

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KOLOREKTAL KANSER TANILI HASTALARDA SERUM D VİTAMİNİ
DÜZEYLERİNİN SAĞKALIM SONUÇLARINA
ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. BERFİN UYAR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

KONYA 2024

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KOLOREKTAL KANSER TANILI HASTALARDA SERUM D VİTAMİNİ
DÜZEYLERİNİN SAĞKALIM SONUÇLARINA
ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. BERFİN UYAR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN: PROF.DR. MEHMET ARTAÇ

KONYA 2024

TEŞEKKÜR

Tez çalıőmam sırasında bilgi ve deneyimleri ile bana yol gösteren, tecrübesini ve zamanını paylaőmamta tereddüt etmeyen tez danıőmanını sayın hocam Prof. Dr. Mehmet ARTAÇ'a,

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlanma fırsatını bulduğum baőtta Anabilim Dalı Baőtkanı sayın Prof. Dr. Nedim Yılmaz SELÇUK olmak üzere tüm değerli ğretim yelerine,

Tezimi hazırlarken her zaman yanımda olan Tıbbi İstatistik bilgi ve tecrübesiyle yardımını esirgemeyen amcam Doç. Dr. Mehmet UYAR' a

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalıőtıęım tüm değerli uzmanlarımıza ve asistan arkadaşlarıma,

Varlıklarıyla bana her zaman g veren ve her zaman yanımda olan aileme en içten saygı ve teőekkürlerimi sunarım.

DR. BERFİN UYAR

KONYA,2024

ÖZET

Kolorektal Kanser Tanılı Hastalarda Serum D vitamini Düzeylerinin Sağkalım Sonuçlarının Etkisinin Değerlendirilmesi

Amaç: Kolorektal kanser görülme sıklığı açısından üçüncü, mortalite açısından ikinci sırada kanser olup prognozu ve sağkalımı iyileştirmeye yönelik birçok çalışma yapılmaktadır. D vitamini ile birçok kanserin ilişkili olduğu bilinmekle beraber kolorektal kanser için düşük D vitamini düzeyi risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Yeni çalışmalarda tedavi sürecinde de önemli etkileri olduğu kabul edilmiş ve cerrahi tedavi veya kemoterapi tedavisi sonrası plazma seviyesinin yüksek olması daha iyi sağkalım ile ilişkili bulunmuştur. Bu çalışmada kolorektal kanser tanısı almış hastalarda D vitamini düzeyinin ve D vitamini replasmanının sağkalıma etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot: Çalışmamıza Ocak 2012- Aralık 2021 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Kliniği'nde kolorektal kanser tanısı ile takipli ve serum D vitamin düzeyi bakılmış 243 hasta dahil edildi. Bu hastaların verileri retrospektif olarak dosya kayıtlarından ve hastane otomasyon sisteminden elde edildi. Hastaların demografik, klinik ve patolojik özellikleri, almış olduğu tedaviler, tanı aldığı dönemdeki D vitamini düzeyi, D vitamini replasmanı yapılıp yapılmadığı kaydedilip sağkalım ile ilişkisi analiz edildi.

Bulgular: Kolorektal kanser ile takipli D Vitamini düzeyi bakılmış hastalarda D vitaminin kolorektal kanserde sağkalıma etkisinin değerlendirildiği çalışmamızda hastaların tanı esnasında 243 hastanın 190'ında (%78,2) D vitamini düzeyi düşük, 53'ünde (%31,2) normaldi. Bakılan 239 hastanın 91'i (%38,1) D vitamini replasmanı aldı, 148'i (%61,9) almadı. Tanı esnasındaki D vitamini düzeyinin genel sağkalıma anlamlı bir istatistiksel etkisi bulunmamıştır fakat ortalama sağkalım süresi D vitamini düzeyi yüksek olanlarda daha uzun görüldü (p=0,110). D Vitamini replasmanının genel sağkalıma etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,001). D vitamini replasmanı alan hastalar metastatik olan ve olmayanlarda sağkalım sonuçları değerlendirildi. Metastatik olmayan evre 1 ve 2 hastalar grup 1, metastatik evre 3 hastalar grup 2, evre 4 hastalar grup 3 şeklinde ayrı değerlendirildi. D vitamini replasmanı alan 91 hastadan 46'sı (%50,5) grup 1, 27'si (%29,7) grup 2, 18'i (%19,8) grup 3'tü. Grup 1 hastalarda medyan sağkalım süresi ortalaması 112,2 ay (CI: 94,5-130,0) ay, grup 2 hastalarda medyan sağkalım süresi ortalaması 86,5 (CI: 70,5-102,4) ay, grup 3 hastalarda medyan sağkalım süresi ortalaması 51,4 (CI: 39,6-63,3) ay bulundu. D Vitamini

replasmanın sağkalım üzerine metastatik olmayan hastalarda daha etkili olmak üzere tüm evrelerde etkili olduğu ancak evre 4 hasta grubunda tümör evresinin sağkalım üzerine etkisinin güçlü olduğu görüldü (P=0,001).

Sonuç: Kolorektal kanserli hastalarda adjuvan kemoterapiye ek olarak D Vitamini replasmanı yapılmasının genel sağkalıma uzattığı gösterilmiştir. Bu sonuçlarla adjuvan kemoradyoterapiyle beraber hastalara D Vitamini replasmanı yapılması kolorektal kanserde tedavinin bir parası olarak gelecekte değerlendirilebilir.

Anahtar kelimeler: Kolorektal kanser, D Vitamini, Genel sağkalım

ABSTRACT

Evaluation of the Effect of Serum Vitamin D Levels on Survival in Patients Diagnosed with Colorectal Cancer"

Dr. Berfin Uyar, Specialty Thesis, 2024, Konya

Aim: Colorectal cancer is the third most common cancer in terms of incidence and the second most common cancer in terms of mortality, and many studies have been conducted to improve prognosis and survival. Although many cancers are known to be associated with vitamin D, low vitamin D level is considered a risk factor for colorectal cancer. In recent studies, it has been recognized to have important effects in the treatment process and higher plasma levels after surgical treatment or chemotherapy treatment have been associated with better survival. The aim of this study was to evaluate vitamin D levels and the effect of vitamin D replacement on survival in patients diagnosed with colorectal cancer.

Materials and Method: Between January 2012 and December 2021, 243 patients with a diagnosis of colorectal cancer and serum vitamin D levels in the Medical Oncology Clinic of Necmettin Erbakan University Meram Medical Faculty were included in our study. The data of these patients were obtained retrospectively from file records and hospital automation system. Demographic, clinical and pathological characteristics of the patients, treatments received, vitamin D level at the time of diagnosis, whether vitamin D replacement was performed or not were recorded and the relationship with survival was analyzed.

Results: In our study evaluating the effect of vitamin D on survival in colorectal cancer in patients with colorectal cancer who were followed up for vitamin D levels, vitamin D levels were low in 190 (78.2%) and normal in 53 (31.2%) of 243 patients at diagnosis. Of 239 patients, 91 (38.1%) received vitamin D replacement and 148 (61.9%) did not. There was no significant statistical effect of vitamin D level at diagnosis on overall survival, but the mean survival time was longer in patients with higher vitamin D levels ($p=0.110$). The effect of vitamin D replacement on overall survival was statistically significant ($p=0.001$). Survival outcomes were evaluated in metastatic and non-metastatic patients who received vitamin D replacement. Non-metastatic stage 1 and 2 patients were evaluated as group 1, metastatic stage 3 patients as group 2, and stage 4 patients as group 3. Of the 91 patients who received vitamin D replacement, 46 (50.5%) were in group 1, 27 (29.7%) in group 2, and 18 (19.8%) in group 3. The mean median survival time in group 1 patients was 112.2 months (CI: 94.5-130.0) months, in group 2 patients the mean median survival time was 86.5 (CI: 70.5-102.4)

months, and in group 3 patients the mean median survival time was 51.4 (CI: 39.6-63.3) months. Vitamin D replacement was effective on survival in all stages, more effective in non-metastatic patients, but the effect of tumor stage on survival was stronger in the stage 4 patient group (P=0.001).

Conclusions: Vitamin D replacement in addition to adjuvant chemotherapy has been shown to prolong overall survival in patients with colorectal cancer. With these results, Vitamin D replacement with adjuvant chemoradiotherapy may be considered as a part of the treatment of colorectal cancer in the future.

Keywords: Colorectal cancer, Vitamin D, Overall survival

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET	v
ABSTRACT.....	vi
TABLolar.....	xi
ŞEKİLLER.....	xii
KISALTMALAR.....	xiii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1.Epidemiyoloji	2
2.2.Klinik bulgular	3
2.3 Risk faktörleri	3
2.3.1Ailesel kolorektal kanser sendromları	3
2.3.1.1 Ailesel Adenomatöz Polipozis (FAP)	4
2.3.1.2 Gardner Sendromu	4
2.3.1.3 MUTYH İlişkili Polipozis	4
2.3.1.4 Lynch Sendromu (HNPCC)	5
2.3.1.5 Muir-Torre Sendromu	5
2.3.1.6 Turcot Sendromu	6
2.3.1.7 Peutz-Jeghers Sendromu	6
2.3.1.8 Juvenil Polipozis	6
2.3.2 İnflamatuar Bağırsak Hastalığı (İBH)	6
2.3.3 Yaş	7
2.3.4 Aile öyküsü	7
2.3.5 Kırmızı ve İşlenmiş Et	7
2.3.6 Yüksek Yağlı Diyet	7

2.3.7 Alkol	7
2.4 Koruyucu Faktörler	8
2.5 KRK'ye Giden Moleküler Yollar / Patobiyojji / Karsinogenez	9
2.5.1 Kromozomal İnstabilite Yolağı	9
2.5.2 Mikrosatellit İnstabilite Yolağı	9
2.5.3 CpG Adası Metilatör Fenotip Yolağı	9
2.6 D Vitamininin Kolon Kanseri Üzerindeki Etki Mekanizması	10
2.6.1 D Vitamini Metabolizması	10
2.6.2 D Vitamini Reseptörü (VDR)	10
2.6.3 Wnt/ β -Katenin Sinyal Sisteminin İnhibisyonu	10
2.6.4 Hücre çoğalmasının inhibisyonu (çoğalma karđıtı)	10
2.6.5 Anti-anjiyogenik etki	11
2.6.6 Apoptoz	11
2.7 Tarama	11
2.8 Tanı ve Evreleme	12
2.9 Tedavi	14
2.9.1 Kolon Kanserinde Tedavi	15
2.9.1.1 Cerrahi	15
2.9.1.2 Radyoterapi	15
2.9.1.3 Sistemik ve Kombinasyon Tedavileri	16
2.9.2 Rektal Adenokarsinomda Tedavi	17
2.9.3 Metastatik Kolorektal Kanserde Tedavi	17
2.10 Kolorektal Kanserde Prognoz ve Prognostik Belirteçler	19
2.10.1 MMR Durumu	19

2.10.2 RAS-BRAF Mutasyonu	19
2.10.3 PNI VE LVI	20
2.11 Takip	20
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	20
4. BULGULAR	21
5. TARTIŞMA	29
6. SONUÇ	37
7. KAYNAKLAR	38

TABLÖLAR

Tablo 1. Kolorektal kanserlerde T sınıflaması	13
Tablo 2. Kolorektal kanserlerde N sınıflaması	13
Tablo 3. Kolorektal kanserlerde M sınıflaması	13
Tablo 4. Kolorektal kanserlerde histolojik grade	14
Tablo 5. Kolorektal kanserlerde TNM evrelemesi	14
Tablo 6. Hastaların sosyodemografik özellikleri	22
Tablo 7. Hastaların Tümör Yerleşimi ve Tümör Tanısı ile İlgili Özellikleri	23
Tablo 8. Hastaların Tümör Tedavisi ve Prognostik Özellikleri	25
Tablo 9. RAS Mutasyonu, Tümör Evresi, MMR Durumu ile D vitamini Düzeyi İlişkisi.....	29

ŞEKİLLER

Şekil 1.Kolorektal Kanserli Hastalarda Tanı Anındaki D Vitamini Düzeyinin Sağkalım Üzerine Etkisi	26
Şekil 2. Kolorektal Kanserli Hastalarda D Vitamini Replasmanının Sağkalım Üzerine Etkisi	27
Şekil 3. Kolorektal Kanserli Hastalarda Metastatik Olan ve Olmayanlarda D Vitamini Replasmanının Sağkalım Üzerine Etkisi	28

KISALTMALAR

AFAP	Atenüe FAP
APC	Adenomatöz polipozis koli
VEGF	Vasküler endotelyal büyüme faktörü
CEA	Karsinoembriyonik antijen
CRP	C reaktif protein
CIN	Kromozom kararsızlığı
EGFR	Epidermal büyüme faktörü reseptörü
FAP	Ailesel adenomatöz polipozis
5-FU	5-Fluorourasil
GLOBOCAN	Global Cancer Incidence, Mortality and Prevalence (Küresel Kanser İnsidansı, Mortalite ve Prevalans)
GSK	Genel sağkalım
HNPCC	Kalıtımsal nonpolipozis kolorektal kanser
HSK	Hastalısız sağkalım
İBH	İnflamatuvar barsak hastalığı
KRK	Kolorektal kanser
KT	Kemoterapi
LVI	Lenfovasküler invazyon
MMR	Mismatch Repair
MSI	Mikrosatellit instabilite
OS	Genel sağkalım
PFS	Progresyonsuz sağkalım
PNI	Perinöral invazyon
PJS	Peutz-jeghers sendromu

ÜK

Ülseratif Kolit

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kolorektal kanser, görülme sıklığı açısından üçüncü, mortalite açısından ise ikinci sırada yer almaktadır. Dünya Sağlık Örgütü WHO 2020 verilerine göre görülme sıklığı en yüksek olan kanser türleri meme kanseri (2.260.000 vaka ve 685.000 ölüm), akciğer kanseri (2.210.000 vaka ve 1.800.000 ölüm), kolorektal kanser (KRK) (1.930.000 vaka ve 916.000 ölüm) ve prostat kanseri (1.410.000 vaka) şeklinde sıralanmıştır.

Kolorektal kanser en yaygın ve ölümcül kanser türlerinden olup ortaya çıkışı büyük ölçüde yaş ve cinsiyete bağlıdır; 50 yaşın üzerindeki erkekler kümülatif insidansı daha yüksek olan popülasyondur. Yakın zamanda 20 ila 29 ve 40 ila 49 yaşlarındaki yetişkinlerde yılda sırasıyla %2.4 ve %1 oranında KRK vakalarında bir artış rapor edilmiştir. Bu artış, (i) değiştirilemeyen faktörler (örn. ailede veya kişisel adenom veya kolon kanseri öyküsü, yaşlanma vb.) ve (ii) toksik alışkanlıklar gibi yaşam tarzıyla ilgili faktörler (örn. alkol veya tütün tüketimi), obezite, fiziksel hareketsizlik, bağırsak mikrobiyotasının bileşimi ve hatta bazı proinflamatuvar gıdaların (örneğin işlenmiş kırmızı et veya sosis) alımı ile ilişkilidir (Cruz-Pierard et al., 2022).

Tedavide erken evre ve lokal olarak sınırlı kolon kanserinde primer tedavi yönetimi cerrahi rezeksiyondur. Hem adjuvan hem de metastatik hastalıkta kolorektal kanser tedavisinin temeli floropirimidin 5-florourasil'dir. Tek bir ajan olarak kullanıldığında 5-florourasil orta düzeyde aktiviteye sahiptir ve klinik etkinliği uzun süreli infüzyon ile ve azaltılmış folat lökovorin ile eş zamanlı kullanım ile artırılabilir. Metastatik kolorektal kanser tedavisi için yaygın olarak kullanılan diğer iki sitotoksik ajan; irinotekan (topoizomeraaz I inhibitörü) ve oksaliplatin'dir (üçüncü nesil platin analogu). Biyolojik ajanlar vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) sinyal yolunu (bevasizumab, aflibercept, ramusirumab), epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) yolunu (setuksimab ve panitumumab) ve hücre büyümesi, proliferasyonu, angiogenezisi ve invazyonu ile ilgili tirozin kinazları (regorafenib) hedeflerler (Lee Goldman & Andrew I. Schafer, 2023).

Beslenme, KRK'nin hem önlenmesini hem de tedavisini etkileyebildiğinden büyük önem taşır. Belirli gıda gruplarının KRK üzerinde koruyucu veya tetikleyici etkiler gösterebilmektedir. Yüksek miktarda işlenmiş kırmızı et veya sosis (örn. günde 100 g'dan fazla et) ve alkol (örn. günde 10 g'dan fazla etanol) alımının kolorektal kansere yakalanma riskini 12 kat artırabileceği öte yandan, yüksek süt ürünleri (örneğin, 200-400 g/gün'ün üzerinde) ve tam tahılların (örneğin, 90 g/gün'ün üzerinde) alımının, KRK 'ye karşı koruyucu

bir etki gösterdiği bildirilmiştir. Son olarak, sebze (yani 100 g/gün) ve balık (yani 100 g/gün) tüketimi de KRK geliştirme riskinin daha düşük olmasıyla ilişkili görünmektedir (Cruz-Pierard et al., 2022).

