90(6):357-363.
4. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016 Jan;6(1):1-133. doi: 10.1089/thy.2015.0020.
5. Cady B, Rossi R. An expanded view of risk-group definition in differentiated thyroid carcinoma. *Surgery* 1988; 104(6):947-953.
6. Hay ID, Bergstralh EJ, Goellner JR, et al. Predicting outcome in papillary thyroid carcinoma: development of a reliable prognostic scoring system in a cohort of 1779 patients surgically treated at one institution during 1940 through 1989. *Surgery*. 1993;114 (6):1050-1058.

7. 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.
8. Tuttle RM, Tala H, Shah J, et al. Estimating risk of recurrence in differentiated cancer after total thyroidectomy and radioactive iodine remnant ablation: using response to therapy variables to modify the initial risk estimates predicted by the new American Thyroid Association staging system. *Thyroid*. 2010;20(12):1341-1349.
9. Pitoia F, Bueno F, Urcluoli C, et al. Outcome of patients with differentiated thyroid cancer risk stratified according to the American Thyroid Association and Latin-American Thyroid Society risk of recurrence classification systems. *Thyroid*. 2013;23(11):1401-1407.
10. Thriveni K JR KL, Deshmane V, Bapsy P, Ramaswamy G. Serum Transaminases Ratio in Breast Cancer Patients. *Austral-Asian Journal of Cancer*. 2009;8(4):207-209.
11. Moss and Henderson, A.R. *Clinical Enzymology*. In: Burtis, C.A. and Ashwood, E.R., Eds., Tietz Textbook of Clinical Chemistry, 3rd Edition. Philadelphia: Saunders; 1999:617-677.
12. De Ritis F, Coltorti M, Giusti G. An enzymic test for the diagnosis of viral hepatitis; the transaminase serum activities. *Clin Chim Acta*. 1957;2(1):70-74.
13. Bezan A, Mrcic E, Krieger D, 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):303-305.
14. Thornburg JM, Nelson KK, Clem BF, et al. Targeting aspartate aminotransferase in breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2008;10(5):84.
15. Lee H, Lee SE, Byun SS, Kim HH, Kwak C, Hong SK. De Ritis ratio (aspartate transaminase/alanine transaminase ratio) as a significant prognostic factor after surgical treatment in patients with clear-cell localized renal cell carcinoma: a propensity score-matched study. *BJU Int*. 2017;119(2):261-267.
16. Canat L, Ataly HA, Agalarov S, Alkan I, Altunrende 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):288-295. doi:10.1590/S1677-5538.IBJU.2017.0173.
17. Wu J, Chen L, Wang Y, Tan W, Huang Z. Prognostic value of aspartate transaminase to alanine transaminase (De Ritis) ratio in solid tumors: a pooled analysis of 9,400 patients. *Onco Targets Ther*. 2019;2(12):5201-5213.
18. Katzke V, Johnson T, Sookthai D, Husing A, Kuhn T, Kaaks R. Circulating liver enzymes and risks of chronic diseases and mortality in the prospective EPIC-Heidelberg case-cohort study. *BMJ Open*. 2020;10(3): e033532.
19. Durhan A, Şenlikci A, Ergüder E, et al. Is Aspartate Aminotransferase to Alanine Aminotransferase (De Ritis Ratio) Helpful in Predicting Breast Cancer? *Archives of Clinical and Experimental Medicine*. 2021;6(1):13-16. doi: 10.25000/acem.854289.
20. Dang CV. Links between metabolism and cancer. *Genes Dev*. 2012;26(9):877-890.