

Kolorektal Kanselerde Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri

Epidemiology and Risk Factors in Colorectal Cancer

Özet

Kolorektal kanser, Türkiye'nin 3. en sık görülen tümörüdür. Kolon kanserinin riskini arttıran majör faktörler, kolorektal kanserlerin herediter formları, yaş, sporadik kolorektal kanserin kişisel ve aile öyküsü, inflamatuvar barsak hastalığı, abdominal radyasyon öyküsüdür. Obezite, diyabet, sigara kullanımı, alkolün aşırı tüketimi, işlenmiş etin aşırı tüketimi ve fiziksel aktivitenin yokluğunun dahil olduğu birçok değiştirilebilir potansiyel faktör risk faktörü olarak tanımlanmaktadır. Diğer risk faktörleri, siyah ırk, cinsiyet, akromegali, renal transplantasyon veya öyküsünün dahil olduğu faktörler tanımlanmıştır.

Abstract

Colorectal cancer is the third most common tumor in Turkey. The major factors that increase the risk of colon cancer are hereditary forms of colorectal cancer, age, a personal or family history of sporadic colorectal cancer, inflammatory bowel disease, and a history of abdominal irradiation. Several potentially modifiable factors, including obesity, diabetes, tobacco use, excess consumption of alcohol, excess consumption of processed meat, and lack of physical activity, have been consistently identified as risk factors. Other risk factors have been identified, including black race, sex, acromegaly, and a history or renal transplantation.

Giriş

Kolorektal Kanser (KRK)'ler yaygın ve ölümcül bir hastalıktır. KRK gelişme riski hem çevresel hem genetik faktörlerden etkilenir. KRK'daki prognoz ise tanı anındaki evreyle yakından ilişkilidir. Semptomsuz hastada kanser tanınabilmelidir, bunun için de toplumu bilgilendirmek ve tarama programları uygulamak gereklidir. Başarılı bir tarama programı için hekimlerin bu konudaki farkındalığı, riskin belirlenmesi ile başlar ve böylece erken tanı koymak, en kısa sürede tedaviye başlamak mümkün olacaktır.

Epidemiyoloji

KRK insidans ve mortalite oranları dünyada belirgin olarak değişkendir. KRK dünyada erkeklerde en sık 3. kadınlarda 2. en sık tanı alan kanserdir (1) ve 2012'de yaklaşık 694.000 ölüm ve 1,4 milyon yeni vaka sayısı vardır (2). Türkiye'de ise 2012 verilerine göre KRK erkeklerde 100.000 kişide 24,7, kadınlarda 15,2 insidans hızına sahiptir ve tüm kanserlerin erkeklerde %8,9, kadınlarda %8,1 oluşturarak her iki cinste 3.sırada yer alır (1).

Uzm. Dr. Vehbi ERÇOLAK
Mersin Devlet Hastanesi,
Tibbi Onkoloji Bölümü, Mersin

Yazışma Adresleri /Address for Correspondence:
Mersin Devlet Hastanesi
Tibbi Onkoloji Bölümü, Mersin

Tel/phone: +90 532 227 22 76
E-mail:vehbiercolak@hotmail.com

Anahtar Kelimeler:

Kolon kanser, rektum kanser, risk faktörleri, kolorektal kanser, kolon ve rektum kanser epidemiyoloji

Keywords:

Colon cancer, rectal cancer, risk factors, colorectal cancer, colon and rectal cancer epidemiology