KRK riski ile güneş radyasyonuna maruz kalma ve D vitamini alımı ve/veya dolaşımdaki seviyeleri arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalardan elde edilen kanıtlar, D vitamini ile KRK riski arasında ters bir ilişkiyi desteklemektedir. KRK mortalitesi ile güneş radyasyonuna maruz kalma arasında ters bir ilişki olduğunu bildiren ve benzer şekilde yaz ve sonbaharda teşhis edilen hastalarda daha iyi sağkalım olduğu çalışmalarda gösterilmiştir. İskoçya merkezli SOCCS çalışmasında; diyetle daha yüksek D vitamini alımı ve dolaşımdaki 25-OHD düzeylerinin daha yüksek olması KRK tanısı sonrasında daha iyi hayatta kalma ile ilişkilendirilmiştir. Küratif rezeksiyon uygulanan evre I ila III 1598 kolorektal kanser tanılı hastada 8,9 yıllık takip süresi boyunca daha yüksek postoperatif 25-OHD seviyeleri, daha düşük KRK'ye (P=0,008) ve tüm nedenlere bağlı (P=0,003) mortalite ile güçlü ilişkiliydi (Zgaga et al., 2014).

Bu nedenle, KRK tanısı alan hastaların tanı esnasında D vitamini düzeyinin ve D vitamini takviyesi yapılmasının sağkalım üzerinde olumlu bir etkisi olup olmadığını test etmeyi amaçlayan uygun şekilde tasarlanmış ve yeterli güçte randomize klinik çalışmalara gereksinim vardır. Çalışmamızda hastanemizde takipli kolorektal kanser tanılı hastalarda tanı esnasında D vitamini düzeyi ve D vitamini replasmanı ile sağkalım arasında ilişki olup olmadığını araştırmak amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Epidemiyoloji

Kolorektal kanser (KRK), dünya çapında 2020 yılında yaklaşık 1,9 milyon yeni vaka ve 0,9 milyon ölümlerle erkeklerde üçüncü, kadınlarda ise ikinci en sık görülen kanserdir(Siegel et al., 2022). En fazla ölüm sayısı erkeklerde akciğer, prostat ve kolorektal kanser, kadınlarda ise akciğer, meme ve kolorektal kanserinden kaynaklanmaktadır (Sung et al., 2021).

Kolorektal kanserin yaklaşık %75'i proksimal kolonda ortaya çıkar. Yaşlılarda daha sık görülür ve vakaların %10'u 50 yaş altındaki hastalardır. Kolorektal kanserin genel insidansı ve mortalitesi, özellikle 50 yaş üzerindeki hastalarda son 20 yılda önemli derecede azalmış, 50 yaş altındaki hastalarda kolorektal kanser insidansı 2000 yılından bu yana %20'den fazla artmıştır ve bu artış distal kolon ve rektumdaki tümörlerden kaynaklanmaktadır. Muhtemelen

etkili distal kalın bağırsak taramaları nedeniyle sol taraflı veya distal kolon kanserinin insidansı azalmıştır. Kolorektal kanser, erkeklerde kadınlara oranla daha sık görülmekte olup erkeklerde kadınlara göre yaklaşık 5-10 yıl erken ortaya çıkar. Kolorektal kanser mortalitesi de erkeklerde %25 daha fazladır (Lee Goldman & Andrew I. Schafer, 2023).

2.2.Klinik bulgular

Erken evre kolon kanseri olan hastalar tipik olarak asemptomatiktir ve kanser genelde rutin taramada saptanır. Tümör bağırsak lümenine doğru büyüdüğünde veya komşu anatomik yapıları invaze ettiğinde semptomlar ortaya çıkar. Kolorektal kanser ile ilişkili yaygın semptomlar; alt karın ağrısı, bağırsak fonksiyonunda değişiklik, GI kanama, anemi ve dışkı kalibresindeki değişikliklerdir. Ayrıca iştahsızlık, kilo kaybı, yorgunluk gelişebilir ve karaciğer metastazlarına bağlı hepatomegali, sarılık, karında dolgunluk veya asit görülebilir. Semptomlar primer tümör bölgesine bağlıdır. Proksimal lezyonlar daha sık olarak gizli kan kaybına bağlı demir eksikliği anemisi ile ortaya çıkar. Distal kolondaki lezyonlar tipik olarak kabızlık veya ishal gibi bağırsak alışkanlıklarında değişiklik ve hematokezyaya yol açar. Rektumdan kaynaklanan tümörler genellikle dışkı kalibresinde değişiklik, rektal kanama ve rektal ağrı ile kendini gösterir. Rektal tümörün sakral sinir pleksusunu etkilediği bazı durumlarda nöropatik ağrı mevcut olabilir (Lee Goldman & Andrew I. Schafer, 2023).

2.3 Risk faktörleri

Vakaların %80-85'i sporadik olup kolorektal kanser için risk faktörleri arasında; ileri yaş, Afrika kökenli Amerikalı soy, aile öyküsü, inflamatuvar bağırsak hastalığı, obezite, diyabetes mellitus ve insülin direnci, tütün ve alkol kullanımı yer alır. Artmış kırmızı et veya işlenmiş gıdaların tüketimi ve azalmış lifli gıda, yeşil yapraklı sebze ve meyve tüketimi kolorektal kanser riskine katkıda bulunur. Bakteriler (streptococcusbovis, fusobacterium ve çeşitli E. coli türleri) ve virüsler (insan papilloma virüsü) dahil olmak üzere belirli bağırsak mikrobiyotasının varlığı risk faktörü olabilir (Lee Goldman & Andrew I. Schafer, 2023).

2.3.1Ailesel kolorektal kanser sendromları

Ailesel kolorektal kanser riskine sahip iyi tanımlanmış birkaç ailesel sendrom vardır. Bu sendromlar arasında kalıtsal nonpolipozis kolorektal kanser (HNPCC), Muir-Torre sendromu, Ailesel adenomatöz polipozis, Gardner sendromu, Turcot sendromu, MUTYH ile ilişkili polipozis, Peutz-Jeghers sendromu ve Juvenil polipozis bulunur (Lee Goldman & Andrew I. Schafer, 2023)

2.3.1.1 Ailesel Adenomatöz Polipozis (FAP)

Ailesel adenomatöz polipozis (FAP), sayısız kolorektal adenomun gelişimi ile karakterize otozomal dominant kalıtsal kolorektal kanser (KRK) sendromudur. Kromozom 5 üzerindeki adenomatoz polipozis koli (APC) tümör baskılayıcı genindeki mutasyondan kaynaklanır (Kemp Bohan et al., 2021).

Genellikle yaşamın ikinci dekatının başlarında ortaya çıkar. Hastalarda, kolon boyunca nispeten eşit bir şekilde dağılmış yüz ila binlerce adenomatöz polip vardır. Gastrointestinal semptomlar genellikle üçüncü veya dördüncü dekatta gelişir ve tedavi edilemeyen hemen hemen her hastada 40 yaşında kolorektal kanser gelişir. Vakaların %45-90'ında genellikle duodenumda bulunan ince bağırsak adenomları görülür ve %10'unda ise periampuller duodenum kanseri gelişir (Lee Goldman & Andrew I. Schafer, 2023)

Zayıflatılmış FAP (AFAP) ise aynı APC genindeki mutasyonların neden olduğu hastalığın daha hafif bir şeklidir; klinik olarak daha az kolonik polip ile ortaya çıkar, poliplerin gecikmiş başlangıcı nedeniyle yaşamın ilerleyen döneminde tespit edilir. Daha düşük yaşam boyu KRK riski taşır. FAP ve AFAP'ın ayırt edici özelliği kolonik polipozisin varlığıdır ancak her iki sendromda da kolon dışı bulgular mevcuttur. AFAP'da duodenal polipozis yaygındır, diğer ekstra bağırsak belirtileri ise daha az ortaya çıkar (Kidambi et al., 2019)

2.3.1.2 Gardner Sendromu

Ailesel adenomatöz polipozisin bir alt tipi olan yine APC gen mutasyonlarının neden olduğu Gardner sendromu; yumuşak doku tümörleri (lipomlar, sebace kistler ve fibrosarkomlar dahil), ekstra dişler, desmoid tümörler, osteomlar (özellikle mandibular), mezenterik fibromatöz ve retina pigment epitelinin konjenital hipertrofisi gibi ekstra intestinal özelliklerle karakterizedir. Ailesel adenomatöz polipozisdaki adenomatöz poliplere benzer malign potansiyele sahip olup tarama ve tedavi önerileri benzerdir (Lee Goldman & Andrew I. Schafer, 2023).

2.3.1.3 MUTYH İlişkili Polipozis

MUTYH ilişkili polipozis, MUTYH (mutY homologu) genindeki mutasyonlardan kaynaklanan otozomal resesif bir sendromdur. Baz eksizyon onarımındaki bozukluklarının yanı sıra APC geni ve diğer genlerdeki (örneğin, KRAS) edinilmiş mutasyonlar, kolorektal kanser gelişimine yol açar. Fenotipik olarak atenüe ailesel polipozise benzerdir. Ailesel

adenomatöz polipozis ile karşılaştırıldığında, MUTYH ile ilişkili polipoziste görülen kolorektal kanserlerin sağ tarafta olma olasılığı daha yüksektir ve ortalama başlangıç yaşı 45-50'dir. Ekstra kolonik özellikler arasında gastroduodenal polipler, duodenal karsinom, meme kanseri, over kanseri, mesane kanseri, cilt kanseri, osteomlar ve retina pigment epitelinin konjenital hipertrofisi bulunur (Lee Goldman & Andrew I. Schafer, 2023).

2.3.1.4 Lynch Sendromu (HNPCC)

Lynch sendromu olarak da bilinen HNPCC en yaygın kalıtsal kolorektal kanser (KRK) sendromudur ve tüm KRK yükünün ~%1-%3'ünü oluşturur. Sendrom, otozomal baskın bir modelle aktarılır. MMR (DNA mismatch repair) genlerindeki mutasyonlar neden olur. MLH1, MSH2, MSH6 ve PMS2'deki mutasyonlarla ilişkilidir. Bu değişiklikler tümör DNA mikrosatellit instabilitesine (MSI) yol açar ve kodlama bölgelerinde mikrosatellit içeren tümör baskılayıcılarda (örn. TGFBR2 ve BAX) inaktive edici mutasyonlara neden olur. HNPCC tanısında ortanca yaş, sporadik kolorektal kanser tanı yaşından 25 ila 30 yaş daha genç olup 40'lı yaşların ortasıdır. Senkron ve metakron tümörler sık görünür. HNPCC ile ilişkili kolon kanserleri daha çok sağ tarafta bulunur (splenik flexuradan önce). Bu kanserler genellikle kötü diferensiyedir ancak tipik sporadik kolorektal kanserden daha iyi prognoza sahiptirler (Lee Goldman & Andrew I. Schafer, 2023).

Genel olarak, mutasyon taşıyıcıları esas olarak artmış KRK (yaşam boyu risk %30-%70) ve endometriyal kanser (yaşam boyu risk %30-%60) riskine sahiptir. Lynch sendromlu bireylerde ayrıca idrar yolu (%8), ince bağırsak, yumurtalık (%4-%12), mide, pankreas (%4), safra yolları, beyin ve cilt kanseri gelişme riski de yüksektir. MLH1 mutasyonu taşıyıcılarının genç başlangıçlı KRK kanseri riskinin, MSH2'nin ekstrakolonik kanser riskinin, MSH6'nın endometriyal kanser riskinin daha yüksek olduğu ve PMS2 taşıyıcılarının diğer mutasyon taşıyıcılarına kıyasla daha düşük mutlak yaşam boyu KRK ve endometriyal kanser riski (%15-%20) gösterdiği gözlemlenmiştir (Balmaña et al., 2013).

2.3.1.5 Muir-Torre Sendromu

Muir-Torre sendromu, HNPCC'nin bir alt tipi olan ve nadir görülen otozomal dominant bir sendromdur. HNPCC'de olduğu gibi DNA yanlış eşleşme tamir genlerindeki (MLH1, MSH2 ve MSH6) mutasyonlardan kaynaklanır ve kolorektal kanser, genitoüriner sistem kanserleri ve keratoakantomlar ve sebace tümörleri gibi cilt lezyonları ile prezente olurlar (Lee Goldman & Andrew I. Schafer, 2023).

2.3.1.6 Turcot Sendromu

Turcot sendromunun özelliği kolorektal polipozis, kolorektal kanser ve santral sinir sistemi malignitelerinin kombinasyonunun görülmesidir. APC genindeki mutasyonlar vakaların üçte ikisinden sorumludur, kalan üçte birinde ise HNPCC' de de mutasyona uğrayan DNA yanlış eşleşme tamir genlerindeki mutasyonlar vardır (Lee Goldman & Andrew I. Schafer, 2023).

2.3.1.7 Peutz-Jeghers Sendromu

Peutz-Jeghers Sendromu hem polipozis hem de pigmentasyondan sorumlu olan otozomal dominant bir gen ile kalıtılır. Genetik mutasyon, 19p13.3 kromozomunda bulunan serin-treonin kinazı (LKB1 veya STK11) kodlayan bir supresör gende meydana gelir. Bu genin germline mutasyonları hamartom oluşumuna yol açar ve diğer somatik mutasyonlar hamartomları adenomlara ve daha sonra karsinomlara dönüştürebilir (Lee Goldman & Andrew I. Schafer, 2023) Neredeyse tüm hastaların dudaklarında, yanak mukozasında ve cildinde karakteristik melanin lekeleri vardır. Ortalama tanı yaşı üçüncü dekattır. Baskın olarak ince bağırsak, mide ve kolonda bulunan benign hamartomatöz polipler ile karakterizedir. En sık görülen semptomlar ince bağırsak intususepsiyonu, obstrüksiyon ve GI kanamasıdır. Hastaların yaklaşık %50'sinde 65 yaşına kadar ince bağırsak, mide, kolon, pankreas, testis, meme, over, serviks veya uterusu malignite gelişir (Lee Goldman & Andrew I. Schafer, 2023).

2.3.1.8 Juvenil Polipozis

Juvenil polipozis (JPS), eksik penetrans ve heterojenite gösteren nadir bir genetik hastalıktır ve hastaların yalnızca %20 ila %50'sinde pozitif tanımlı öykü ortaya çıkmaktadır. SMAD4 ve BMPR1A genlerinde germinatif mutasyonlar tanımlanmıştır. Genetik mutasyonlar tüm JPS vakalarında tanımlanmamıştır. SMAD4 mutasyonları daha yaygındır ve üst sindirim sisteminde polipozise yatkınlık yaratır (Campos et al., 2015).

2.3.2 İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı (İBH)

İnflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH), gastrointestinal sistemin (GİS) bağışıklık aracılı ileri inflamatuvar durumudur. İBH hastalarında kardiyovasküler hastalıklar, enfeksiyon ve kansere bağlı ölümlerin görülme olasılığı yüksektir. Aktif kanserler, İBH'li erkek ve kadınlarda kardiyovasküler hastalıklardan sonra ikinci en sık ölüm nedenidir. Kronik bağırsak iltihabı, İBH hastalarında KRK gelişimine yol açabilecek önemli bir risk faktörüdür. Ülseratif

kolit veya Crohn hastalarında, İBH hastalarındaki tüm ölümlerin %10'unu oluşturabilecek daha yüksek bir KRK risk oranı vardır (Nadeem et al., 2020).

2.3.3 Yaş

Sporadik kolorektal kanser için en güçlü risk faktörüdür ve risk 50 yaşından itibaren artmaktadır (Lee Goldman & Andrew I. Schafer, 2023).

2.3.4 Aile öyküsü

Aile öyküsü, tanımlanmış ailesel kolon kanseri sendromları olmasa bile önemlidir. Birinci derece akrabasında kolorektal kanser olan bireylerde risk 2-3 kat, iki tane birinci derece akrabada kanser var ise bu risk 5-6 kat artar (Lee Goldman & Andrew I. Schafer, 2023).

Birinci derece akrabası 60 yaş üzerinde olan ve KRK' li hastaların yakınlarına 50 yaşından sonra kolonoskopi ile KRK taraması yapılmalı ve 5 yılda bir tekrarlanmalıdır. 60 yaşından önce birinci derece KRK'li akrabası olan hastalar, 40 yaşından başlayarak her 5 yılda bir kolonoskopi ile taranmalıdır. Yalnızca ikinci veya üçüncü derece akrabalarında KRK bulunan hastalara, 50 yaşından itibaren kolonoskopi veya dışkı bazlı testlerle ortalama riski KRK taraması yapılmalı ve en az 10 yılda bir tekrarlanmalıdır (Samadder et al., 2015).

