



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIBBİ ONKOLOJİ BİLİM DALI

OPERE OLMUŞ KOLON KANSERİ HASTALARINDA TÜMÖRLÜ DOKUDA
ADİPONEKTİN EKSPRESYONUNUN PROGNOSTİK DEĞERİ

Uzm. Dr. Mustafa CANHOROZ

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Bursa-2011



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIBBİ ONKOLOJİ BİLİM DALI

OPERE OLMUŞ KOLON KANSERİ HASTALARINDA TÜMÖRLÜ DOKUDA
ADİPONEKTİN EKSPRESYONUNUN PROGNOSTİK DEĞERİ

Uzm. Dr. Mustafa CANHOROZ

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Osman MANAVOĞLU

Bursa-2011

İÇİNDEKİLER

Özet.....	ii
İngilizce Özet.....	iii
Giriş.....	1
Obezite ve Kolon Kanseri.....	1
Adiponektin.....	2
Kolon Kanseri.....	4
Kolon Kanseri Evreleme.....	9
Kolon Kanseri Adjuvan Tedavi.....	11
Gereç ve Yöntem.....	13
Bulgular.....	15
Tartışma ve Sonuç.....	21
Kaynaklar.....	29
Teşekkür.....	39
Özgeçmiş.....	40

ÖZET

Adiponektinin obezite ile ilişkili malignitelerin oluşumu ve progresyonunda anahtar rol oynayabileceğini düşündüren yayınlar vardır. Etiyolojik bir faktör olarak değerlendirilen adiponektinin opere kolon tümörlü hastalarda prognostik değeri araştırıldı.

Merkezimizde 1997–2007 yılları arasında kolon kanseri nedeni ile opere edilmiş evre II ve III 53 hastanın parafin bloklarında İmmünohistokimyasal olarak adiponektin ekspresyonu ve prognoz üzerine olan etkileri değerlendirildi.

Olguların 32'si (%60.4) erkek, 21'i (%39.6) kadın olup ortalama yaşı 58.3 ± 10.1 (35- 78). Olguların ortalama takip süresi 41 ay (10 - 96 ay) idi. TNM sınıflamasına göre olguların 28'inin (%52.8) evre II ve 25'inin (%47.2) evre III olduğu belirlendi. İmmünohistokimyasal inceleme sonucunda 21 (%39.6) vakada tümör dokusunda adiponektin ile boyanma izlendi. Boyanmalar sitoplazmik olarak görüldü. Adiponektin ekspresyonunun olduğu 21 vakadan 9'unda (%42.9) nüks gelişirken, ekspresyonu olmayan 32 vakadan 11'inde (%34.4) nüks gözlemlendi. Ortalama HSK adiponektin ekspresyonu varlığında 60.3 ± 9.03 ay iken yokluğunda 68.7 ± 6.67 ay olarak hesaplandı (p:0.414).

Epidemiyolojik çalışmalarda düşük adiponektin seviyelerinin meme, endometriyum, prostat ve kolorektal kanserlerde artmış risk ile ilişkisi gösterilmiştir. Adiponektin etkilerini hem kanser hücrelerini direkt etkileyerek hem de tüm vücutta insülin duyarlılığını etkileyerek dolaylı olarak gösterir. Tümör dokusunda adiponektin ekspresyonunun HSK üzerinde olumsuz etkisi gösterilse de ek çalışmalar ile desteklenmesi gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: adiponektin, kolon kanseri, obezite ilişkili maligniteler.

SUMMARY

Prognostic Effect of Tumor Tissue Adiponectin Expression on Resected Colon Cancer Patients

Some of the trials suggesting that adiponectin may play a key role in the genesis and progression of the obesity-related malignancies. The prognostic value of adiponectin, that assessing as an etiological factor, was evaluated on operated colon cancer patients.

53 paraffin blocks of patients who have been operated for stage II/III colon cancer, were investigated with immunohistochemistry for adiponectin expression and the effects on prognosis.