Geliş Tarihi - Received
15/01/2016
Kabul Tarihi - Accepted
01/02/2016

En yüksek insidans oranları Avusturya-Yeni Zelanda, Avrupa ve Kuzey Amerika'da, en düşük Güney-Orta Asya'da bulunmaktadır (3). Genelde KRK insidans ve mortalite oranları batı uluslarında en yüksektir (4). Bu coğrafi farklılıklar, genetik olarak duyarlılık zemininde etkilenmiş diyetsel ve çevresel faktörlerin farklılığına bağlı görünmektedir. Genelde kanser insidans ve mortaliteleri ekonomik olarak gelişmiş ülkelerde daha yüksektir (5). Muhtemelen daha yüksek yağlı ve kırmızı et tüketimi, fiziksel aktivitenin olmamasına bağlı obezite sorumlu görünmektedir. Yaş sporadik KRK için major bir risk faktörüdür. KRK 40 yaş altında nadirdir. İnsidans 40-50 yaş arasında önemli ölçüde artmaya başlar(6). KRK insidansı erkeklerde kadınlardan yaklaşık %25 daha yüksektir ve Afrikan-Amerikalılarda beyazlardan yaklaşık %20 daha fazladır (7). Çekum primeri, insidansında en büyük göreceli artış ile proksimal veya sağ taraf kolon kanserlerine doğru kademeli bir değişiklik gözlenmektedir (8).

Risk Faktörleri

Bu risk faktörleri kolorektal taramalar için tavsiyeleri değiştirmeye yeten, tarama tavsiyelerini değiştirebilir faktörler ve riskin önemini çok küçük veya belirsiz olduğu düşünüldüğünden tarama tavsiyelerini değiştiremeyen faktörler olarak ayrılabilir.

a-) Tarama Tavsiyelerini Etkileyen Güncel Faktörler:

1-) Hereditör KRK Sendromları: Çoğunluğu otozomal dominant geçişli, kolon Ca gelişimi ile çok yüksek risk ilişkili spesifik genetik bozukluklardır. KRK için ailesel predispoze sendromlar; hereditör polipozis sendromları Familial adenomatöz polipozis (FAP), hemartamatöz polipozis sendromları (Juvenil polipozis, Peutz-Jeghers sendromu, Cowden, sendromu, Bannayan-Riley-Ruvalcaba sendromu, hereditör miks polipozis sendromu, Gorlin sendromu, Birt-Hogg-Dube sendromu, neurofibromatosis tipI ve multipl endokrin neoplazi sendromu 2B), Li-Fraumeni sendromu, and MUTYH-ilişkili adenomatoz polipozis (9). Familial adenomatöz polipozis (FAP) ve Lynch sendromu familial kolon kanser sendromlarının en yaygınıdır. Fakat her ikisi KRK vakalarının sadece %5'idir (10). FAP ve varyantları (Gardner's Sendromu, Turcot's Sendromu ve zayıflamış FAP) KRK'nin %1'inden azıdır (9). Retinal pigment epitel hipertrofisi, mandibuler osteoma, ekstra dişler, epidermal kist, adrenal kortikal adenom, desmoid tümör ve malign olan durumlar (tiroid, %5-10 adrenokarsinoma olan mide ve ince barsak polipleri, beyin tümörü) gibi ekstrakolonik tutulumları vardır (11). Tipik FAP'ta çok sayıda kolonik adenom çocukluk çağında görülür. Semptomlar, ortalama 16'lı yaşlarda görülür. 45 yaşında tedavi edilmemiş kişilerin %87'inde kolonik kanser oluşur (9). FAP'ın zayıflatılmış bir formunda (AFAP) kolon kanser yüksek riski taşır fakat daha az adenom ve ortalama kanser tanı yaşı 54'tür. FAP, 5. Kromozomda lokalize adenomatöz polipozis coli (APC) genindeki germline mutasyonlara neden olmaktadır(10). Benzer gen AFAP'ta da tutulmuştur fakat APC gen mutasyonunun yeri farklıdır. MUTYH ilişkili