2.3.5 Kırmızı ve İşlenmiş Et

Her 100 g kırmızı et ve her 100 g işlenmiş kırmızı et için %12 ve %16 oranında artmış KRK kat oranında göreceli risk bulmuştur (E. Zhou & Rifkin, 2021).

2.3.6 Yüksek Yağlı Diyet

Yüksek yağlı diyetlerin, bağırsak bakterileri tarafından deoksikolik aside metabolize edilebilen, kolon mukozasına zarar veren ve KRK gelişimini teşvik edebilen safra asitlerinin bağırsaktan atılımını arttırdığı öne sürülmektedir (E. Zhou & Rifkin, 2021).

2.3.7 Alkol

Çeşitli çalışmalar alkol tüketimi ile kolorektal kanser görülme sıklığı arasında nedensel bir rol olduğunu göstermiştir. Prospektif çalışmaların meta-analizi, ağır alkol kullanımı (>50 g/gün) ile kolorektal kanserle ilişkili mortalite arasında ılımlı bir pozitif ilişki olduğunu göstermiştir (Thanikachalam & Khan, 2019).

2.4 Koruyucu Faktörler

Kolorektal kanser riskinin azalması ile ilişkili faktörler arasında; daha fazla fiziksel aktivite ve egzersiz, daha fazla lifli gıda ve sebze tüketilmesi, aspirin ve nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların düzenli kullanımı ve folik asit, kalsiyum ve D vitamini takviyesi yer alır (Lee Goldman & Andrew I. Schafer, 2023).

Lif, dışkı akışını artırarak, dışkı karsinojenlerini (yani ikincil safra asitlerini) bağlayarak, hareketliliği artırarak ve yararlı kolonizerlerin biyokütlesini artırarak epitelyal mukozanın dışkı karsinojenlerine maruziyetini sınırlayarak kolorektal karsinogeneze karşı kısmen koruma sağlar. Liflerin kolonik anaerobik bakteriler tarafından fermentasyonu, toksin üretimini sınırlayan asidik bir ortam yaratır ve çok sayıda faydalı madde içeren kısa zincirli yağ asitlerinin üretimine yol açar (E. Zhou & Rifkin, 2021).

Aspirin ve selekoksib gibi NSAIDS'lerin, COX-2 yolunun inhibisyonu yoluyla, KRK'ye özgü mortalitede %29'luk bir azalma ve genel mortalitede %21'lik bir azalma ile KRK'den sağ kalanlarda faydalı olduğu gösterilmiştir. Ancak tüm hastaların aspirin kullanımından fayda görüp görmediği belli değildir (Thanikachalam & Khan, 2019).

Folat, kanser önleyici bir ajan olarak en çok araştırılan olup; Folat eksikliği, genomik hipometilasyona ve DNA sentezinde kusurlara neden olur; bunların her ikisi de kolonik karsinogenezde rol oynayabilir (Song et al., 2015).

D vitamininin kolorektal kanser gelişiminde koruyucu bir rol oynadığını öne sürmektedir. Hem serbest hem de toplam 25-hidroksivitamin D'nin kolorektal kanserle ters ilişkili olduğu gösterilmiştir. Dolaşımdaki D vitamini seviyesindeki 10 ng'lik bir artış, kolorektal kansere yakalanma riskinde %26'luk bir azalma ile ilişkilendirilmiştir (Thanikachalam & Khan, 2019).

D vitamininin antineoplastik aktiviteye sahiptir. D vitamininin hedefi olan D vitamini reseptörüne bağlanması, farklılaşma ve apoptozun indüklenmesine, kanser kök hücrelerinin inhibisyonuna, proliferasyonun, anjiyogenezin ve metastatik potansiyelin azalmasına neden olur. Birçok prospektif gözlemsel çalışma, D vitamini durumunun en iyi göstergesi olan yüksek plazma 25-hidroksivitamin D seviyelerinin kolorektal kanser riskinde azalma ve kolorektal kanserli hastalarda sağkalımda iyileşme ile ilişkili olduğunu göstermiştir (Ng et al., 2019).

2.5 KRK'ye Giden Moleküler Yollar / Patobiyojji / Karsinogenez

Kolorektal kanser, Şu üç yolaktan bir veya daha fazlasında zaman içinde birden fazla genetik değişiklik meydana geldiğinde çok aşamalı bir süreç sonucu meydana gelir: kromozomal instabilite yolağı, mikrosatellit instabilite yolağı ve CpG adası metilatör fenotip yolağı (Lee Goldman & Andrew I. Schafer, 2023).

2.5.1 Kromozomal İnstabilite Yolağı

Sporadik kolorektal kanser vakalarının %70'inde görülür. Bu yolda en sık APC (tümör baskılayıcı gen) ve KRAS (mitojenik sinyallerin hücre membranından geçişini düzenleyen protoonkogen) genlerindeki mutasyonlar görülür (Lee Goldman & Andrew I. Schafer, 2023).

Kromozomal instabilite, kromozomal sayısal anormallikler, baz delesyonları veya insersiyonları gibi küçük dizi modifikasyonları; kromozomal yeniden düzenlemeler ve gen amplifikasyonu dahil olmak üzere çeşitli şekillerde görülebilir. KRK ile ilişkili tümör baskılayıcı genlerin kanser gelişiminin erken evresinde değiştii düşünölmektedir ve adenomatöz polipozis koli (APC) mutasyonu, normal mukozanın neoplastik dokuya dönüşümünde WNT yolağının aktivasyonuna yol açan ilk adımdır. KRAS, TP53, SMAD4 ve tip II TGF-β reseptörü (TGFBR2) gibi genlerde meydana gelen art arda mutasyonlar polipten kansere ilerlemeye yol açar (Puccini et al., 2017).

2.5.2 Mikrosatellit İnstabilite Yolağı

DNA yanlış eşleşme tamir kusurunun sonucudur. Mikrosatellitler kısa tekrarlayan nükleotid dizileridir ve bu yüzden hatalara yatkındır. MLH1, MSH2, MSH6 VE PMS2 gibi yanlış eşleşme tamir genlerinin işlev bozukluğu sonucu mikrosatellit instabilitesi yüksek tümörler meydana gelir. Bu genlerdeki germ hattı mutasyonları HNPCC'ye (Lynch sendromu) neden olur. Ancak sporadik kolorektal kanserde yanlış eşleşme tamir kusurlarının altında yatan en sık moleküler mekanizma MLH1'in hipermetilasyon yoluyla susturulmasıdır. Mikrosatellit instabilitesi yüksek tümörler kadınlarda ve sağ kolonda daha sık görülür. Bu tümörler sıklıkla kötü diferansiye ve lenfositik infiltrasyon ile ilişkilidir (Lee Goldman & Andrew I. Schafer, 2023).

2.5.3 CpG Adası Metilatör Fenotip Yolağı

DNA promotör bölgelerinin hipermetilasyonu, tümör baskılayıcı genleri susturarak karsinogeneze yol açar. Kolorektal kanserde hipermetile genler arasında APC, MCC, MLH1

VE MGMT bulunur. CpG adası metilatör fenotipi yüksek tümörler genellikle BRAF mutasyonun sahiptir, kötü diferansiyedir, müsinöz veya taşlı yüzük morfolojisine sahiptir ve mikrosatellit instabilitesi yüksektir. Bu yolakta prekürsör lezyon muhtemelen sessil serrated adenomdur (Lee Goldman & Andrew I. Schafer, 2023).

2.6 D Vitamininin Kolon Kanseri Üzerindeki Etki Mekanizması

2.6.1 D Vitamini Metabolizması

Ultraviyole ışınlarla ciltte üretilen veya ince bağırsakta besin olarak emilen D vitamini, karaciğerde 25(OH)D₃ (kalsidiol)'e dönüştürülür. Kalsidiol böbreklerde 1,25(OH)₂D₃'e (kalsitriol) dönüştürülür. Kalsitriol en aktif formdur ve çoğu biyolojik fonksiyonda yer alır. Kalsitriol, CYP24A1 adı verilen bir enzim tarafından aktif olmayan formu olan kalsitroikasite dönüştürülür. CYP24A1, kanser dokularında yüksek oranda eksprese edilir D vitamininin etkisini azaltır (Farham, 2023).

2.6.2 D Vitamini Reseptörü (VDR)

Kalsitriolün çeşitli etkileri, yüksek afiniteli bir reseptör olan VDR'ye bağlanarak gerçekleştirilir. VDR ekspresyonunun kanser öncesi dönemde ve erken tümör oluşumunda arttığı, geç farklılaşmamış kanserde azaldığı, metastatik aşamada ise kaybolduğu bilinmektedir. Kolon kanserinde VDR ekspresyonu azaldıkça kalsitriolün antikanser etkisinin de azaldığı düşünülmektedir (Farham, 2023).

2.6.3 Wnt/β-Katenin Sinyal Sisteminin İnhibisyonu

Kolon epitel hücrelerinin kansere dönüşümü sırasında anormal şekilde aktive olan Wnt/β-katenin sinyal sistemi, kolorektal kanser gelişimini açıklamada önemli bir mekanizmadır. İnsan kolorektal kanser örnekleri sıralandığında, %94'ünden fazlasında Wnt/β-katenin sinyal sistemiyle ilişkili en az bir gen mutasyonu olduğu görülmüştür. D vitamini, 1) β-katenin'i VDR'ye bağlamak ve CF/β-katenin kompleksini azaltmak, 2) E-kadherin'i β-katenin'e bağlamak ve hücre çekirdeğindeki β-katenin'i azaltmak ve 3) Wnt inhibitörü Dickkopf (DKK)-1'in hücre dışı ekspresyonunu indüklemek dahil olmak üzere çeşitli düzeylerde Wnt/β-katenin sinyal sistemine müdahale ederek kanser hücresi proliferasyonunu inhibe eder ve farklılaşmayı destekler (Farham, 2023).

2.6.4 Hücre çoğalmasının inhibisyonu (çoğalma karşıtı)

Kalsitriol, G1 hücre döngüsünün durdurulmasını indükler ve hücre döngüsüne müdahale eden p21WAF1/CIP ve p27KIP'nin etkilerini artırarak kanser hücresi proliferasyonunu inhibe eder. Ayrıca epitelyal hücre proliferasyonunu inhibe eden TGF- β 'ya duyarlılığı da artırır (Farham, 2023).

2.6.5 Anti-anjiyogenik etki

Kalsitriol, hipoksi ile indüklenebilir faktör-1 (HIF-1) ve vasküler endotelyal büyüme faktörünün (VEGF) ekspresyonunu inhibe eder. Ayrıca NF-KB sinyali, FOXM1 ve DKK4 yoluyla anjiyogenezi önleyici etkiye sahiptir. Ayrıca önemli bir anti-anjiyogenik etkiye sahip olan interlökin-8'i de inhibe eder (Farham, 2023).

2.6.6 Apoptoz

Kalsitriol, anti-apoptotik proteinler olan BLC-2, BAG1 ve BCL-XL'in ekspresyonunu inhibe eder ve proapoptotik proteinler olan BAX, BAK ve BAD'nin ekspresyonunu indükler, kanser hücrelerinin apoptozunu destekler. Ayrıca mitokondriden sitokrom C'nin salgılanmasını indükler ve kaspaz 3 ve 9'u aktive ederek apoptozu indükler (Farham, 2023).

2.7 Tarama

Taramanın amacı; öncü adenomları çıkarmak ve bu sayede gerçek kanserleri daha erken, tedavi edilebilir evrelerde tespit etmek ve kolorektal kansere bağlı mortaliteyi azaltmaktır. Ortalama riskli bireylerde adenom gelişimi ile kanser gelişimi arasındaki süre 8-12 yıl civarında olup nispeten uzundur. Yaş; sporadik kolorektal kanser için en önemli risk faktörüdür ve bu nedenle çoğu hastada tarama 50 yaşında başlanmalıdır. Ortalama riske sahip bireylerde tarama seçenekleri ikiye ayrılır; gizli kan ve anormal DNA için testleri içeren gayta ve kolonoskopi, fleksible sigmoidoskopi, BT kolografi ve çift kontrastlı baryum enamayı içeren yapısal testlerdir (Lee Goldman & Andrew I. Schafer, 2023).

1-) Ailesinde KRK öyküsü olan veya 60 yaşından küçük birinci derece akrabasında veya herhangi bir yaşta 2 birinci derece akrabasında belgelenmiş ileri evre adenomu olan kişiler daha yüksek risk altındadır ve etkilenen en genç akrabasının tanı yaşından 10 yıl önce veya 40 yaşında (hangisi daha erken ise) başlayarak her 5 yılda bir kolonoskopi yaptırmalıdır. Tek bir birinci derece akrabası 60 yaşında veya daha büyük yaşta tanı almış olan kişiler 40 yaşından itibaren taranmalıdır.

2-) Her 10 yılda bir kolonoskopi veya yıllık fekal immünokimyasal test (FIT) tercih edilen (birinci kademe) tarama yöntemleridir.

3-) Her 5 yılda bir bilgisayarlı tomografi (BT) , her 3 yılda bir FIT- fekal DNA testi (güçlü öneri; düşük kaliteli kanıt) ve her 5 ila 10 yılda bir fleksibl sigmoidoskopi (güçlü öneri; yüksek kaliteli kanıt) uygun tarama testleridir ancak birinci kademe yöntemlere göre dezavantajları nedeniyle ikinci kademededir.

4-) Daha önce negatif taramaları olan bir kişi 75 yaşına ulaştığında veya 10 yıldan daha az yaşam beklentisi olduğunda taramanın durdurulması düşünülebilir (Gupta et al., 2019).

2.8 Tanı ve Evreleme

Dikkatli bir öykü, fizik muayene ve radyolojik değerlendirme tanı koymada önemlidir. Öyküde önceden adenomatöz polip veya kolorektal kanser, inflamatuvar bağırsak hastalığı ve ailede kolorektal kanser veya diğer solid tümörler olup olmadığı sorgulanmalıdır. Hepatosplenomegali veya lenfadenopati; karaciğer veya lenf nodlarında metastatik hastalık varlığını, abdominal dolgunluk veya asit ise periton tutulumunu düşündürür. Gayta incelemesi, ilerlemiş vakaların %80'inde açık veya gizli kanı gösterebilir. Demir eksikliği anemisi, karaciğer enzim yüksekliği (AST, ALT, ALP) ve serum bilirubin düzeyleri tanıya yardımcı olabilir. Tümör belirteçleri (CEA VE CA19-9) yükselebilir, ancak serum belirteçlerinin duyarlılığı düşüktür ve diğer solid tümörlerde de yükselebilir (Lee Goldman & Andrew I. Schafer, 2023).

Kolonoskopi, kolorektal kanseri teşhis etmek için tercih edilen tanı yöntemi olup herhangi bir tedaviden önce, hastanın KRK evrelemesi için göğüs, karın ve pelvisin kontrastlı BT görüntülemesi gereklidir. Evreleme genellikle Primer Tümör boyutu (T), bölgesel lenf Nodu (N) ve uzak Metastaz (M) TNM sınıflandırma sistemi kullanılarak yapılır.

Karsinoembriyonikantijen (CEA) seviyeleri gibi tümör belirteç seviyeleri kolorektal kanserde yükselebilmemesine rağmen, KRK için tanı koydurucu değildir. CEA düzeyleri daha ziyade tedavi sonrası takip ve gözetim için bir araç olarak kullanılır. Karaciğer metastazı olan hastalarda anormal olan en yaygın laboratuvar parametresi yüksek alkalik fosfatase seviyesidir. Arka planda karaciğer hastalığı olan hastalarda kontrastlı Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) karaciğer metastazlarının teşhisinde daha fazla doğruluk sağlayabilir (Thanikachalam & Khan, 2019).