32 patients (60.4%) males and 21 (39.6%) were female, mean age 58.3 ± 10.1 (35 - 78). The median follow-up period was 41 months (10-96 months). According to TNM classification 28 (%52.8) cases were stage II, 25 (47.2%) cases were stage III. In immunohistochemical examination, 21 (39.6 %) patients were observed staining with adiponectin. The staining was seen as cytoplasmic. 9 of the 21(42.9%) patients with adiponectin expression had recurrence, 11 of the 32 (34.4%) with no adiponectin expression had recurrence. The mean DFS was 60.3 ± 9.03 months for patients who had adiponectin expression, and 68.7 ± 6.67 months for patients who had no adiponectin expression ($p=0.414$).

In epidemiological studies showed that the association with low serum adiponectin levels and increased the risk in breast, endometrial, prostate and colorectal cancers. Adiponectin may act directly on cancer cells or indirectly by regulating whole-body insulin sensitivity. Tumor tissue adiponectin expression may indicate adverse outcomes on DFS, but this data should be supported with additional studies.

Key words: adiponectin, colon cancer, obesity-related malignancies.

GİRİŞ

Yakın zamana kadar sadece depo organı olarak değerlendirilen adipoz doku, günümüzde vücudun en büyük endokrin organı olarak tanımlanmaktadır (1). Adipoz doku tarafından salgılanan bir hormon olan adiponektinin; insülin duyarlaştırıcı, anti-atherojenik ve anti-diyabetojenik özelliğinin olduğu gösterilmiştir (2-4).

Adiponektinin, obezite ile ilişkili malignitelerin oluşumunda ve progresyonunda anahtar rol oynayabileceğini ortaya koyan yayınlar vardır (5, 6). Epidemiyolojik çalışmalarda düşük adiponektin seviyelerinin kadınlarda meme (7-9) ve endometriyum (10, 11); erkeklerde prostat (12-14) ve kolorektal (15, 16) kanserlerde (KRK) artmış risk ile ilişkisi gösterilmiştir.

Adiponektinin, insülin rezistansı, hiperinsülinemi, neovaskülarizasyon ve inflamasyon üzerindeki etkileri ile ya da tümör hücrelerindeki pro-apoptotik ve/veya anti-proliferatif etkisi ile kanser oluşumu ve progresyonunda rol aldığı düşünülmektedir (6, 17, 18).

Williams ve ark. (19) KRK hücrelerinde adiponektin reseptörlerinin ekspresyonunun artmış olduğunu göstermiştir. Barresi ve ark. (20) ise, KRK' de adiponektin ekspresyonunun histolojik grade ve tümör mikro damar yoğunluğu ile ilişkili olduğunu belirtmiştir.

Obezite ve Kolon Kanseri

Günümüzde obezite, başta gelişmiş ülkeler olmak üzere dünya genelinde önemli bir sağlık problemidir. Avrupalıların % 35-50 oranlarında aşırı kilolu veya obez olduğu tahmin edilmektedir (21). Obezite aşırı miktarda enerji alımına maruz kalmaya bağlı adipositlerin sayısının ve boyutlarının artması ile oluşur (22). Obezite vücut kitle indeksinin (VKİ) $\geq 30 \text{ kg.m}^{-2}$ olması olarak tanımlanır. Koroner arter hastalığı, hipertansiyon ve tip 2 diyabet mellitus gibi hayati tehdit edici hastalıkların insidansında artış ile birliktedir. Ayrıca yakın zamanda çeşitli kanserlerde özellikle de risk faktörü olarak

tanımlanmıştır (23). Renehan ve ark. (24) toplam 282,137 olguyu değerlendirdikleri meta analizlerinde, VKİ ile kanser riski arasındaki doğrudan ilişkiyi göstermişlerdir. Obezitenin özellikle kolon, meme, endometriyum, özafagus, böbrek, pankreas kanseri, lösemi, multiple myelom ve non-Hodgkin lenfoma riskini arttırdığı gösterilmiştir (24, 25).