polipozis (MAP), MutY homolog baz eksizyon tamir geninde bialellik germline mutasyonuna bağlı otozomal resesif bir sendromdur. Fakat tipik olarak 500 adenomdan daha az bir polipozis fenotipi ile karşımıza çıkabilir. Baz eksizyon tamir sistemi oksidatif DNA hasarına bağlı mutasyonları tamir eder ve APC geni bu tür hasarlara özellikle duyarlı olarak görülür. Bu yüzden baz eksizyon tamir sisteminin yetmezliği APC'de somatik mutasyonlara yol açar (12-14). Klinik olarak AFAP'a benzer, bazı vakalarda MAP ilişkili KRK polipozis zemininden gelişmiyebilir (9). Lynch sendromu veya Hereditör non-polipozis KRK FAP'tan daha yaygın ve tüm kolonik adenokarsinomların yaklaşık %3'ü kadar olan otozomal dominant bir sendromdur. Lynch sendromu KRK, endometriyal ve diğer kanserlerin güçlü aile öyküsü temelinde şüphelenilebilir. Lynch sendromunda DNA mismatch tamiri bozulmuştur. Yüksek mutasyon ve mikrosatellit instabilite vardır (15). Lynch sendromlu hastalarda gelişen KRK'ler erken yaş başlangıçlı ve sağ taraf lezyonların predominansı ile karakterizedir (16). İlk kanser tanısının ortalama yaşı yaklaşık 48'dir. Bazı hastalarda 20'li yaşlarda da ortaya çıkar. İlk lezyonların yaklaşık %70'i splenik fleksuranın proksimalinden köken alır ve yaklaşık %10'u senkron (iki veya daha çok uzak tümörün eş zamanlı başlangıcı) veya metakron (başlangıç tanısından sonra en az 6 ayda gelişen non anastomotik yeni tümör) kanser olacaktır (17). Eksta kolonik kanserler Lynch sendromunda çok yaygındır. KRK için yaşam boyu risk %80, endometrial kanser için %40, diğer kanserler için %10'dan azdır. Kanser riskinin arttığı diğer alanlar mide, ince barsak, hepatobiliyer sistem, renal pelvis veya üreter, mesane, overler, cild ve belki de pankreas dahil olduğu organlardır (18).

2-) Adenomatöz Polip veya Sporadik KRK'nın Kişisel veya Aile Öyküleri: KRK rezeksiyonuna maruz kalmış hastalarda ilk 5 yıllık postoperatif dönemde hastaların %1,5-3'ünde metakron primer kanser gelişir. Geniş adenomatöz polip (>1 cm), villöz veya tubulovillöz histolojili polipler veya yüksek gradeli displazi kişisel hikayesi olanlarda özellikle multiple ise KRK riski artar. Bu tür hastalarda rölatif risk oranı %3,5-6,5 arasında değişmektedir (19). Aile öyküsü tanımlanmış genetik yatkınlığı olan sendromların dışında bile önemli bir risk faktörüdür. Bir tek birinci derece yakını KRK olanlarda genel popülasyondan yaklaşık iki kat risk artışı vardır. Risk, 50-60 yaşın altında tanı almış vakalarda veya ailenin benzer tarafında kolon kanseri olanlarda iki birinci derece yakınlığında daha da artabilir (20).

3-) İnflamatuvar Barsak Hastalığı: Aktif kolonik inflamasyon alanlarından gelişen kolit ilişkili KRK'ler tüm inflamatuvar barsak hastalıklarının (İBH) %10-15'nin ölüm nedenidir. Lynch sendromu ve FAP'dan sonra KRK'nın 3. yaygın nedenidir (21). Tek başına proktiti veya proktosigmoidit ile gelen hastalarda riskte önemli bir artış görülmemekte bununla karşılaştırıldığında, kolonun sol tarafına sınırlı hastalığı olanlarda 3 kat rölatif risk artışı varken, pankolitide, genel popülasyonda beklenen insidansı ile karşılaştırıldığında riskte 5-15 kat artış vardır (22). Kolon kanser insidansı 10 ve 20 yıl arasında hastalık süresi olan kişiler için her yıl yaklaşık %0,5'tir. Daha sonrası için de her yıl %1 ci-

varındadı (23). Ülseratif kolit ve primer siklorazan kolanjitisi beraberliği, psödopoliplerin mevcudiyeti riski daha çok arttırır. Kolon CA riskinde artış pankolit başlangıç tanısından sonra yaklaşık 8-10 yılda başlar ve sol kolonda sınırlı kolitler için 15-20'li yıllarda başlar (22). Kolit ilişkili KRK mortalitesi yaklaşık %50, İBH olanlarda yaşam boyu gelişme riski %20-30 civarındadır. Kolit ilişkili KRK'da tanıda sıklıkla senkron tümörler olur ve taşlı yüzük ile musinöz özellikleri yüksek oranda görülür (21). Crohn hastalığına bağlı pankolitler yaygın ülseratif kolit gibi kolon ca ile benzer rölatif riskle ilişkili görünmektedir (24).