Tablo 1. Kolorektal kanserlerde T sınıflaması

T	Primer Tümör
Tx	Primer tümör hakkında bir bilgi yok
T0	Primer tümör gösterilemedi
Tis	Karsinoma in-situ: intraepitelyal veya lamina propria invazyonu
Tis (LAMN)	Düşük dereceli apendiks müsinöz neoplazmı muskularispropria ile sınırlıdır
T1	Submukoza invazyonu
T2	Muskularispropria invazyonu
T3	Muskularis propriada nperikolorektal dokulara yayılmış
T4a	Tümör visseral peritonu invaze etmiş
T4b	Tümör direkt olarak komşu organ veya yapıları invaze etmiş

Tablo 2. Kolorektal kanserlerde N sınıflaması

N	Bölgesel Lenf Nodları
Nx	Bölgesel lenf nodları ile ilgili bir bilgi yok
N0	Lenf nodu metastazı yok
N1	Bir ila üç bölgesel lenf nodu pozitif (>0,2 mm) veya bölgesel lenf nodu pozitif değil, herhangi bir sayıda tümör depositleri mevcuttur
N1a	Bir bölgesel lenf nodu pozitif
N1b	İki veya üç bölgesel lenf nodu pozitif
N1c	Bölgesel lenf nodu metastazı yok ama subseroza veya mezenterde tümör depositleri var
N2	Dört veya daha fazla bölgesel lenf nodu pozitif

Tablo 3. Kolorektal kanserlerde M sınıflaması

M	Metastaz
M0	Metastaz yok
M1	Uzak metastaz
M1a	Periton metastazı olmadan bir bölge ya da organa metastaz
M1b	Periton metastazı olmadan iki veya daha fazla bölgeye ya da organa metastaz
M1c	Periton metastazı ya da birlikte diğer organ metastazları

Tablo 4.Kolorektal kanserlerde histolojik grade

G	GRADE
GX	Grade değeriendirilemedi
G1	İyi diferansiye
G2	Orta diferansiye
G3	Kötü diferansiye

Tablo 5.Kolorektal kanserlerde TNM evrelemesi

T	N	M	GRADE	EVRE
Tis	N0	M0		0
Tis (LAMN)	N0	M0		0
T1	N0	M0		1
T2	N0	M0		2
T3	N0	M0		2A
T4a	N0	M0		2B
T4b	N0	M0		2C
T1	N1	M0		3A
T2	N1	M0		3A
T3	N1	M0		3B
T4	N1	M0		3B
Herhangi T	N2	M0		3C
Herhangi T	Herhangi N	M1a		4A
Herhangi T	Herhangi N	M1b	G1	4A
Herhangi T	Herhangi N	M1b	G2, G3 ya da Gx	4B
Herhangi T	Herhangi N	M1c	Herhangi G	4C

2.9 Tedavi

2.9.1 Kolon Kanserinde Tedavi

Kolon kanseri tanısı konulduğunda, yaklaşık %80'i lokalize iken, %20'si uzak bölgelere metastaz yapmıştır. Cerrahi rezeksiyon, lokal-bölgesel olan hem kolon hem de rektum

kanserleri için tek küratif seçenek olmaya devam etmektedir. Lokal olarak ilerlemiş kolorektal kanserler için bazen neoadjuvan kemoterapi endikedir. Lenf nodlarını (Evre III ve üzeri) veya uzak bölgeleri tutan kolon kanserleri için kemoterapi ya adjuvan ya da palyatif tedavide endikedir. Kemoradyasyon genellikle cerrahi olarak çıkarıldıktan sonra lokal olarak ilerlemiş rektal kanser için gereklidir (Thanikachalam & Khan, 2019).

2.9.1.1 Cerrahi

Erken evre ve lokal olarak sınırlı kolon kanserinde primer tedavi yöntemi cerrahi rezeksiyondur. Ayrıca sınırlı metastatik hastalığı olan seçilmiş hastalarda küratif amaçla cerrahi yapılabilir. Küratif cerrahinin amacı tümörün sınırları negatif olacak şekilde ortadan kaldırılması ve bağırsağın bu segmentini besleyen primer arter ve karşılık gelen lenfatiklerinin blok şeklinde çıkarılmasıdır. Doğru evreleme için en az 12 lenf nodu çıkarılmalıdır. Rektum kanserinde önemli bir konu, anal sfinkterin işlevini korumaya çalışmaktır. Total mezorektal eksizyon (rektumu çevreleyen lenfovasküler yapılar ve yağlı zarfın blok şeklinde çıkarılması) distal kanserler için önerilirken tümöre özgü mezorektal rezeksiyon (tümörün 5 cm distalindeki mezorektumun blok şeklinde çıkarılması)  st rektal tümörlerde yeterlidir. Lokal transanal eksizyon d şuk riskli (T1 hastalık, büyüklük 3 cm'nin altında, iyi diferansiye, anal sınırdan itibaren 8 cm içinde yerleşmiş, lenfovasküler invazyon olmaması ve çapın üçte birinden az olması) alt rektum kanserlerinde kabul edilebilir (Lee Goldman & Andrew I. Schafer, 2023).

Evre 1 KRK'da tedavide tek başına cerrahi rezeksiyon yeterlidir. Cerrahi ile 5 yıllık hastalıksız sağ kalım oranı %95'tir ve adjuvan kemoterapi önerilmez (Chakrabarti et al., n.d.).

2.9.1.2 Radyoterapi

Radyoterapi genellikle cerrahi olarak rezeke edilmiş erken evre kolon kanserinin tedavisi veya metastatik hastalık durumunda primer kolon kanserinin tedavisi tedavi için düşünülmez. Radyoterapi başlıca lokal ileri rektum kanserinin kombine tedavi yöntemi olarak kullanılır. Metastatik kolon kanserinin kemik, beyin, karaciğer ve akciğere yayıldığı durumlarda tümörle ilgili semptomları kontrol etmek için palyatif radyoterapi düşünülebilir.

Karaciğer metastazı olan kolorektal kanserlerde stereotaktik radyoterapinin kullanımı artmaktadır. Bu yöntem; 4'ten az karaciğer metastazı olan cerrahi veya başka tedavi seçenekleri uygulanamayan hastalarda makul ve güvenli bir alternatiftir (Lee Goldman & Andrew I. Schafer, 2023).

2.9.1.3 Sistemik ve Kombinasyon Tedavileri

Hem adjuvan hem de metastatik hastalıkta kolorektal kanser tedavisinin temeli 5-florourasil'dir. Tek bir ajan olarak kullanıldığında 5-florourasil orta düzeyde aktiviteye sahiptir ve klinik etkinliği uzun süreli infüzyon ile ve azaltılmış folat lökovorin ile eş zamanlı kullanım ile artırılabilir. Metastatik kolorektal kanser tedavisi için yaygın olarak kullanılan diğer iki sitotoksik ajan; irinotekan (bir topoizomeraz I inhibitörü) ve oksaliplatin'dir (üçüncü nesil bir platin analogu). Biyolojik ajanlar; vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) sinyal yolunu (bevasizumab, aflibersept, ramusirumab), epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) yolunu (setuksimab ve panitumumab) ve hücre proliferasyonu, anjiogenezisi ve invazyonu ile ilgili tirozin kinazları (regorafenib) hedeflerler (Lee Goldman & Andrew I. Schafer, 2023).

Rezeke edilmiş evre I kolon kanseri hastalar, yalnızca cerrahi ile %95'e yaklaşan yüksek bir kür oranına sahiptir ve sistemik adjuvan tedaviye ihtiyaç duyulmaz. Evre II hastalarda nüks riski daha yüksektir (3 yılda yaklaşık %25) ve 5-florourasil ve lökovorin ile kombine tedavi orta düzeyde klinik yarar sağlar. Bununla birlikte, mikrosatellit instabilitesi yüksek olan evre II tümörler, mikrosatellit stabil tümörlerden daha iyi prognoza sahiptir ve bu hastalarda sağkalım 5-florourasil tedavisi ile daha kötüdür. Bu nedenle, evre II ve mikrosatellit instabilitesi yüksek yüksek tümörlerde adjuvan kemoterapi önerilmez. Yüksek riskli evre II hastalarda (obstrüksiyon, perforasyon, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon ve cerrahi rezeksiyon örneğinde 12'den az lenf nodu ile tanımlanır) adjuvan kemoterapinin yararı evre III hastalarda görülen yarara benzerdir. Yüksek riskli evre II hastalığı olan hastalar; 5-florourasil, lökovorin ve oksaliplatin (FOLFOX) veya alternatif olarak kapesitabin ve oksaliplatin (XELOX) içeren kombinasyon tedavisi ile 6 aylık adjuvan kemoterapi almalıdır. Agresif kombinasyon tedavisini tolere edemeyen hastalarda, infüzyonal 5-florourasil veya oral kapesitabin ile floropirimidin monoterapisi uygun bir alternatiftir (Lee Goldman & Andrew I. Schafer, 2023).

Evre III kolon kanserli hastalarda, cerrahi rezeksiyon örneğinde pozitif olan lenf nodu sayısına bağlı olarak 5 yıllık hastalık sağkalım oranı %25-85 arasında değişmektedir. Nod pozitif evre III hastalığı olan hastalarda genel öneri adjuvan sistemik tedavi verilmesidir. Performans durumu iyi olan ve komorbid hastalığı olmayan hastalarda FOLFOX rejimi ile agresif tedavi sağkalım oranlarını önemli ölçüde artırır ve standart tedavi yöntemidir. Agresif sitotoksik kemoterapi adayı olmayan hastalarda, infüzyonal 5-florourasil veya oral kapesitabin ile floropirimidin monoterapisi uygun bir seçenektir. 4'ten fazla lenf nodu olan

evre III hastalarda, daha fazla yan etkiye sahip olmasına rağmen standart 6 aylık adjuvan tedavi 3 aylık tedaviye göre daha fazla klinik yarar sağlar (Lee Goldman & Andrew I. Schafer, 2023).

2.9.2 Rektal Adenokarsinomda Tedavi

Rektum kanserinde lokal nüks riski daha fazladır, bu yüzden primer rektal adenokarsinomlu hastalarda terapötik yaklaşım primer kolon kanserinden farklıdır. Rektum kanserinde, invazyonun boyutunu, yaygınlığını, derinliğini ve lenf nodu tutulumunu kesin olarak belirlemek için endoskopik rektal ultrason veya rektal MRG ile ameliyat öncesi doğru evreleme yapmak gerekir. Evre I rektum kanserinde radyoterapi veya kemoterapi ile ek adjuvan tedaviye gerek kalmadan cerrahi rezeksiyon yeterli olur. Ancak yüksek riskli hastalar (T2 tümör, kötü diferansiye histolojiye sahip T1 tümör, perinöral veya lenfovasküler invazyon varlığı veya yakın cerrahi sınır)5-florourasil kemoterapisi olsun veya olmasın postoperatif pelvik radyoterapi almalıdır. Radyoterapi lokal ileri evre II ve III rektal adenokarsinomlu hastalarda lokal nüks oranını azaltmak, sfinkter korunma olasılığını artırmak ve muhtemelen sağkalımı iyileştirmek için standart tedavi olarak kabul edilir. Kısa süreli radyoterapi tercih edildiğinde; evre II hastalık için tek başına floropirimidin ile veya nod pozitif hastalık için floropirimidin-oksalipatin kombinasyonu ile postoperatif sistemik adjuvan tedavi önerilir. Lokal ileri rektum kanserinde 6 haftalık preoperatif radyoterapi; cerrahi rezeksiyonu sağlamak, anal sfinkter fonksiyonunu korumak ve akut/kronik toksisiteyi azaltmak için ABD’de önerilen yaklaşımdır. Oral kapesitabin evre II/III rektum kanserinin preoperatif tedavisinde aynı şekilde lokal-bölgesel kontrol, hastaliksız sağkalım ve genel sağkalım sağlamak için 5-florourasil infüzyonu yerine kullanılabilir. Platin analogu oksaliplatin 5-florourasil infüzyonuna veya oral kapesitabine eklenmesi klinik etkinliği artırmaz ve ayrıca daha yüksek diyare riski ile ilişkilidir. Ancak; rezeke edilen örnekte nodal tutulum varsa veya primer tümör evresinin gerilediğine dair çok az kanıt varsa, genellikle FOLFOX veya XELOX/CAPOX ile oksaliplatin bazlı kemoterapi rejimleri önerilir (Lee Goldman & Andrew I. Schafer, 2023).

2.9.3 Metastatik Kolorektal Kanserde Tedavi

KRK'li hastaların yaklaşık %20'sinde tanı anında metastaz bulunurken, başlangıçta lokalize hastalığı olan hastaların %50'si kadarında metastaz gelişecektir. KRK, lenfatik ve hematojen yayılımın yanı sıra peritoneal yollarla da yayılabilir. En sık metastatik bölgeler bölgesel lenf nodları, karaciğer, akciğerler ve peritondur. Metastatik KRK hastalarının

prognozu, karaciğer ve akciğer metastazlarının cerrahisi ve yeni antikanser ilaçları dahil olmak üzere daha etkili terapötik yaklaşımların kullanılmaya başlanmasıyla son 20 yılda önemli ölçüde iyileşmiştir. Bununla birlikte, metastatik KKK çoğu vakada tedavi edilemez bir hastalık olmaya devam etmektedir (Ciardiello et al., 2022).

Çalışmalar metastatik kolorektal kanserin birinci basamak tedavisinde, FOLFOX ve FOLFİRİ rejimlerinin aynı progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım (yaklaşık 23 aylık bir ortanca sağkalım) sağladığını göstermektedir. Sitotoksik kemoterapiye anti-VEGF antikorunu bevasizumab veya anti EGFR antikorunu setuksimabın eklenmesi, vahşi tip RAS mutant metastatik kolorektal kanser hastalarında aynı düzey klinik fayda sağlar. Bevasizumab'ın tek başına etkinliği düşük olup, irinotekan (FOLFİRİ) veya oksaliplatin (FOLFOX) bazlı rejimlerle kombinasyonu klinik aktivasyonu önemli ölçüde artırır ve şu anda birinci basamak tedavide tercih edilir. Hastalık ilerlerse bevasizumab tedavisine ikinci basamak sitotoksik kemoterapi ile kombine olarak devam edilebilir. Oksaliplatin tedavisine rağmen progresyon gösteren hastalarda aflibercept ve FOLFİRİ, tek başına FOLFİRİ ile karşılaştırıldığında sağkalımı iyileştirmektedir. Ramusirumab, metastatik kolorektal kanserin ikinci basamak tedavisinde FOLFİRİ ile kombinasyon halinde kullanım için onaylanmıştır. Setuksimab ve panitumumab, epidermal büyüme faktörü reseptörüne (EGFR) karşı geliştirilen monoklonal antikorlardır. Her iki antikor da kemoterapi dirençli metastatik kolorektal kansere karşı hemen hemen aynı tek ajan aktivitesine sahiptir. Her iki ajan da birinci basamak tedavide FOLFİRİ veya FOLFOX kemoterapisi ile kombine edilebilir. Ancak bu EGFR antikorları, yalnızca tümörleri vahşi tip RAS ve BRAF olan hastalarda kullanılmalıdır. Fakat vahşi tip RAS olan tümörlerin sadece %30'u anti-EGFR tedavisine yanıt vermektedir. Regorafenib ve oral pirimidin TAS-102, kemoterapi dirençli metastatik kolorektal kanserin tedavisi için ABD'nde onay almıştır. Her ikisi de önceki tedavi rejimine rağmen hastalık progresyonu görülen hastalarda ortanca progresyonsuz sağkalımı ve genel sağkalımı iyileştirir. Regorafenib tirozin kinaz oral inhibitörü olup toksiteleri arasında yorgunluk ve dermatolojik el-ayak sendromu bulunur. Bir sitotoksik timidin analogu olan trifluridin ve tipiracilin kombinasyonu olan TAS-102'nin toksiteleri arasında hastaların yaklaşık %40'unda nötropeni ve %4'ünde febril nötropeninin görüldüğü mielosupresyondur (Lee Goldman & Andrew I. Schafer, 2023).

Anti-programlanmış ölüm-1 (PD-1) immün kontrol noktası inhibitörü ile immünoterapi, floropirimidin, oksaliplatin ve irinotekan ile tedaviye rağmen ilerlemiş olan mikrosatellit instabilitesi yüksek veya yanlış eşleşme tamiri (MMR) defektif metastatik kolorektal kanserli

hastalarda FDA onamı almıştır. Bu antikörler, T-hücresi bağışıklık yanıtını artırır, böylece T-hücresi aktivasyonuna yol açarlar (Lee Goldman & Andrew I. Schafer, 2023).

2.10 Kolorektal Kanserde Prognoz ve Prognostik Belirteçler

Kolorektal kanserli hastalarda prognoz esas olarak evreye bağlıdır. Beş yıllık sağkalım, evre I hastalıkta yaklaşık %90-95'tir. Evre IV metastatik hastalıkta ise %10'un altına düşer. Evre III hastalar için prognoz, sadece 1 veya 2 lenf nodu hastalarda %65-70 arasında değişir. Yüksek riskli hastalığı ve 4'ten fazla pozitif lenf nodu olan hastalarda ise %25'in altına düşebilir. Rektum kanserinde oranlar kolon kanserindeki oranlardan biraz daha düşüktür. Evreye ek olarak küratif rezeksiyon uygulanan erken evre kolon kanserli hastalarda kötü prognostik olan diğer faktörler; taşlı yüzük histolojisi, yüksek tümör derecesi, lenfovasküler ve perinöral invazyon, preoperatif dönemde obstrüksiyon veya perforasyon olması, yüksek preoperatif serum CEA seviyeleri, pozitif cerrahi sınır ve mikrosatellit stabil hastalık. Kolorektal kanserin prognozu primer tümörün boyutuna bağlı değildir. Primer tümörün bulunduğu yer önemli bir prognostik faktördür; sol taraflı tümörler, sağ taraflı tümörlere göre daha iyi prognozla ilişkilidir (Lee Goldman & Andrew I. Schafer, 2023).