KRK ile VKİ arasındaki ilişkiyi irdeleyen bir diğer meta analizde, VKİ'deki her 2 puanlık artışta, KRK riskinin %7 arttığı; bel çevresindeki her 2 cm artışta riskin %4 arttığı tespit edilmiştir (26). Genel olarak obezite kolon kanseri riskini 1.5-2 kat arttırmaktadır ve Amerika Birleşik Devletleri ile Avrupa Birliği'nde obezite ilişkili kolon kanseri total insidansın %14-35'ini oluşturmaktadır (27). Tersine, vücut ağırlığı azaldıkça obezite ilişkili kolon kanseri gelişim riskinin azalacağı düşünülmektedir (28).

Kanser oluşumunda gen mutasyonlarının kümülasyonu veya mikro çevre etkenlerine bağlı sinyal iletim yollarında değişim gözlenir (29). Kolon kanseri gelişiminde PI3K/Akt yolağı önemlidir ve bu yolağın inhibisyonu kolon kanseri tedavisinde umut veren bir yaklaşımdır (30,31). PI3K/Akt yolağının aktivasyonu bir protein tirozin kinaz olan Src aktivasyonu ile açıklanmaktadır (32). Kolon kanseri hastalarının ancak %12'sinde Src aktivasyonu ile ilişkili genetik mutasyon bulunmaktadır (32). PI3K/Akt yolağının aktivasyonunu diğer hastalarda insülin, İnsülin-benzeri büyüme faktörü I (IGF-I), leptin, TNF- α ve IL-6 gibi obezite ilişkili faktörler etkili olabilir (33).

Adiponektin

Adiponektin 30 kDa ağırlığında kompleman C1q-ilişkili bir protein olup, insülin duyarlılığında ve inflamasyonda önemli bir rolünün olduğu bilinmektedir (34-38). Adiponektin birçok fizyolojik süreci düzenler; glikoz ve yağ asidi (39) metabolizması gibi ve plazma konsantrasyonlarının düşmesi insülin direnci, tip 2 diyabet (40) ve ateroskleroz (41) ile ilişkilidir. Büyük oranda beyaz yağ dokusundaki yağ hücrelerinden salgılanan adiponektinin diğer sinonimleri şunlardır: gelatin binding protein-28 (GBP28) (42), AdipoQ

(43), ACP30 (Acrp30) (44) ve adipose most abundant gene transcript-1 (apM1) (34).

Adiponektin geni insan kromozomunda 3q27 lokasyonunda bulunur (45). Bu bölge metabolik sendrom ve tip 2 diyabet gelişiminden sorumludur (46). İnsan plazmasında dolaşan adiponektin (fAd veya Acrp30) 18 monomerik parçadan oluşan 244 aminoasitlik homopolimer bir proteindir. N-terminal ucu kollajen VIII, X ve kompleman C1q ile homoloji gösterir; C terminal bölgesi de TNF- α ile trimerik topoloji gösterir (47). Acrp30 dolaşımda yoğun plazma konsantrasyonlarında bulunur; sağlıklı bir insan plazmasında \approx 10 μ g/mL ve total plazma proteinlerinin \approx % 0.01'ini oluşturur.

Adiponektinin iki reseptör izoformu (AdipoR1 ve AdipoR2) klonlanmıştır (48). AdipoR1 iskelet kasında yoğun olmak üzere endotel hücrelerinde ve diğer dokularda bulunurken, AdipoR2 başlıca karaciğer dokusunda bulunur (49). Adiponektin reseptörleri birçok kanser hücre serilerinde de eksprese olurlar: prostat (50, 51), hepatasellüler (50), meme (52, 53), endometriyum (54) ve kolon (19). Kanser hücre serilerinde adiponektin reseptör ekspresyonunun klinik önemi tam anlaşılmasa da, ilk verilerde reseptörlerin adiponektin ile aktivasyonu sonucu in vitro meme kanseri hücre serilerinde proliferasyon sınırlandırdığı gözlemlendi (18).