4-) Abdominal Radyasyon: Abdominal radyasyon alan çocukluk çağı malignensilerin, yetişkin dönemlerde sonradan oluşan gastrointestinal neoplazmin riskinde önemli artış görünmektedir (25). Bu gastrointestinal neoplazilerin çoğu KRK'dır. KRK için genel popülasyondan 4,2 kat daha fazla risk vardır. Risk radyasyon dozunda her 10Gy artış için %70 artmaktadır. Radyasyonun volumu de riski arttırır (26). Çocuk Onkoloji Gruplarının kılavuzlarında 35 yaşında veya radyoterapiden sonra 10.yılda taramaya başlamak üzere ile abdominal radyasyonun 30 Gy ve daha fazla alan çocukluk çağı kanserinin takibi için her 5 yılda kolonoskopi tavsiye edilir (27). Prostat kanseri için radyoterapi öyküsü rektal kanserin artmış riski ile ilişkilidir (28).

b-) Tarama tavsiyelerini Etkileyebilir Faktörler

1-) Irk ve Cinsiyet: Diyet ve yaşam stili özellikle Asya ve Afrika gibi dünyada düşük insidans bölgelerinde olağanüstü önemli olmasına rağmen bir irksal ve etnik çizgiye doğru belirgin bir trend vardır. Örneğin Askenazi Yahudilerinde görülen diğer etnik gruplarda görülmeyen herediter APC gen mutasyonu KRK'nın daha yüksek riskine neden olur (29). DNA mismatch tamir geninde mutasyonlar Afrikan Amerikalılar arasında daha yaygın olur ve bu USA'da ırklar arasında değişikliği açıklar (30). Afrikan Amerikalıların USA'da tüm etnik gruplar içinde KRK oranı en yüksektir ve KRK mortalitesi beyazlardan yaklaşık %20 daha yüksektir. İlaveten daha genç yaşta oluşur ve 50 yaş altında KRK sıklığı daha yüksektir. Hem KRK'nın hem adenomların Afrikan Amerikalılar'da daha proksimal yayımlı olduğu görünmektedir (7). KRK mortalitesi erkeklerde kadınlardan yaklaşık %25 daha yüksektir. Hem kolonik adenomlar hem KRK kadınlarda (özellikle postmenapozal kadınlarda) daha proksimal yayılıma sahip görünmektedir (31).

2-) Akromegali: Hem kolonik adenom hem KRK'nın sıklığı özellikle kontrolsüz hastalarda artar (32). Kolonik polipler Akromegalinin en patognomonik özelliklerinden biridir ve prevalansı normal popülasyondan 2-3 kat daha fazladır. Daha agresif olma eğilimi ile KRK insidansı yaklaşık 4,4 kat artmıştır (33). Akromegali konsensus grubu kılavuzunda tanı anında premaling kolonik poliplerin tedavisini ve erken saptama için kolonoskopiye tavsiye etmektedir (34).

3-) Renal Transplantasyon: Uzun dönem immun supresyon ilişkili olmakla beraber renal transplantasyon KRK'nın artmış riski ile bağlantılıdır. Bazı kurumlar tarafından renal transplant alıcıları transplantasyondan sonra 5 yılda veya 40

yaşında başlamak üzere KRK için alıcıları taranır (35-36).

c-) Tarama Tavsiyelerini Değiştirmeyecek Risk Faktörleri:

1-) Obezite: Obezite KRK için bağımsız ve direk ilişkili bir risk faktörüdür. Bir meta-analizde ergenlik ve orta yaş arasında kilo alımı KRK riskinde mütevazı fakat anlamlı bir artış sağlamıştır. Orta yaş ve yaşlılar arasında kilo alımında bu risk daha düşüktür. Fakat istatistiksel önem devam etmektedir. Risk, kilo alma kategorisi en yüksek olanlar için en yüksektir. Obezite aynı zamanda KRK'dan ölüm olasılığını da arttırıyor görünmektedir (37). Vucut Kitle İndeksinde 2 kg/m2 artış için KRK riski %7, bel çevresinde 2 cm artma ile %4 artmaktadır (38).