2.10.1 MMR Durumu

MMR, genomik bütünlüğü sağlamak için DNA replikasyonu ve rekombinasyonu sırasında hatalı ekleme ve silme ve bazların yanlış birleştirilmesinin tanındığı ve düzeltildiği oldukça korunmuş bir DNA onarım mekanizmasıdır. MMR proteinlerinin aktivite kaybı, mikrosatelit DNA'da yüksek sıklıkta çerçeve kayması mutasyonları ile karakterize edilen ve mikrosatelit instabilitesi (MSI) olarak adlandırılan DNA replikasyon hatalarının birikmesine neden olur. Mikrosatellit instabilitesi (MSI), kolorektal kanserde (KRK) önemli tanısal, prognostik ve öngörücü etkileri olan önemli bir biyobelirteçtir. MMR genlerindeki germ hattı mutasyonları ile karakterize edilen ve çeşitli kanser türleri için artmış risk ile ilişkili otozomal dominant kalıtsal bir hastalık olan Lynch sendromu taraması sırasında uyumsuzluk onarım eksikliği (MMR-D) /MSI için test yapılması önerilmektedir. Ayrıca, MSI-yüksek (MSI-H) durumu, erken evre KRK'de daha iyi bir prognoz ve evre II hastalıkta 5-florourasil ile adjuvan tedaviden fayda görmeme ile ilişkilidir. Daha yakın zamanlarda MSI, immünoterapi temelli tedavilere duyarlılığın bir belirleyicisi olarak ortaya çıkmıştır. Kontrol noktası inhibitörlerinin

MMR-D metastatik KRK'deki çığır açan başarışı, bu tümörlere sahip hastalar için yeni bir terapötik senaryo ortaya çıkarmıştır (Battaglin et al., 2018).

2.10.2 RAS-BRAF Mutasyonu

KRAS, hücre proliferasyonunu durdurma görevi gören GTPazların RAS proto-onkogen ailesinin bir parçasıdır. Kolorektal kanserin %30-40'ında bulunan KRAS mutasyonları daha kötü prognozla ilişkilidir. KRAS'taki mutasyonlar, küratif rezeksiyonu takiben artmış tekrarlayan metastatik KRK riski ve KRAS mutasyonu olan hastalarda setuksimab veya panitumumab gibi anti-EGFR tedavisine direnç ile ilişkilidir. NRAS mutasyonu kolorektal kanserde %5 oranında görülür ve bu mutasyon da %5-10'unda görülen anti-EGFR tedavisine direnç ile ilişkilidir. BRAF mutasyonları da kolorektal kanser hastalarının %5-10'unda görülür, anti-EGFR tedavisine direnç ve kötü prognozla ilişkilidir (Lee Goldman & Andrew I. Schafer, 2023; Ogunwobi et al., 2020).

2.10.3 PNI VE LVI

KRK'de sağkalım ile ilişkili olduğu gösterilen iki tümöre özgü değişken lenfovasküler invazyon ve perinöral invazyondur. Lenfovasküler invazyon (LVI), kkk lenfatik veya kan (tipik olarak venöz) damarlarının tümör tarafından tutulması anlamına gelir. Perinöral invazyon (PNI), tümörün sınırların ve sinir kılıflarının içinde, etrafında ve içinden büyümesini ifade eder. Hem LVI hem de PNI'nin kolorektal kanserde kötü sağkalım belirteçleri olarak gösterilmiştir, ancak bunların evreleme ve yönetim kararlarına dahil edilmesi konusunda evrensel bir fikir birliği yoktur (Al-Sukhni et al., 2017).

2.11 Takip

Hastalığın rekürens riski evre II veya III kolon ve rektum kanserli hastalarda cerrahi ve adjuvan kemoterapisinden sonraki ilk 2-3 yıl içinde en yüksektir. Bu yüzden cerrahi rezeksiyon sonrası aktif izlem önerilir. Amerikan Klinik Onkoloji Derneği, 5 yıl boyunca 3-6 ayda bir anamnez ve fizik muayeneyi, yüksek riskli primer tümörlerin rezeksiyonu sonrası ise 3 yıl boyunca yıllık göğüs ve batın BT taramalarını ve primer rektum kanseri için ek olarak pelvis BT taramasının eklenmesini önermektedir. Kolonoskopi taramaları adjuvan kemoterapinin tamamlanmasından bir yıl sonra ve tamamen negatifse daha sonra her 5 yılda bir yapılmalıdır. Serum CEA seviyeleri 5 yıl boyunca her 3-6 ayda bir ölçülmelidir (Lee Goldman & Andrew I. Schafer, 2023).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu tez çalışması için Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 3 Mart 2023 tarih ve 2023/4210 sayılı etik kurul izni alınmıştır. Çalışmamıza Ocak 2012- Aralık 2021 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Kliniği'nde kolorektal kanser tanısı ile takipli ve serum D vitamini düzeyi bakılmış 243 hasta dahil edildi. Bu hastaların verileri retrospektif olarak dosya kayıtlarından ve hastane otomasyon sisteminden elde edildi.

Retrospektif olarak hasta dosyaları taranarak tüm hastaların yaş, cinsiyet, boy uzunluğu, vücut ağırlığı, beden kütle indeksi (BKI), komorbiditeleri, ilk tanı tarihi, operasyon tarihi, obstrüksiyon ve perforasyon durumu, primer tümörün yeri, tümör histopatolojisi; histoloji, evre, grade, metastaz yeri, cerrahi sınır, lenfovasküler ve perinöral invazyon, MSI, genetik mutasyon analizi; K-RAS, N-RAS, BRAF durumu, kemoterapi başlama tarihi, birinci sıra aldığı kemoterapi ve hedef tedavileri, progresyon tarihi, tanı zamanı D vitamini düzeyi, D vitamini replasmanı alıp almadığı, sağ/vefat durumu, hastanın son başvuru tarihi kaydedildi.

Genel sağkalım (GSK) exitus gelişen hastalarda tanı anından ölüme kadar geçen süre, exitus gelişmeyen hastalarda tanı anından son görüldüğü tarihe kadar geçen süre; hastalısız sağkalım (HSK) tanı anından ilk progresyonun tespit edildiği tarihe, progresyon gelişmeyen hastalarda son görüldüğü tarihe kadar geçen süre olarak hesaplandı.

Veriler SPSS 24 (Statistical Package for Social Sciences) bilgisayar programına girildi. Normal dağılıma uygunluk analizi yapıldı. Kolmogorov-Smirnov analiz testi ile değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler sürekli sayısal değişkenler için ortalama \pm standart sapma ile niteliksel değişkenler için sayı (n) ve yüzdeler (%) ile gösterildi. İkili grup karşılaştırmaları Student T testi ile ikiden çok grup karşılaştırmaları Anova Varyans analizi ile değerlendirildi. Kategorik değişkenler arasındaki ilişki Ki-Kare testi ile analiz edildi. Sağkalım üzerine etkili faktörlerin belirlenmesi için Kaplan Mayer testi kullanıldı. Tüm analizlerde $p < 0,05$ anlamlılık düzeyi olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza dahil edilen 243 hastanın 156'sı erkek (%64,2), 87'si (%35,8) kadındı. Hastaların yaşlarının ortalama değeri 65 yıl, BKI ortalama değeri 26,6 kg/m² olarak hesaplanmıştır. Hastaların 132'sinde (%54,3) komorbid hastalık yokken, 111'inde (%55,7)

komorbid hastalık mevcuttu. Komorbid hastalıklar; 21 (%8,6) Dm, 31 (%12,8) Ht,10 (%4,1) Kah/Ky, 6 (%2,5) Astım-Koah, 1 (%0,4) Svo, 42 (%17,3) çoklu komorbiditeydi (Tablo 6).

Tablo 6.Hastaların sosyodemografik özellikleri

	ORTALAMA ± SS	
Yaş	64,59±11,83	
BKI (kg/m2)	26,60±4,30	
	n	%
Cinsiyet		
Kadın	87	35,8
Erkek	156	64,2
Komorbidite		
Yok	132	54,3
DM	21	8,6
HT	31	12,8
KAH /KY	10	4,1
SVO	1	0,4
ASTIM KOAH	6	2,5
Çoklu Komorbite	42	17,3
TOPLAM	243	100

Tümör yerleşimine bakıldığında 184'ünde(%75,7) sol kolon, 59'unda(%24,3) sağ kolonda tümör vardı.243 hastanın tümör ve operasyon primerler yerleri 82'si (%33,7) rektum, 65'i sigmoid kolon (%26,7), 21'inde (%8,6) rektosigmoid, 15'inde (%6,3) sol kolon, 24'ünde

(%9,9) sağ hemikolon, 36'sında (%14,8) çekum-apandiks yerleşimliydi. Bakılan 236 hastanın, tanı anında 18'i (%7,6) evre 1, 84'ü (%35,6) evre 2, 70'i (%29,7) evre 3, 64'ü (%27,1) evre 4'tü. Bakılan 241 hastanın ilk tanı zamanında 32'sinde (%13,3) obstrüksiyon, 7'sinde (%2,9) perforasyon görülmüştü.

Patolojik incelemede bakılan 225 hastanın 59'u (%26,2) grade 1, 151'i (%67,1) grade 2, 15'i (%6,7) grade 3'tü. Tümör histolojik tipi 219'u (%90,1) adenokarsinom, 24'ü (%9,9) müsinöz adenokarsinomdu. Bakılan 218 hastada Lenfovasküler invazyon 90 (%41,3) pozitif, 128 (%58,7) negatif iken Perinöral invazyon 93 (%42,7) pozitif, 125 (%57,3) negatifti. 220 hastanın cerrahi sonrası 19'unda (%8,6) cerrahi sınır pozitif iken 201'inde (%91,4) cerrahi sınır negatifti. Bakılan 100 hastanın 39'u (%39) MSI-H, 61 (%61) MSS'ydi.

RAS Mutasyonu bakılan 125 hastanın 53'ünde (%42,4) K-RAS pozitif, 8'inde (%6,4) N-RAS pozitif, 64'ünde (%51,2) RAS mutasyonu saptanmadı. İncelenen 119 hastada BRAF pozitifliği saptanmadı (Tablo 7).

Tablo 7. Hastaların Tümör Yerleşimi ve Tümör Tanısı ile İlgili Özellikleri

	n	%
Tümör Yerleşimi (n=243)		
Sol Kolon	184	75,7
Sağ Kolon	59	24,3
Operasyon Primeri (n=243)		
Rektum	82	33,7
Sigmoid Kolon	65	26,7
Rektosigmoid Kolon	21	8,6
Sol Kolon	15	6,3
Sağ Hemikolon	24	9,9
Çekum-Apendiks	36	14,8
İlk Tanı Evresi (n=236)		
Evre 1	18	7,6
Evre 2	84	35,6

Evre 3	70	29,7
Evre 4	64	27,1
Grade (patolojik) (n=225)		
Grade 1	59	26,2
Grade 2	151	67,1
Grade 3	15	6,7
Histolojik Tip (n=243)		
Adenokarsinom	219	90,1
Müsinöz Adenokarsinom	24	9,9
Lenfovasküler İnvazyon(n=218)		
Var	90	41,3
Yok	128	58,7
Perinöral İnvazyon (n=218)		
Var	93	42,7
Yok	125	57,3
Obstrüksiyon (n=241)		
Var	32	13,3
Yok	209	86,7
Perforasyon (n=241)		
Var	7	2,9
Yok	237	97,1
Cerrahi Sınır (n=220)		
Pozitif Sınır	19	8,6
Negatif Sınır	201	91,4
MSI (n=100)		
MSI High (en az bir ekspresyon kaybı)	39	39
MSS (ekspresyon kaybı yok)	61	61
Ras Mutasyonu (n=125)		
K-RAS pozitif	53	42,4
N-RAS pozitif	8	6,4
Mutasyon Yok	64	51,2
Braf Mutasyonu(n=119)		
Var	0	0

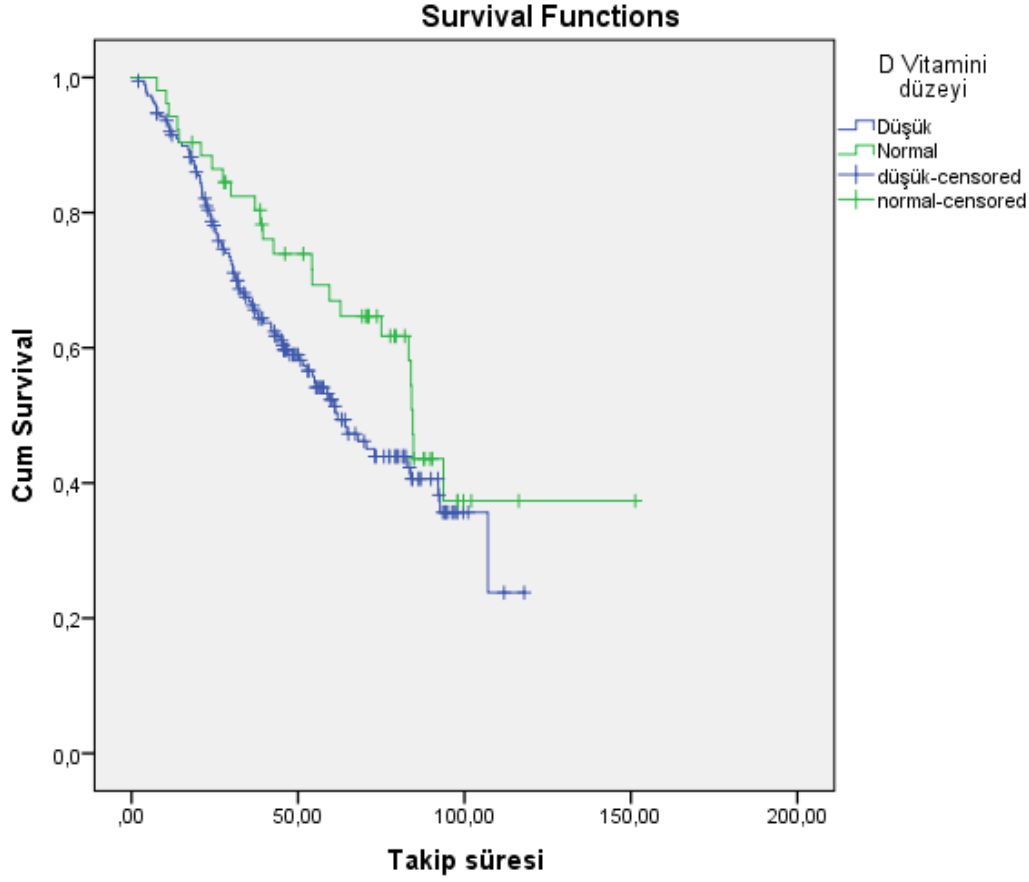
Hastaların tümör tedavisi ve prognostik özelliklerine baktığımızda 213 hastada birinci sıra kemoterapi rejimi olarak Folfox 106 (%49,8), Inf. Fufa 21 (%9,9), Xelox 33 (%15,5), Kapesitabin 37 (%17,3), Folfirinox 16 (%7,5) hastaydı. Birinci sıra hedef tedavi alan 64 hasta arasında Bevasimumab 41 (%64,1), Cetuksimab 11 (%17,2), Panitumumab 12 (%18,7) hastaydı. Hastaların tanı esnasında 190'ında (%78,2) D Vitamini düzeyi düşük, 53'ünde (%31,2) normaldi. Bakılan 239 hastanın 91'i (%38,1) D Vitamini replasmanı aldı, 148'i (%61,9) almıadı. 243 hastanın 95'inde (%39,1) progresyon gelişti. Bakılan 241 hastanın 154'ünde (%63,9) metastaz gelişmedi. 59 hastada (%24,6) karaciğer, 7 (%2,9) akciğer, 10 (%4,1) omentum-periton ve 11 hastada (%4,6) çoklu metastaz gelişti. 243 hastanın 116'sinde (%47,7) exitus meydana geldi. Exitus gelişen hastalarda ortalama sağkalım süresi $36,2 \pm 25,3$ ay, sağ olan hastalarda ortalama sağkalım süresi $60,8 \pm 29,0$ aydı (Tablo 8).