AdipoR1/R2 ekspresyonu hem patolojik hem de fizyolojik (açlık ve tokluk) olarak insülin plazma seviyeleri ile ilişkilidir. İnsülin, fosfoinozitol 3 kinaz (PI3K) aktivasyonu ve Foxo1 inaktivasyonu yaparak adiponektin reseptör ekspresyonunu azaltır (55). Leptin yoksun farelerde adiponektin reseptörlerinin düşük ekspresyonu da, leptinin reseptör regülasyonunda rol aldığını gösterir (56, 57). Yaşlanma ve uzun süreli yüksek yağlı beslenme de adiponektin konsantrasyonunu düşürürken, reseptör ekspresyonunu artırır (58). Bunlara ek olarak adipoz dokuda peroksizom proliferatör aktive reseptör- α (PPAR- α) ve peroksizom proliferatör aktive reseptör- γ (PPAR- γ) adiponektin reseptörlerinin ekspresyonunu artırır (59, 60).

Adiponektin geninin promoter bölgesindeki belli polimorfizmlerin serum adiponektin konsantrasyonlarını düşürdüğü bilinmektedir ama bu değişikliklerin klinik anlamı halen çalışma konusudur (61). Diyetsetel etkenlerde

adiponektinin plazma konsantrasyonlarını etkiler (62). Glisemik yük ile adiponektin konsantrasyonları doz bağımlı olacak şekilde ters orantılıdır (63). Diyabetiklerde yüksek lif ve magnezyum alımı adiponektin konsantrasyonlarını artırır (63). Ayrıca belli bir besin olmasa da Akdeniz tarzı beslenmeyle de adiponektin konsantrasyonlarının ilişkili olduğu gösterilmiştir (64).

Kadınlar, erkeklere göre yağ kitlesi ve dağılımından bağımsız olarak, muhtemelen östrojen ve androjenlerin farkından dolayı daha yüksek adiponektin konsantrasyonlarına sahiptir (65). İnsanlarda ve farelerde, testosteron verilmesinin serum adiponektin seviyesini baskıladığı görülmüştür (66, 67).

Obezite, tip 2 diyabet ve konjenital lipodistrofik sendromlarda dolaşımdaki adiponektin konsantrasyonları azalır (68, 69, 70). Santral ve genel obezite, bağımsız olarak yaş, menopoz durumu ve estrodiol konsantrasyonları ile tersine ilişki gösterir (71, 72). Kronik kalori kısıtlamasına bağlı kilo kaybında adiponektin konsantrasyonları artar (73, 74). Plazma adiponektin konsantrasyonu yağlanmadan çok insülin duyarlılığı ve açlık insülinemisi ile bağlantılıdır (75).

Adiponektin insülin rezistansı dışında, C-reaktif protein (CRP) ve fibrinojen gibi birçok inflamasyon belirteci ile etkileşir; ayrıca HDL kolesterol ile pozitif ve apolipoprotein B-100 ile negatif korelasyon gösterir (76).

Kolon Kanseri

KRK tüm dünyada 3. en sık karşılaşılan kanserdir. Her yıl ortalama 1 milyon yeni olgu ve 500 bin ölüm bildirilmektedir (77). KRK hem kadın hem erkeklerde eşit sıklıkta izlenmektedir. Türkiye'de Kanser İzleme ve Denetleme Merkezi (KIDEM)'in 1996 verilerine göre kadın ve erkeklerde KRK için durum aynıdır (78). Kanser gelişme riski genellikle 4. dekattan itibaren artmaktadır ve %90'ı 50 yaşından sonra görülmektedir. Ortalama izlenme yaşı ise 60-65'tir (79). KRK insidansı özellikle kuzey Amerika, Avustralya, kuzey ve batı Avrupa'da yüksek, gelişmekte olan ülkelerde ise düşüktür.

İnsidanstaki bu coğrafik farklılıklar, diyet ve çevresel faktörlerdeki farklılıklarla açıklanmaktadır (80). KRK'lerin doğal seyri son 30 yıl içinde önemli değişiklikler göstermiştir. Eskisine göre kolon kansinomlarının lokalizasyonu sağa kaymıştır (81). Bu durum sigmoidoskopi ve polipektominin daha çok uygulanmasıyla rektum ve sigmoid kolon kanserlerinde azalma olmasıyla açıklanmaktadır. Doğal seyir ile ilgili bir başka değişiklik, 5 yıllık beklenen yaşam sürelerinin özellikle TNM sınıflamasına göre evre I, II ve III için uzamış olmasıdır (79). Bunun nedenleri; daha iyi preoperatif evreleme, operasyonda daha geniş rezeksiyonların uygulanması, modern anestetik teknikler ve destek bakımı, rezeke edilen spesimenin daha iyi patolojik değerlendirmesidir.