2-) Diabetes Mellitus ve İnsülin Rezistansı: Diabetes mellitusun KRK'nın artmış riski ile ilişkili olduğunu düşünülmektedir (39). Diabetikler arasında kolon ca riski non diabetik olanlardan yaklaşık %38, rektal kanser için %20 daha yüksektir (40). Bu ilişki sigara içmek, obezite ve fiziksel aktivite değişkenlerinin kontrol edildiği çalışmalarda da devam etti. Diabetik KRK'de, diabet olmayanlarla karşılaştırıldığında tüm sebeplere bağlı mortalitede %17, kansere spesifik mortalitede %12 artış ayrıca daha kötü hastalısız yaşam süreleri vardı (39). KRK için diabet bağlantısını açıklayan bir olasılık da hiperinsülinemidir. Çünkü insülin kolonik mukoza hücreleri için önemli bir büyüme faktörüdür ve kolonik tümör hücrelerini sitümüle eder (41). Diabet aynı zamanda KRK'lı hastalar arasında prognozu da etkileyebilir ve kanser spesifik mortalitesi non-diabetiklere göre daha yüksektir (42).

3-) Kırmızı ve İşlenmiş Et: KRK insidansı gelişmiş ülkelerde, özellikle batı tipi diyetle adapte olmuş popülasyonlar arasında hızla artmaktadır. Uzun dönem kırmızı veya işlenmiş etleri tüketmek KRK riskinde artışla ilişkili olduğu görünmektedir. Bu durum özellikle sol tarafı tutan tümörlerde görülmektedir. Etin içeriği ve yüksek ısılarda pişirme sonucu oluşan bileşiklerin (poliaromatik hidrokarbonlar, heterosiklik aminler) riske katkıda bulunduğu işaret edilmiştir, bu maddeler kolon mukozası için genotoksik ve metabolik bozukluklar yaparak etki edebilirler (43). Yağsız kırmızı ette daha az risk ile ilişkili olabilir (44). İşlenmiş etin günlük her 50 gramında riskte %18'lik artış ve kırmızı etin günlük her 100 gramında %17'lik artmış risk ile et tüketimi ve KRK riski arasındaki istatistiksel önemli ilişki rapor edildi (45). Bu hipotezin tutarsız olduğunu gösteren başka çalışmalarda vardı (46).

4-) Sigara: Sigara içmek KRK'nın artmış insidans ve mortalitesi kadar kolorektal adenomların oluşması için de risk faöktörüdür, prognozu da etkiliyebilirler. Hiç sigara içmeyenlerle karşılaştırıldığında içenlerde KRK gelişme riskinin arttığı değerlendirilmiştir. Sigara, 100,000 kişi-yılı başına 10.8 olgunun mutlak risk artışı ile ilişkilidi ve paket-yıl veya günde içilen sigara sayısının artmasıyla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bir doz ilişkisi bulundu ve ilişki sadece 30 yıl içildikten sonra anlamlıydı (47). Hem insidans hem mortalite için ilişki rektum kanserinde kolon kanserinin

den daha güçlüdür. Ek olarak sigara içmek Lynch sendromlu hastalarda KRK riskini arttırabilir (48).

5-) Alkol: Alkol tüketimi ve KRK'nın artmış riski arasındaki ilişki birkaç farklı çalışmada gözlenmiştir. Yüksek alkol, düşük folat ve methionin diyetleri, kanser prekürsörleri ve adenomlarının artmış riskleri ile ilişkilidir. Gen ekspresyon regulasyonunda önemli role sahip DNA'nın metilasyonu bozulması kolon kanserinin progresyonu veya başlamasına katkıda bulunabilir. Hiç içmeyenlerle karşılaştırıldığında ağır içiciler (günde 4 ve üstü içenler) ve ılımlı içiciler (günde 2-3 içenlerde) için KRK riskinde önemli bir artış olduğu sonucuna varıldı. Fakat hafif içicilerde (günde 1≥) ilişki gösterilemedi (49). Başka bir çalışmada hafif içicilerde bile (10 gr/gün etanol alımı) %7'lik bir artış bulundu. Artmış bu risk alkol ile folat emiliminin engellenmesi ve azalmış folat alımı ile ilişkili olabilir (50). Bir meta analizde düzenli yüksek alkol alımı (≥45 g/day), hiç içmeyenlere göre kolon kanserini %45, rektum kanserini %49 arttırdı (49).