Tablo 8. Hastaların Tümör Tedavisi ve Prognostik Özellikleri

	n	%
1.Sıra Adjuvan KT Protokolü (n=213)		
Folfox	106	49,8
İnf. Fufa	21	9,9
Xelox	33	15,5
Kapesitabin	37	17,3
Folfirinox	16	7,5
1.Sıra Hedef Tedavi Protokolü (n=64)		
Bevasizumab	41	64,1
Cetuksimab	11	17,2
Panitumumab	12	18,7
Tanıda D vitamini düzeyi (n=243)		

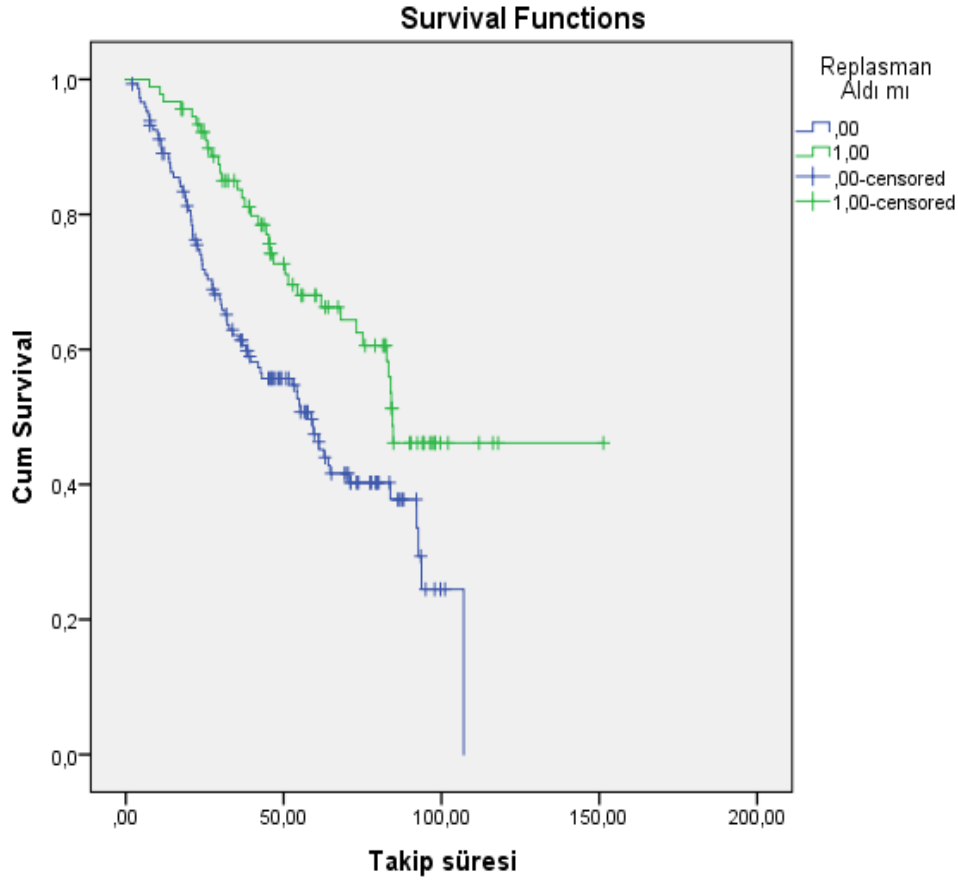
Düşük	190	78,2
Normal	53	31,8
D Vitamini replasmanı (n=239)		
Alan	91	38,1
Almayan	148	61,9
Progresyon (n=243)		
Var	95	39,1
Yok	148	70,9
Metastaz (n=241)		
Metastaz yok	154	63,9
Karaciğer	59	24,5
Akciğer	7	2,9
Omentum-periton	10	4,1
Uzak metastaz	11	4,6
Son Durum (n=243)		
Exitus	116	47,7
Sağ	127	52,3
Ortalama sağkalım (ay)		
ORTALAMA ± SS		
Exius (n=116)	36,2±25,3	
Sağ (n=127)	60,8±29,0	

İlk tanı anındaki D Vitamini düzeyinin genel sağkalım üzerine etkisi incelendi. Bakılan 243 hastanın tanı esnasında 190'ında (%78,2) D Vitamini düzeyi düşük, 53'ünde (%31,2) normaldi. Kolorektal kanser tanısı alıp tanı anında D Vitamini düzeyi düşük hastalarda medyan sağkalım süresi ortalaması 61,93 (CI: 60,31-74,08) ay bulundu. Tanı anında D Vitamini düzeyi normal olan hastalarda medyan sağkalım süresi ortalaması 84,46 (CI: 75,29-107,99) ay bulundu. İlk tanı anında D vitamini düzeyi normal olanların düşük olanlara göre medyan sağkalım süresi uzun olup D Vitamini düzeyinin sağkalıma arttırdığına dair istatistiksel etki gözlenmedi (P=0,110) (Şekil 1).



Şekil 1. Kolorektal Kanserli Hastalarda Tanı Anındaki D Vitamini Düzeyinin Sağkalım Üzerine Etkisi

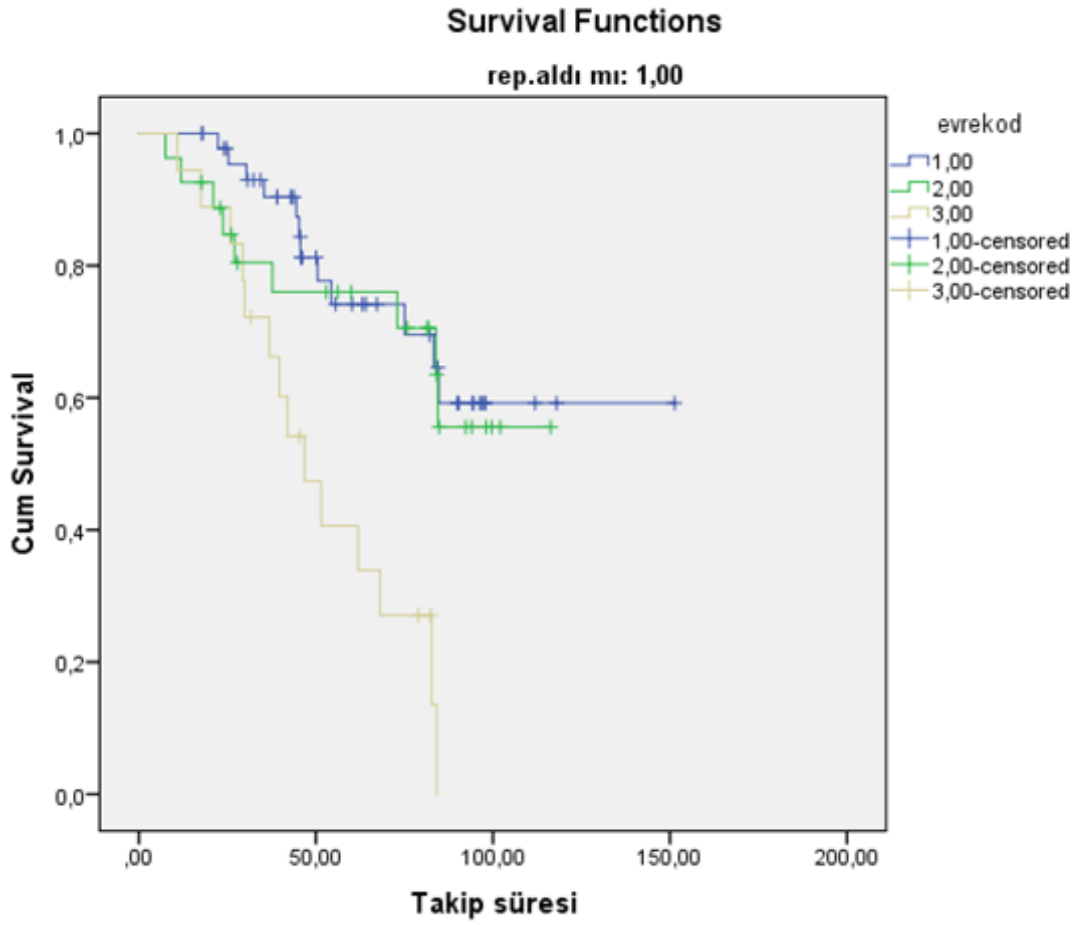
Kolorektal kanser tanılı hastalarda D Vitamini replasmanının sağkalım üzerine etkisi incelendi. Bakılan 239 hastanın 91'i (%38,1) D Vitamini replasmanı aldı, 148'i (%61,9) almadı. D Vitamini replasmanı almayan hastalarda medyan sağkalım süresi ortalaması 58,66 (CI: 52,73-66,24) ay bulundu. D Vitamini replasmanı alan hastalarda ise medyan sağkalım süresi ortalaması 84,46 (CI: 85,14-110,79) ay bulundu. Kolorektal kanserli hastalarda D Vitamini replasmanının sağkalım üzerine etki olduğu ve sağkalımı önemli ölçüde artırdığı görüldü ($P=0,001$) (Şekil 2).



Şekil 2. Kolorektal Kanserli Hastalarda D Vitamini Replasmanının Sağkalım Üzerine Etkisi

Alt analizlerde D vitamini replasmanı alan hastalarda metastatik olan ve olmayanlarda sağkalım sonuçları değerlendirildi. Metastatik olmayan evre 1 ve 2 hastalar grup 1, metastatik evre 3 hastalar grup 2, evre 4 hastalar grup 3 şeklinde ayrı değerlendirildi. D vitamini replasmanı alan 91 hastadan 46'sı (%50,5) grup 1, 27'si (%29,7) grup 2, 18'i (%19,8) grup 3'tü. Grup 1 hastalarda medyan sağkalım süresi ortalaması 112,2 ay (CI: 94,5-130,0), grup 2 hastalarda medyan sağkalım süresi ortalaması 86,5 ay (CI: 70,5-102,4), grup 3 hastalarda medyan sağkalım süresi ortalaması 51,4 (CI: 39,6-63,3) ay bulundu. D Vitamini replasmanın sağkalım üzerine etkisi metastatik olmayan hastalarda daha yüksek olmak üzere tüm evrelerde

etkili olduğu ancak ileri evre metastatik evre 4 hasta grubunda tümör evresinin sağkalım üzerine etkisinin güçlü olduğu görüldü (P=0,001) (Şekil 3).



Şekil 3. Kolorektal Kanserli Hastalarda Metastatik Olan ve Olmayanlarda D Vitamini Replasmanının Sağkalım Üzerine Etkisi

Kolorektal kanserli hastalarda D vitamini düzeyi ile RAS Mutasyonu, Tümör evresi, MMR Durumu ile ilişki olup olmadığı araştırıldı. Anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 9).

Tablo 9.RAS Mutasyonu, Tümör Evresi, MMR Durumu ile D vitamini Düzeyi İlişkisi

D Vitamini Ortalama± SS	P
-------------------------	---

Ras Mutasyonu		
Kras + (n=53)	12,39±12,10	0,067*
Nras + (n=8)	22,63±25,49	
Tümör Evresi		
Evre 1 (n=18)	14,13±10,24	
Evre 2 (n=84)	13,68±10,61	0,403**
Evre 3 (n=70)	17,22±21,04	
Evre 4 (n=64)	13,84±10,97	
MMR Durumu		
MSI High (n=39)	15,35±14,13	0,179*
MSS (n=61)	13,81±8,42	

*Independent Samples Test

**ANOVA Testi

5. TARTIŞMA

KRK' da cerrahi rezeksiyon evre 1,2 ve 3 için temel tedavi yöntemidir. KRK tanıli hastaların önemli bir kısmında cerrahi rezeksiyondan 5 yıl sonra nüks veya metastaz gelişmektedir. Hastalık prognozu aynı kanser türünün aynı evresine sahip olanlar için bile büyük ölçüde değişebilir. Bu nedenle sağ kalımı ve prognozu doğru bir şekilde tahmin edebilecek yeni parametrelere ihtiyaç duyulmaktadır. Mikrosatellit instabilite ve RAS/RAF mutasyonları gibi birçok moleküler parametrenin prognozla ilişkili olduğu bildirilmiştir. Ancak, bu parametreleri ölçmek için karmaşık ve pahalı laboratuvar teknikleri gereklidir. KRK hastalarının sağkalım sonuçları esas olarak TNM evrelemesi, tümör derecesi, tümör yerleşimi gibi tümörle ilişkili faktörlerle tahmin edilmektedir. Yapılan çalışmalarda prognozun tümör faktörleri kadar konak faktörleriyle de ilgili olduğu bildirilmiştir (Li et al., 2016)

KRK'nın etiyolojisi ve prognozu, aralarında D vitamininin de bulunduğu beslenme ve yaşam tarzı faktörleriyle yakından ilişkilidir. Kemik sağlığındaki kritik rolüne ek olarak, laboratuvar kanıtları D vitamininin enflamasyonun azaltılması, hücrel proliferasyon ve

anjyogenezin engellenmesi ve hücrel farklılaşma ve apoptozun teşvik edilmesi gibi çok sayıda antikanser işlevi olduğunu göstermektedir. Hem normal hem de neoplastik kolon hücreleri, dolaşımdaki ana form olan 25-hidroksivitamin D'den biyolojik olarak aktif D vitamini formunu üretebildiğinden, D vitamini normal ve neoplastik kolon hücrelerinin büyümesini düzenlemede doğrudan bir rol oynayabilir. Günümüzde yeni çalışmalarla birlikte D vitamininin KRK hastalarında sağkalım için prognostik bir faktör olduğu ileri sürülmüştür fakat epidemiyolojik kanıtlar D vitamini durumunun KRK riski ve prognozu ile ilişkisi konusunda yetersiz kalmaktadır (J. Zhou et al., 2021)

Çalışmamızda kolorektal kanser tanısı almış hastalarda D vitamini düzeyi ve replasmanın sağ kalımla ilişkili olup olmadığını araştırdık. D Vitamini düzeyi bakılan kolorektal kanser ile takip ettiğimiz 243 hastada 190'ında (%78,2) D Vitamini düzeyi düşük, 53'ünde (%31,2) normaldi. Tanı esnasında D Vitamini düzeyi ile sağkalım arasında anlamlı bir istatistiksel ilişki saptanmadı fakat medyan sağkalım süresi D vitamini düzeyi normal olanlarda daha uzundu ($p=0,110$). 239 hastanın 91'i (%38,1) D Vitamini replasmanı aldı, 148'i (%61,9) almadı ve D vitamini replasmanı alan hastaların ise almayanlara kıyasla genel sağkalım süreleri daha uzun olup D Vitamini replasmanı ile genel sağkalım arasında anlamlı bir ilişki bulundu ($p=0,001$). D vitamini replasmanı alan hastalarda metastatik olan ve olmayanlarda sağkalım sonuçları değerlendirildi. Metastatik olmayan evre 1 ve 2 hastalar grup 1, metastatik evre 3 hastalar grup 2, evre 4 hastalar grup 3 şeklinde ayrı değerlendirildi. D vitamini replasmanı alan 91 hastadan 46'sı (%50,5) grup 1, 27'si (%29,7) grup 2, 18'i (%19,8) grup 3'tü. D Vitamini replasmanın sağkalım üzerine etkisi metastatik olmayan hastalarda daha yüksek olmak üzere tüm evrelerde etkili olduğu ancak ileri evre metastatik evre 4 hasta grubunda tümör evresinin sağkalım üzerine etkisinin güçlü olduğu görüldü ($P=0,001$).

Litaratüre bakıldığında Wang ve arkadaşlarının 2010'dan 2015'e kadar faz III randomize klinik çalışmaya (CALGB/SWOG 80702) kayıtlı evre III kolon kanseri olan 1.437 hastada yaptığı çalışmada yüksek plazma 25-hidroksivitamin D'nin [25(OH)D] kolon kanserinde iyileşmiş sonuçlarla ilişkili olup olmadığı ve dolaşımdaki inflamatuvar sitokinlerin bu ilişkiye aracılık edip etmediği araştırılmış. D vitamini eksikliği, plazma 25(OH)D <12 ng/ml (1 ng/ml = 2,5 nmol/L) kabul edilip yetersizlik (12-19 ng/ml), yeterlilik (20-29 ng/ml) ve yeterliliğin ötesinde (≥ 30 ng/ml) olarak alt kategorilere ayrılmış. Ortalama takip süresi olan 5,8 yıl boyunca toplam 373 (%26) hasta ölmüş veya nüks etmiş. D vitamini eksikliği olan hastalarla karşılaştırıldığında, eksikliği olmayan hastalarda DFS (hastaliksız sağkalım), OS (genel

sağkalım) ve TTR (nükse kadar geçen süre) önemli ölçüde iyileşmiştir. D vitamini eksikliği olanlarla karşılaştırıldığında, plazma 25(OH)D düzeyi 12 ila 50 ng/ml olan hastalarda DFS ve OS iyileşmiş, ancak örneklem büyüklüğü küçük olmasına rağmen (n=25) daha yüksek düzeylere (>50 ng/ml) sahip olanlarda iyileşme görülmemiştir. Yeterli serum D vitamini düzeyi, evre III kolon kanserli hastalarda, büyük ölçüde dolaşımdaki enflamasyondan bağımsız olarak, iyileşmiş sonuçlarla ilişkili düşünülmüş. Bu çalışmada sadece evre 3 hastalar dahil edilmiş olup hasta sayısı bizden fazla fakat tedavi öncesi D vitamin düzeyi ölçülüp D vitamini düzeylerine göre DFS, OS, TTR de anlamlı iyileşme kaydedilmiş. Adjuvan D vitamini takviyesinin hasta sonuçlarını iyileştirip iyileştirmediğini değerlendirilmemiş. Bizim çalışmamızda D vitamini bakılan kolorektal kanserli hastalar dahil edildiğinden daha az toplamda 243 hasta dahil edilmiş olup hastaların tanı döneminde bakılan D vitamini düzeyi ile sağkalımda anlamlı iyileşme saptanmamış olup D vitamini replasmanı ile sağkalımda iyileşme görüldü. D vitamini replasmanı alan alan kolorektal tanıli hastalar ise metastatik olmayan evre I ve II hastalar grup 1, metastatik evre 3 grup 2, evre 4 grup 3 şeklinde alt analizlerde ayrı değerlendirilmiş olup D Vitamini replasmanın sağkalım üzerine etkisi metastatik olmayan hastalarda daha yüksek olmak üzere tüm evrelerde etkili olduğu ancak ileri evre metastatik evre 4 hasta grubunda tümör evresinin sağkalım üzerine etkisinin güçlü olduğu görüldü (Wang et al., 2018)

Zhou ve arkadaşlarının 2021 yılında D vitaminin kolorektal kanser riski ve kolorektal kanser tanıli hastalarda sağkalımla ilişkisini araştırdıkları retrospektif çalışmada ortalama 7,1 yıllık takip süresinden sonra 2509 KRK vakası (1494 erkek ve 1015 kadın) kaydedilmiş. Bu KRK vakalarında, KRK tanısı konulduktan sonra ortalama 3,9 yıllık hayatta kalma süresi boyunca 724 ölüm (539'u KRK nedeniyle) meydana gelmiş. Sezona göre standardize edilmiş iki 25(OH)D ölçümü yapılmış. Sonuç olarak, daha yüksek prediagnostik 25(OH)D düzeylerinin daha düşük KRK riski ile ilişkilendirilmiştir (doğrusallık için $P = 0.01$; 1-SD artış başına HR, 0.95; %95 CI, 0.91-0.99). En düşük 25(OH)D çeyrek dilimi ile karşılaştırıldığında, en yüksek çeyrek dilim %13 (HR, 0.87; %95 CI, 0.77-0.98) daha düşük KRK riski ile ilişkilendirilmiştir. KRK sağkalımı için, 25(OH)D'nin en düşük çeyreğindeki kiyasla, en yüksek çeyreğindeki vakaların genel ölüm riski %20 (HR, 0.80; %95 CI, 0.65-0.99) daha düşüktür. D vitamini eksikliği ve yetersizliği olan kişilerde 25(OH)D konsantrasyonunun yükseltilmesinin KRK insidansını ve mortalitesini azaltmada etkili olup olmadığını değerlendirilmemiştir. Tümör evreleri, metastatik, nonmetastatik olmalarına göre ayırım yapılmamıştır. (J. Zhou et al., 2021)

Urashima ve arkadaşlarının AMATERASU çalışması, operasyon sonrası D3 vitamin takviyesinin sindirim sistemi kanseri olan hastalarda sağkalıma etkisinin olup olmadığını araştırmak amacıyla Japonya'da tek bir üniversite hastanesinde yürütülen randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışma olup kayıtlar Ocak 2010'da başlamış ve takip Şubat 2018'de tamamlanmıştır. Özofagustan rektuma kadar sindirim sistemi kanseri olan, evre I ila III, 30 ila 90 yaş arası hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Uygun 417 hasta dahil edilmiştir bunlar içinde kolorektal kanser tanılı 122 hasta D vitamini replasman almış 79 hasta plasebo almıştır. Hastalar, ameliyat sonrası ilk ayakta tedavi ziyaretinden deneyin sonuna kadar oral ek D vitamini kapsülleri (2000 IU/d; n = 251) veya plasebo (n = 166) almak üzere randomize edilmiş. D vitamini alan 50 hastada (%20) ve plasebo alan 43 hastada (%26) nüks veya ölüm meydana gelmiştir. Katılımcılar arasında D vitamini grubundaki 251 kişiden 37'si (%15) ve plasebo grubundaki 166 kişiden 25'i (%15) ölmüştür. Nüks, kansere özgü ölüm ve kanser dışı ölüm sırasıyla D vitamini grubunda 41 (%16), 27 (%11) ve 10 (%4) hastada ve plasebo grubunda 36 (%22), 16 (%10) ve 9 (%5) hastada meydana gelmiştir. Birincil sonuç olan 5 yıllık nüksüz sağkalım D vitamini grubunda plasebo grubuna kıyasla %77'ye %69'dur. D vitamini takviyesi, plaseboya kıyasla nüks veya ölüm riskini önemli ölçüde azaltmamıştır. İkincil sonuç olan 5 yıllık genel sağkalım D vitamini grubunda %82 iken plasebo grubunda %81 olmuştur. Ayrıca D vitamini takviyesi ile alt gruplar arasındaki etkileşimler incelenmiş, ancak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (erkekler-kadınlar; 65 yaş ve altı-65 yaş üstü; vücut kitle endeksi 25'ten az-25 veya üstü; kanser bölgesi: özofagus, mide veya kolorektal; hastalık evresi: I, II veya III; adenokarsinom- nonadenokarsinom). Sonuç olarak sindirim sistemi kanseri olan hastalarda D vitamini takviyesi, plaseboyla karşılaştırıldığında 5 yıllık hastaliksız sağkalım açısından anlamlı bir iyileşme sağlamadığı bulundu. Çalışmamızdan farklılıkları özofagustan rektuma sindirim sisteminin evre I ila III hastalıkları dahil edilmiş ve D Vitamini alanlar ve plasebo iki ayrı kolda incelenmiştir. Çalışma sonucunda D vitamini takviyesinin sağkalımda anlamlı iyileşme sağlamadığı bulunmuştur. Bizim çalışmamızda sadece kolorektal kanserli hastaları dahil edilmiş ve örneklem sayısı 243 hastayla daha büyüktür ve tanı esnasında D vitamini düzeyi bakılan hastalardan oluşmakta olup D Vitamini replasmanları alanlarda özellikle erken evre kolorektal kanserli hastalarda olmak üzere genel sağkalımı uzun olduğu bulunmuş olup çalışmamızla uymamaktadır (Urashima et al., 2019).

Golubic ve arkadaşlarının 2017 yılında yayınlanan çalışmasında metastatik KRK'li hastalarda günlük 2.000 IU kolekalsiferol takviyesi ile metastatik KRK hastalarının hayatta

kalması arasındaki ilişkiyi değerlendirmişler. Yetmiş iki metastatik KKK'li hastada 25(OH)D düzeyleri <75 nmol/l olan 71 hasta, standart kemoterapi veya günlük 2.000 IU kolekalsiferol ile standart kemoterapi almak üzere randomize edilmiş. Birincil son nokta genel sağkalım (OS) ve ikincil son nokta ise progresyonsuz sağkalım (PFS), takip süresi 46 aymış. Bulgular; bir hasta (%98,6) hariç tümünde D vitamini yetersiz ve D vitamini takviyesi alanlar ve kontroller arasında OS veya PFS açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark çıkmamış (HR = 1,01; %95 GA: 0,39–2,61). Sonuçta metastatik KKK'li hastaların büyük çoğunluğunda tanı anında D vitamini yetersiz ve standart kemoterapiye 2 yıl boyunca günde 2000 IU kolekalsiferol eklenmesi OS veya PFS'de herhangi bir fayda göstermemiş. İstatistiksel anlamda çalışmamız ile uyumlu olmayıp farklılıklara baktığımızda; çalışmamızda evre I ila IV arası kolorektal kanser tanılı hastaları dahil etmiş olup örneklem 243 kişiyle bu çalışmadan daha büyüktür. Bu çalışmada hastaların %98,1'inde tanıda D vitamini yetersizken bizim çalışmamızda bu oran %78,2 idi. D vitamini replasmanı alan evre 4 kolorektal kanser tanılı 18 hastada medyan sağkalım süresi ortalaması 51,4 (CI: 39,6-63,3) ay bulundu ve D vitamini replasmanının metastatik olmayan kolorektal tanılı hastalarda OS üzerine daha etkili olduğu görüldü(Antunac Golubić et al., 2018).

Kimie Ng ve arkadaşlarının SUNSHINE Randomize Klinik Araştırmasında standart kemoterapiye eklenen yüksek doz D3 vitamininin metastatik KKK hastalarında sonuçları iyileştirip iyileştirmediğini belirlemek amaçlanmıştır. İlerlemiş veya metastatik kolorektal kanserli 139 hastanın dahil edildiği 2012-2016 yılları arasında yürütülen faz 2 randomize klinik çalışmada, kemoterapi artı yüksek doz D3 vitamini takviyesi ile kemoterapi artı standart doz D3 vitamini tedavisi, sırasıyla 13 ay ve 11 aylık medyan progresyonsuz sağkalımla sonuçlanmıştır ve bu istatistiksel olarak anlamlı değildir, ancak progresyonsuz sağkalım veya ölüm için 0,64'lük çok değişkenli tehlike oranı hesaplanmıştır.

Metastatik kolorektal kanserli hastalar arasında, standart doz D3 vitaminine kıyasla yüksek doz D3 vitamininin standart kemoterapiye eklenmesi, medyan progresyonsuz sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı olmayan, ancak destekleyici tehlike oranında önemli ölçüde iyileşme sağlayan bir farkla sonuçlanmıştır. Bu da daha fazla çalışma yapılması gerektiğini göstermektedir. Bu çalışmada 139 hasta incelenmiş olup D3 vitamini takviyesi ile kolorektal kanserde sağkalımla ilişkili anlamlı bir istatistiksel bulgu çıkmamış olsa da destekleyici tehlike oranlarında iyileşmenin görülmesi örneklemin daha büyük, daha ileri çalışmalarda çalışmamızı destekleyeceğine dair ışık tutmaktadır. Bu konuda daha fazla çalışma yapılması gerektiğini bize göstermektedir (Ng et al., 2019).

Zgaga L ve arkadaşlarının yaptığı İskoçya'da Kolorektal Kanser Çalışması (SOCCS), KRK riski ve sağkalım sonuçları üzerinde etkisi olan genetik ve çevresel faktörleri belirlemek üzere tasarlanmış prospektif, popülasyon temelli bir vaka-kontrol çalışmasıdır. Bu çalışmada, küratif amaçla cerrahi rezeksiyon uygulanan ve ayrıntılı klinik, patolojik, diyet ve yaşam tarzı bilgileri toplanılan evre I ila III KRK'li 1.598 hastada 25-OHD plazma düzeylerini ölçülmüş.

Cinsiyet, sigara kullanımı, fiziksel aktivite, aile öyküsü, nonsteroid anti-inflamatuvar ilaçlar, toplam günlük enerji, kırmızı et, kalsiyum ve alkol alım, tümör bölgesi ve evresi sosyoekonomik durum gibi KRK mortalitesine veya etiyojisine katkısı bilinen faktörler dikkate alınmış. Kesin tedavi tarihi cerrahi tedavinin yapıldığı tarih kabul edilip tüm hastalar küratif amaçla tedavi edilmiş, bu nedenle herhangi bir kemoterapi adjuvan ortamda uygulanmış kemoterapinin evre II ve III hastalıkta 25-OHD konsantrasyonu ile mortalite arasındaki ilişkileri değiştirip değiştirmediğini değerlendirilmiş. Örneklem sırasında hastaların %49,7'si D vitamini eksikliği kriterlerini karşılıyordu (25-OHD 10 ng/mL'nin altında) ve ayrıca %26,8'i yüksek eksiklik riski altındaydı (10 ila 16 ng/mL). 1.598 hasta arasında 363 KRK sonucu ölüm ve 168 diğer nedenlerle ölüm gerçekleşmiştir. Ortalama takip süresi genel olarak 8,9 yıldır. Daha yüksek postoperatif 25-OHD düzeyleri, daha düşük KRK'ye özgü (P=0,008) ve tüm nedenlere bağlı (P= 0,003) mortaliteyle güçlü bir şekilde ilişkilidir. Etki özellikle evre II hastalığı olan hastalarda belirgindir. Evre II KRK'li hastalarda en yüksek ile en düşük üçte birlik değerler karşılaştırıldığında, KRK'ye özgü mortalite için düzeltilmiş HR 0,44 (%95 GA, 0,25 ila 0,76) idi. Plazma 25-OHD, VDR lokusundaki genotip ile birlikte, prognostik bir biyobelirteç olarak potansiyel bir faydaya sahiptir. Sonuç olarak, bulgular kanserli hastalarda D vitamini ile sağkalım sonuçları arasında nedensel bir ilişki olduğunu göstermektedir. Bu nedenle, yakın zamanda KRK tanısı konan hastaların diyetine aktif olarak D vitamini takviyesi yapılmasının sağkalım üzerinde olumlu bir etkisi olup olmadığını test etmeyi amaçlayan uygun şekilde tasarlanmış ve yeterli güçte randomize klinik çalışmalar için artık zorlayıcı bir durum vardır. İskoçya merkezli olan 1598 kolorektal kanserli hastanın dahil edildiği büyük çalışmada D Vitamini düzeyi ile sağkalım arasında anlamlı ilişki saptanmış ve prognostik bir biyobelirteç olarak potansiyel bir faydaya sahip olduğu düşünülmüştür. Çalışmamızla karşılaştırıldığında D Vitamin takviyesi alan hastalar ayrı değerlendirilmemiş ve D vitamini takviye ile sağkalım ilişkisi ayrı değerlendirilmemiştir. Çalışmamızda D vitamini takviyesi alan kolorektal kanser evrelerine göre değerlendirildiğinde erken evre olanlarda genel sağkalım daha uzun bulunmuş olup bu çalışmada D vitamini düzeyinin evre II üzerinde genel sağkalıma etkisi daha belirgin olup

çalışmamızla uyumlu kabul edilebilir. Örneklem büyüklüğü ile değerli bir çalışma olup çalışmamız ile uyumlu kabul edilebilir(Zgaga et al., 2014).

Manson ve arkadaşlarının yaptığı 2020 de yayımlanmış VITAL, 25.871 ABD'li erkek ve kadın arasında kanser ve kardiyovasküler hastalıkların birincil önlenmesinde ek D3 vitamini (2000 IU/gün) ve deniz omega-3 yağ asitlerinin faydaları ve riskleri üzerine ülke çapında, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmadır. ABD'de sırasıyla ≥ 50 ve ≥ 55 yaşlarındaki erkek ve kadınlar dahil edilmiş olup uygun katılımcıların kanser (melanom dışı cilt kanseri hariç), miyokard enfarktüsü, inme, geçici iskemik atak veya koroner revaskülarizasyon öyküsü yokmuş. Multivitaminler de dahil olmak üzere tüm ek kaynaklardan günlük D vitamini ve kalsiyum alımlarını sırasıyla 800 IU ve 1200 mg'dan fazla olmayacak şekilde sınırlandırmayı ve bitkisel yağ takviyesi kullanmaktan kaçınmayı kabul etmeleri gerekmiştir. Böbrek yetmezliği veya diyaliz, ciddi karaciğer hastalığı, antikoagülan kullanımı, hiperkalsemi veya paratiroid bozukluğu öyküsü veya güvenlik endişesi oluşturabilecek diğer durumları olan bireylerin katılmasına izin verilmemiştir. Katılımcılar 3 aylık bir plasebo alıştırmasını başarıyla tamamladıktan sonra 2x2 faktöriyel tasarımda D vitamini, omega-3 yağ asitleri, her iki aktif ajan veya her iki plaseboya randomize edilmiştir. Randomizasyon Kasım 2011'den Mart 2014'e kadar gerçekleştirilmiştir. Randomize tedavi planlandığı gibi 31 Aralık 2017 tarihinde sona ermiştir. Medyan süresi 5,3 yıl olup, aralık 3,8 ila 6,1 yıl arasındadır. Sonuçları; D vitamini, toplam invaziv kanser insidansının birincil sonlanım noktasını önemli ölçüde azaltmamış (tehlike oranı [HR]=0,96 [%95 güven aralığı 0,88-1,06]) ancak toplam kanser mortalitesinde (HR=0,83 [0,67-1,02]), özellikle de takibin ilk yılını (HR=0,79 [0,63-0,99]) veya ilk 2 yılını (HR=0,75 [0,59-0,96]) hariç tutarak gecikmeyi hesaba katan analizlerde umut verici bir sinyal göstermiştir. Kanser mortalitesi için kümülatif insidans eğrileri 4 yılda net bir şekilde farklılaşmaya başlamıştır. Önceden belirlenmiş bölgeye özgü kanserlerin insidansı için HR'ler meme kanseri için 1,02 (0,79-1,31), prostat kanseri için 0,88 (0,72-1,07) ve kolorektal kanser için 1,09 (0,73-1,62) idi. Sonuç olarak; günlük yüksek dozda D vitamini takviyesi, çalışmanın toplam invazif kanser ve majör KVH olayları şeklindeki ortak birincil sonlanım noktalarını önemli ölçüde azaltmadı. Ancak erken takip hariç analizlerde D vitamininin toplam kanser mortalitesini önemli ölçüde azalttığı görüldü. Bu çalışmada amaç kolorektal kanserle D vitamini arasında sağkalım ilişkisini değerlendirmek olmasa da örneklem büyüklüğü ile değerli bir çalışma olup bakılan alt analizlerde D Vitamini takviyesinin kolorektal kanser de dahil olmak üzere kanser

mortalitesini azalttığı bulunmuş olup çalışmamız açısından da anlamlıdır (Manson et al., 2020)