6-) Androjen Blokaj Tedavisinin Kullanımı: Androjenin kolorektal karsinogenezis için koruyucu etkisi olması veya blokaj ile hiperinsulinemi, diabet ve obezite gibi KRK için iyi bilinen risk faktörlerini arttırması sebebi ile olduğu düşünülür. Prostat kanserli ve uzun dönem androjen blokaj tedavisi alan hastaların KRK riskini arttırabildiği değerlendirilmiştir (51). GnRH agonisti almış veya orşiektomi yapılmış hastalarda KRK riski daha yüksekti ve tedavisinin uzamış süresi ile artmıştı. Androjen blokaj tedavisi almayanlarla karşılaştırıldığında 25 ay ve daha fazla GnRH agonisti alanlarda KRK için risk oranı 1,31 orşiektomi için 1,37 idi.

7-) Kolesistektomi: Kolesistektomi ve sağ taraf kolon kanserleri arasındaki ilişki bazı raporlarda tarif edilmiştir. Bir örnek olarak 278.460 hasta kolesistektomi cerrahisinden sonra 33 yıldan daha fazla izlenmiş ve sağ taraf kolon kanseri riski hafifçe artmıştı fakat distal kolon kanserlerinde fazla değildi (52). Mekanizma kolesistektomiden sonra kolonda safra asit bileşimindeki değişimlerle ilişkili olduğu düşünülmektedir (53).

8-) Diğer risk Faktörleri: Koroner kalp hastalığının mevcudiyeti (54). Yaygın mesane cerrahisinden sonra üreterokolik anostomoz olanlarda üreterik stomanın yakınlığında neoplazi artmış riski ile ilişkilidir (55). BRCA1 Mutasyon taşıyanlar arasında kolon kanserinin yaklaşık iki kat artmış riskini rapor eden çalışmalar var (56). 50 yaş ve daha genç endometriyal kanserli kadınlarda KRK gelişme şansı Lynch sendromu katkısı olmadan (özellikle sağ taraf tümörleri) genel popülasyondan 4-5 kat daha yüksek olduğu öne sürülmektedir (57). Bir çok bakteriyel ve viral ajanlar (streptococcus bovis, helicobacter pylori, JC virüs, human papilloma virüs, fuso bacterium, E.colinin patolojik tipleri ile barsağın kolonize olması barsağın bakteriyel florasının çeşitliğinin azalması) KRK için risk faktörü olarak ileri sürülmektedir (58).

Kaynaklar

1. T.C Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Türkiye Kanser İstatistikleri, Ankara 2015; <http://kanser.gov.tr/>

- Dosya/ca_istatistik/ANA_rapor_2012sooonn.pdf*
2. Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015; 65:87.
 3. Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61:69.
 4. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 1999;49(1):33.
 5. Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 1998. *CA Cancer J Clin* 1998;48(1):6.
 6. Eddy DM. Screening for colorectal cancer. *Ann Intern Med* 1990; 113:373.
 7. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010; 60:277.
 8. Mamazza J, Gordon PH. The changing distribution of large intestinal cancer. *Dis Colon Rectum* 1982; 25:558.
 9. Jung I, Gurzu S, Turdean GS. Current status of familial gastrointestinal polyposis syndromes. *World J Gastrointest Oncol*. 2015 Nov 15;7(11):347-55.
 10. Burt RW, DiSario JA, Cannon-Albright L. Genetics of colon cancer: impact of inheritance on colon cancer risk. *Annu Rev Med* 1995; 46:371.
 11. Rustgi AK. Herediter gastrointestinal polyposis and nonpolyposis syndromes. *N Engl J Med* 1994;331(25):1694.
 12. Sieber OM, Lipton L, Crabtree M, et al. Multiple colorectal adenomas, classic adenomatous polyposis, and germ-line mutations in MYH. *N Engl J Med* 2003; 348:791.
 13. Sampson JR, Dolwani S, Jones S, et al. Autosomal recessive colorectal adenomatous polyposis due to inherited mutations of MYH. *Lancet* 2003; 362:39.
 14. Wang L, Baudhuin LM, Boardman LA, et al. MYH mutations in patients with attenuated and classic polyposis and with young-onset colorectal cancer without polyps. *Gastroenterology* 2004; 127:9.
 15. Tannergård P, Lipford JR, Kolodner R, et al. Mutation screening in the hMLH1 gene in Swedish hereditary nonpolyposis colon cancer families. *Cancer Res* 1995; 55:6092.
 16. Gryfe R, Kim H, Hsieh ET, et al. Tumor microsatellite instability and clinical outcome in young patients with colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000; 342:69.
 17. Parry S, Win AK, Parry B, et al. Metachronous colorectal cancer risk for mismatch repair gene mutation carriers: the advantage of more extensive colon surgery. *Gut* 2011; 60:950.
 18. Marra G, Boland CR. DNA repair and colorectal cancer. *Gastroenterol Clin.Nort. Am.* 1996;25(4):755.
 19. Atkin WS, Morson BC, Cuzick J. Long-term risk of colorectal cancer after excision of rectosigmoid adenomas. *N Engl J Med* 1992; 326:658.
 20. Tuohy TM, Rowe KG, Mineau GP, et al. Risk of colorectal cancer and adenomas in the families of patients with adenomas: a population-based study in Utah. *Cancer* 2014; 120:35.
 21. Van Der Kraak L, Gros P, Beauchemin N. Colitis-associated colon cancer: Is it in your genes? *World J Gastroenterol*. 2015 Nov 7;21(41):11688-99. doi: 10.3748/wjg.v21.i41.11688.
 22. Ekblom A, Helmick C, Zack M, Adami HO. Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study. *N Engl J Med* 1990; 323:1228.