Maalmi ve arkadaşlarının çalışması kolorektal ve meme kanseri hastalarında serum 25(OH)D düzeylerinin sağkalım ile ilişkisini değerlendiren prospektif kohort çalışmaları bir meta-analiz olup 2014 yılında yayınlanmıştır. Sistematik araştırma, 2330 kolorektal kanser hastasını içeren beş çalışma ve 4413 meme kanseri hastasını içeren beş çalışma ortaya çıkardı. Bunların tümü, 25(OH)D düzeylerini içeren iki ila beş kategoride mortaliteyi karşılaştırdı. Kolorektal kanser hastaları arasında en yüksek ve en düşük kategorileri karşılaştıran toplu tehlike oranları (%95 güven aralıkları) genel ve hastalığa özgü mortalite için sırasıyla 0,71 (0,55-0,91) ve 0,65 (0,49-0,86) idi. Meme kanseri hastaları için ilgili toplu tahminler sırasıyla 0,62 (0,49-0,78) ve 0,58 (0,38-0,84) idi. Çalışmalar arasında anlamlı bir heterojenlik kanıtı gözlenmedi. Daha yüksek 25(OH)D düzeyleri (>75 nmol/L), kolorektal ve meme kanseri hastalarında mortalitenin önemli ölçüde azalmasıyla ilişkilendirildi. Tanı anında ve tedaviden önce D vitamini durumu düşük (25(OH)D <50 nmol/L) kolorektal ve meme kanseri hastalarında D vitamini desteğinin sağkalımı iyileştirip iyileştirmeyeceğini değerlendirilmemiştir. Hem kolorektal ve meme kanserinde D vitamini düzeyi ile sağkalım değerlendirildiği meta-analiz olup 2330 kolorektal kanserli hastanın dahil edildiği büyük örneklemlerli bir çalışma olup D Vitamini düzeyi ile sağkalım arasında anlamlı ilişkinin olması çalışmamızı desteklemektedir. D Vitamini takviyesi ile sağkalım arasında ilişki değerlendirilmemiştir(Maalmi et al., 2014)

Son olarak Vaughan ve arkadaşlarının 2020 de yayınlanan çalışması; kolorektal kanserli hastalarda D vitamini takviyesinin sağkalım üzerine etkisinin değerlendirildiği randomize kontrollü çalışmaların meta-analizidir. PubMed ve Web of Science elektronik veri tabanları, başlangıçtan 31 Ocak 2020'ye kadar uygun çalışmalar için sistematik olarak aranmış. Dahil edilen çalışmalar Golubic ve ark., SUNSHINE çalışması, AMATERASU çalışması, Kadın Sağlığı Girişimi çalışması (WHI), Trivedi ve ark., VITAL çalışması, RECORD çalışması.

Beş çalışmada 815 katılımcıyı kapsayan genel meta-analiz, D vitamini takviyesinin kolorektal kanserle ilgili olumsuz sonuçları (hastalığa özgü sağkalım ve progresyonsuz sağkalım birlikte) %30 oranında azalttığı bulunmuştur (HR, 0,70; %95 CI, 0,48-0,93). Başlangıçta kolorektal kanserli hastaları alan çalışmaların alt grup analizinde, D vitamini takviyesi kolorektal kanser ilerlemesini ve ölümü %35 (HR, 0,65; %95 CI, 0,36-0,94) ve ilerlemesiz sağkalımı bildiren üç çalışmanın analizinde %33 oranında azaltmıştır (HR = 0,67; %95 CI: 0,40-0,94). Dışlanan Golubic ve ark. çalışması meta-analize dahil edildiğinde sonuçlar

niceliksel olarak değişmemiştir. Bu çalışma daha önce bahsedilen de birçok çalışmanın meta-analizi olup D Vitamini takviyesi ile kolorektal kanser arasında sağkalımda anlamlı iyileşmeyi istatistiksel olarak göstermekte olup çalışmamızı desteklemekte ve bu konuda daha da çalışma yapılması gerektiğine ışık tutmaktadır(Vaughan-Shaw et al., 2020)

Çalışmamızın retrospektif olması, tek merkezli olması ve hasta sayısının az olması temel kısıtlılığımızı oluşturmaktadır. Literatürlerdeki çalışmalarda D Vitamini düzeyi için standardize edilmiş bir değer yoktu. Literatürde D Vitamini takviyesi ile kolorektal kanser arasında sağkalım ilişkisine dair çok fazla çalışma yoktu. Çalışmamızdaki analiz sonuçları kimi çalışmalara uymamakla birlikte sadece kolorektal kanserli hastaların değerlendirildiği, örneklemin büyük olduğu çalışmalar ve meta-analiz çalışmalarıyla genel anlamda uyumluydu.

6. SONUÇ

Kanser hastalarında prognozu tahmin etmek, genel sağkalım ve hastalısız sağkalımı uzatmak için birçok çalışma yapılmış ve yapılmaktadır. Dünyada mortalite açısından sıklığı ikinci sırada olan kolorektal kanserde bugün gelişen teknolojiyle beraber yapılan çalışmaların sonucunda tedavi yelpazesi genişlemiş, prognostik belirteçler artmış ve geçmiş yıllara göre kolorektal kanserde sağkalım süresinde uzama kaydedilmiştir. Takviye ile dışarıdan alınmasına rağmen insan vücudunda aktif formuna dönen D Vitamini düşüklüğü birçok kanser için risk faktörü kabul edilmekte olup prognostik bir belirteç olarak kabul edilmektedir. Çalışmamız tanı esnasında D vitamini düzeyi bakılan 243 kolorektal kanserli hastanın dahil edildiği retrospektif bir çalışmadır. Tanı esnasında D Vitamini düzeyi ile sağkalım arasında ilişki ile birlikte D Vitamini takviyesi alanlarda genel sağkalım değerlendirildi. Tanı esnasında bakılan D Vitamini düzeyi ile genel sağkalım arasında anlamlı ilişki bulunmamış olup ($p=0,110$) D Vitamini takviyesi alınması ile sağkalım arasında anlamlı bir ilişki bulundu ($p=0,001$). Literatürde çalışmamıza benzer çalışmalar yetersiz olmakla birlikte gelecekte çalışmaların artmasıyla uygun fiyatlı kolay tedarik edilebilir D vitamini preparatlarının adjuvan kemoterapiye eklenmesi, D Vitamini düzeyinin prognostik belirteç olarak kullanılacağını göstermektedir. Prognoz tayini ve tedavi için çalışmalarda D Vitamini düzeyi için standardize edilmiş bir değer olmayıp konuda ileri çalışmalara gereksinim vardır.

7. KAYNAKLAR

- Al-Sukhni, E., Attwood, K., Gabriel, E. M., LeVea, C. M., Kanehira, K., & Nurkin, S. J. (2017). Lymphovascular and perineural invasion are associated with poor prognostic features and outcomes in colorectal cancer: A retrospective cohort study. *International Journal of Surgery*, *37*, 42–49. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2016.08.528>
- Antunac Golubić, Z., Baršić, I., Librenjak, N., & Pleština, S. (2018). Vitamin D Supplementation and Survival in Metastatic Colorectal Cancer. *Nutrition and Cancer*, *70*(3), 413–417. <https://doi.org/10.1080/01635581.2018.1445766>
- Balmaña, J., Balaguer, F., Cervantes, A., & Arnold, & D. (2013). Familial risk-colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines †. *Annals of Oncology*, *24*, 73–80. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt209>
- Battaglin, F., Naseem, M., Lenz, H. J., & Salem, M. E. (2018). Microsatellite Instability in Colorectal Cancer: Overview of Its Clinical Significance and Novel Perspectives. *Clinical Advances in Hematology & Oncology : H&O*, *16*(11), 735. [/pubmed/articles/PMC7493692/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36927493/)
- Campos, F. G., Figueiredo, M. N., & Martinez, C. A. R. (2015). Colorectal cancer risk in hamartomatous polyposis syndromes. *World Journal of Gastrointestinal Surgery*, *7*(3), 25. <https://doi.org/10.4240/WJGS.V7.I3.25>
- Chakrabarti, S., Peterson, C. Y., Sriram, D., & Mahipal, A. (n.d.). *Early stage colon cancer: Current treatment standards, evolving paradigms, and future directions Conflict-of-interest statement*. <https://doi.org/10.4251/wjgo.v12.i8.808>
- Ciardello, F., Ciardiello, D., Martini, G., Napolitano, S., Tabernero, J., & Cervantes, A. (2022). Clinical management of metastatic colorectal cancer in the era of precision medicine. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, *72*(4), 372–401. <https://doi.org/10.3322/CAAC.21728>
- Cruz-Pierard, S. M., Nestares, T., & Amaro-Gahete, F. J. (2022). Vitamin D and Calcium as Key Potential Factors Related to Colorectal Cancer Prevention and Treatment: A Systematic Review. *Nutrients 2022, Vol. 14, Page 4934, 14*(22), 4934. <https://doi.org/10.3390/NU14224934>
- Farham, B. (2023). [Calcium, Vitamin D, and Colorectal Cancer]. *The Korean Journal of Gastroenterology = Taehan Sohwagi Hakhoe Chi*, *82*(2), 297. <https://doi.org/10.4166/KJG.2023.091>
- Gupta, N., Kupfer, S. S., & Davis, A. M. (2019). Colorectal Cancer Screening Characteristics of the Guideline Source Evidence Base HHS Public Access. *JAMA*, *321*, 2022–2023. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.4842>
- Kemp Bohan, P. M., Mankaney, G., Vreeland, T. J., Chick, R. C., Hale, D. F., Cindass, J. L., Hickerson, A. T., Ensley, D. C., Sohn, V., Clifton, G. T., Peoples, G. E., & Burke, C. A. (2021). Chemoprevention in familial adenomatous polyposis: past, present and future. *Familial Cancer*, *20*(1), 23. <https://doi.org/10.1007/S10689-020-00189-Y>
- Kidambi, T. D., Kohli, D. R., Samadder, N. J., & Singh, A. (2019). Hereditary Polyposis Syndromes. *Curr Treat Options Gastro*, *17*, 650–665. <https://doi.org/10.1007/s11938-019-00251-4>
- Lee Goldman, & Andrew I. Schafer. (2023). *GOLDMAN-CECIL MEDICINE* (Prof. Dr. Serhat Ünal, Ed.; 26th ed.). GÜNEŞ TIP KİTAPEVİ.

- Li, Y., Jia, H., Yu, W., Xu, Y., Li, X., Li, Q., & Cai, S. (2016). Nomograms for predicting prognostic value of inflammatory biomarkers in colorectal cancer patients after radical resection. *International Journal of Cancer*, *139*(1), 220–231. <https://doi.org/10.1002/IJC.30071>
- Maalmi, H., Ordóñez-Mena, J. M., Schöttker, B., & Brenner, H. (2014). Serum 25-hydroxyvitamin D levels and survival in colorectal and breast cancer patients: Systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *European Journal of Cancer*, *50*(8), 1510–1521. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2014.02.006>
- Manson, J. A. E., Bassuk, S. S., & Buring, J. E. (2020). Principal Results of the VITamin D and Omega-3 Trial (VITAL) and Updated Meta-analyses of Relevant Vitamin D Trials. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, *198*, 105522. <https://doi.org/10.1016/J.JSBMB.2019.105522>
- Nadeem, M. S., Kumar, V., Al-Abbasi, F. A., Kamal, M. A., & Anwar, F. (2020). Risk of colorectal cancer in inflammatory bowel diseases. *Seminars in Cancer Biology*, *64*, 51–60. <https://doi.org/10.1016/J.SEMCANCER.2019.05.001>
- Ng, K., Nimeiri, H. S., McCleary, N. J., Abrams, T. A., Yurgelun, M. B., Cleary, J. M., Rubinson, D. A., Schrag, D., Miksad, R., Bullock, A. J., Allen, J., Zuckerman, D., Chan, E., Chan, J. A., Wolpin, B. M., Constantine, M., Weckstein, D. J., Faggen, M. A., Thomas, C. A., ... Fuchs, C. S. (2019). Effect of High-Dose vs Standard-Dose Vitamin D3 Supplementation on Progression-Free Survival Among Patients With Advanced or Metastatic Colorectal Cancer: The SUNSHINE Randomized Clinical Trial. *JAMA*, *321*(14), 1370. <https://doi.org/10.1001/JAMA.2019.2402>
- Ogunwobi, O. O., Mahmood, F., & Akingboye, A. (2020). Biomarkers in Colorectal Cancer: Current Research and Future Prospects. *International Journal of Molecular Sciences*, *21*(15), 1–20. <https://doi.org/10.3390/IJMS21155311>
- Puccini, A., Berger, M. D., Naseem, M., Tokunaga, R., Battaglin, F., Cao, S., Hanna, D. L., McSkane, M., Soni, S., Zhang, W., & Lenz, H. J. (2017). Colorectal cancer: epigenetic alterations and their clinical implications. *Biochimica et Biophysica Acta - Reviews on Cancer*, *1868*(2), 439–448. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2017.09.003>
- Samadder, N. J., Jasperson, K., & Burt, R. W. (2015). Hereditary and Common Familial Colorectal Cancer: Evidence for Colorectal Screening. *Digestive Diseases and Sciences*, *60*(3), 734–747. <https://doi.org/10.1007/S10620-014-3465-Z/TABLES/3>
- Siegel, R. L., Miller, K. D., Fuchs, H. E., & Jemal, A. (2022). Cancer statistics, 2022. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, *72*(1), 7–33. <https://doi.org/10.3322/caac.21708>
- Song, M., Garrett, W. S., & Chan, A. T. (2015). Nutrients, foods, and colorectal cancer prevention. *Gastroenterology*, *148*(6), 1244–1260.e16. <https://doi.org/10.1053/J.GASTRO.2014.12.035>
- Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, *71*(3), 209–249. <https://doi.org/10.3322/CAAC.21660>
- Thanikachalam, K., & Khan, G. (2019). Colorectal Cancer and Nutrition. *Nutrients 2019, Vol. 11, Page 164, 11*(1), 164. <https://doi.org/10.3390/NU11010164>

- Urashima, M., Ohdaira, H., Akutsu, T., Okada, S., Yoshida, M., Kitajima, M., & Suzuki, Y. (2019). Effect of Vitamin D Supplementation on Relapse-Free Survival Among Patients With Digestive Tract Cancers: The AMATERASU Randomized Clinical Trial. *JAMA*, *321*(14), 1361–1369. <https://doi.org/10.1001/JAMA.2019.2210>
- Vaughan-Shaw, P. G., Buijs, L. F., Blackmur, J. P., Theodoratou, E., Zgaga, L., Din, F. V. N., Farrington, S. M., & Dunlop, M. G. (2020). The effect of vitamin D supplementation on survival in patients with colorectal cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *British Journal of Cancer*, *123*(11), 1705–1712. <https://doi.org/10.1038/S41416-020-01060-8>
- Wang, L. Q., Yu, P., Li, B., Guo, Y. H., Liang, Z. R., Zheng, L. L., Yang, J. H., Xu, H., Liu, S., Zheng, L. S., Zhou, H., & Qu, L. H. (2018). mir-372 and miR-373 enhance the stemness of colorectal cancer cells by repressing differentiation signaling pathways. *Molecular Oncology*, *12*(11), 1949. <https://doi.org/10.1002/1878-0261.12376>
- Zgaga, L., Theodoratou, E., Farrington, S. M., Din, F. V. N., Ooi, L. Y., Glodzik, D., Johnston, S., Tenesa, A., Campbell, H., & Dunlop, M. G. (2014). Plasma vitamin D concentration influences survival outcome after a diagnosis of colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, *32*(23), 2430–2439. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.54.5947>
- Zhou, E., & Rifkin, S. (2021). Colorectal Cancer and Diet: Risk Versus Prevention, Is Diet an Intervention? *Gastroenterology Clinics of North America*, *50*(1), 101–111. <https://doi.org/10.1016/J.GTC.2020.10.012>
- Zhou, J., Ge, X., Fan, X., Wang, J., Miao, L., & Hang, D. (2021). Associations of vitamin D status with colorectal cancer risk and survival. *International Journal of Cancer*, *149*(3), 606–614. <https://doi.org/10.1002/IJC.33580>