23. Akinoglu A, Haznedar HM. Gastrointestinal Kanal Kanseri. Saglikler Y (Eds). Harrison İç Hastalıkları Prensipieri, 15 th ed. Nobel Tıp Kitapevleri, 2004; 581-84.
24. Choi PM, Zelig MP. Similarity of colorectal cancer in Crohn's disease and ulcerative colitis: implications for carcinogenesis and prevention. *Gut* 1994; 35:950.
25. Henderson TO, Oeffinger KC, Whitton J, et al. Secondary gastrointestinal cancer in childhood cancer survivors: a cohort study. *Ann Intern Med* 2012; 156:757.
26. Nottage K, McFarlane J, Krasin MJ, et al. Secondary colorectal carcinoma after childhood cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30:2552.
27. <http://www.survivorshipguidelines.org/pdf/ColorectalCancer.pdf> (Accessed on June 19, 2012).
28. Baxter NN, Tepper JE, Durham SB, et al. Increased risk of rectal cancer after prostate radiation: a population-based study. *Gastroenterology* 2005; 128:819.
29. Laken SJ, Petersen GM, Gruber SB, et al. Familial colorectal cancerin Ashkenazim due to a hypermutable tract in APC. *Nat Genet* 1997;17(1):79.
30. Weber W, Laffer U, Metzger U. Adjuvantportal liver infusion with 5-fluorouracil and mitomycin in colorectal cancer. *Anticancer Res* 1993;13(5c):1839.
31. Schoenfeld P, Cash B, Flood A, et al. Colonoscopic screening of average-risk women for colorectal neoplasia. *N Engl J Med* 2005; 352:2061.
32. Delhougne B, Deneux C, Abs R, et al. The prevalence of colonic polyps in acromegaly: a colonoscopic and pathological study in 103 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:3223.
33. Ilova skaia IA. Colorectal neo- and dysplasia in acromegaly. *Eksp Klin Gastroenterol.* 2014;(7):32-7.
34. Melmed S, Colao A, Barkan A, et al. Guidelines for acromegaly management: an update. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:1509.
35. Park JM, Choi MG, Kim SW, et al. Increased incidence of colorectal malignancies in renal transplant recipients: a case control study. *Am J Transplant* 2010; 10:2043.
36. Webster AC, Craig JC, Simpson JM, et al. Identifying high risk groups and quantifying absolute risk of cancer after kidney transplantation: a cohort study of 15,183 recipients. *Am J Transplant* 2007; 7:2140.
37. Karahalios A, English DR, Simpson JA. Weight change and risk of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2015; 181:832.
38. Moghaddam AA, Woodward M, Huxley R. Obesity and risk of colorectal cancer: a meta-analysis of 31 studies with 70,000 events. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007 Dec;16(12):2533-47.
39. Mills KT, Bellows CF, Hoffman AE, Kelly TN, Gagliardi G. Diabetes mellitus and colorectal cancer prognosis: a meta-analysis. *Dis Colon Rectum.* 2013 Nov;56(11):1304-19.
40. Yuhara H, Steinmaus C, Cohen SE, et al. Is diabetes mellitus an independent risk factor for colon cancer and rectal cancer? *Am J Gastroenterol* 2011; 106:1911.
41. Koenuma M, Yamori T, Tsuruo T. Insulin and insulin-like growth factor 1 stimulate proliferation of metastatic variants of colon carcinoma 26. *Jpn J Cancer Res* 1989; 80:51.
42. Dehal AN, Newton CC, Jacobs EJ, et al. Impact of diabetes mellitus and insulin use on survival after colorectal cancer diagnosis: the Cancer Prevention Study-II Nutrition Cohort. *J Clin Oncol* 2012; 30:53.
43. Kim E, Coelho D, Blachier F. Review of the association between meat consumption and risk of colorectal cancer. *Nutr Res.* 2013 Dec;33(12):983-94. doi: 10.1016/j.nutres.2013.07.018. Epub 2013 Oct 7.
44. MacLennan R, Macrae F, Bain C, et al. Randomized trial of intake of fat, fiber, and beta carotene to prevent colorectal adenomas. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87:1760.
45. Bouvard V, Loomis D, Guyton KZ, et al. Carcinogenicity of consumption of red and processed meat. *Lancet Oncol* 2015.
46. Guyatt, G. A false alarm on red meat and cancer. *Financial Times* November 24, 2015. Article available online at <http://www.ft.com/cms/s/0/42259e20-92b5-11e5-bd82-c1fb87bef7af.html#axzz3tIOczQWB> (Accessed on December 03, 2015).
47. Botteri E, Iodice S, Bagnardi V, et al. Smoking and colorectal cancer: a meta-analysis. *JAMA* 2008; 300:2765.
48. Pande M, Lynch PM, Hopper JL, 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* 2010; 16:1331.
49. Fedirko V, Tramacere I, Bagnardi V, et al. Alcohol drinking and colorectal cancer risk: an overall and dose-response meta-analysis of published studies. *Ann Oncol* 2011; 22:1958.
50. Harnack L, Jacobs DR Jr, Nicodemus K, et al. Relationship of folate, vitamin B-6, vitamin B-12, and methionine intake to incidence of colorectal cancers. *Nutr Cancer* 2002; 43:152.
51. Gillessen S, Templeton A, Marra G, et al. Risk of colorectal cancer in men on long-term androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102:1760.
52. Lagergren J, Ye W, Ekblom A. Intestinal cancer after cholecystectomy: is bile involved in carcinogenesis? *Gastroenterology* 2001; 121:542.
53. Tocchi A, Basso L, Costa G, et al. Is there a causal connection between bile acids and colorectal cancer? *Surg Today* 1996; 26:101.
54. Chan AO, Jim MH, Lam KF, et al. Prevalence of colorectal neoplasm among patients with newly diagnosed coronary artery disease. *JAMA* 2007; 298:1412.
55. Stewart M, Macrae FA, Williams CB. Neoplasia and ureterosigmoidostomy: a colonoscopy survey. *Br J Surg* 1982; 69:414.
56. Brose MS, Rebbeck TR, Calzone KA, et al. Cancer risk estimates for BRCA1 mutation carriers identified in a risk evaluation program. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94:1365.
57. Singh H, Nugent Z, Demers A, et al. Risk of colorectal cancer after diagnosis of endometrial cancer: a population-based study. *J Clin Oncol* 2013; 31:2010.
58. 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* 2008; 17:2970.