KRK gelişiminde hem çevresel hem de genetik faktörler rol oynamaktadır. Genetik yatkınlık, kanser gelişme riskini belirgin olarak artırmakla birlikte KRK'lerin çoğu ailesel değil sporadiktir. Familiyal adenomatöz polipozis (FAP) ve herediter non polipozis kolorektal kanser (HNPCC) tüm KRK'lerin ortalama %5'ini oluşturur. FAP otozomal dominant olarak kalıtılan, tüm kolonda çok sayıda (yüzlerce-binlerce) adenomatöz polip gelişimiyle karakterli bir hastalıktır. Ortalama polip görülme yaşı 16, ortalama kanser yaşı ise 39'dur. FAP gelişiminde, tümör supressor APC genindeki germ-line mutasyonlar rol oynamaktadır. HNPCC, Lynch sendromu olarak da bilinir ve sporadik kanserlerden farklı olarak kanser daha erken yaşta ortaya çıkar, özellikle sağ kolona yerleşir (%60–70) ve müsinöz ve kotu differansiye kanser ile senkron ve metakron kanser gelişim riski yüksektir. Yaşam boyu KRK gelişme riski %80'dir ve bu risk 20 yaşından itibaren artar. HNPCC gelişiminde DNA mismatch repair genlerin germ-line mutasyonları rol oynamaktadır. Klinik tanısında Amsterdam kriterlerinden yararlanılmaktadır (82). Gardner sendromu da otozomal dominant kalıtılır. Hem ince barsak hem de kolonda adenomatöz polipler izlenir. Ayrıca desmoid tümörler, sebace kistler, lipom, fibrom ve osteomlar bulunabilir (83). Turcot sendromu kolonda polipozis ile birlikte santral sinir sistemi tümörleriyle birlikte (84). Ülseratif kolit (UK)'li hastalarda özellikle tüm kolon tutulumu varsa ve hastalık uzun süreli ise KRK gelişme riski artmaktadır (85). Önceden KRK gelişen

bireyler, genel popülasyona göre 3 kat yine kanser gelişimi açısından risk altındadırlar (86). Adenomlu hastalar da benzer risk altındadırlar. Özellikle adenomatöz polipin çapı, içerdiği villöz komponent oranı ve atipi şiddeti arttıkça, o polipte kanser gelişme riski artmaktadır (87). Adenomatöz poliplerin çıkarılması, beklenmeyen kolon kanser riskini azaltmıştır (88-91). Sporadik KRK gelişiminde en önemli risk faktörü yaştır ve bu risk 4-5. dekatta belirgin olarak artmaya başlamaktadır (79). Sigara içimi hem insidans hem de mortalite artışı ile ilişkili bulunmuştur (92, 93). Alkol kullanımı ile KRK insidansının arttığına dair çok sayıda çalışma bulunmaktadır (94). Son yıllarda diabetes mellitusun (DM) KRK insidansını artırdığına dair veriler giderek çoğalmaktadır. DM ile KRK gelişimi arasındaki ilişkiyi açıklamaya yönelik hipotezlerden en önemlisi hiperinsülinemidir. Çünkü insülin kolon mukoza hücreleri için önemli bir büyüme faktörüdür (95). Kolesistektomi sonrası sağ kolon tümörlerinin arttığına dair çelişen yayınlar bulunmaktadır (96, 97). Pelvik bölgeye uygulanan radyoterapinin ve yaygın mesane cerrahisinde uygulanan ureterokolik anastomozun da KRK gelişimini artırabileceğine dair veriler bulunmaktadır ancak bunlar henüz yetersizdir (98,99). Akromegalide adenoma ve gastrointestinal sistem kanserlerinin sıklığı artmaktadır (100). Diyetle ilgili risk faktörleri arasında yağ ve kolesterolden zengin beslenme sayılabilir. Sedarer yaşam (101) ve obezite, diyet yağı ile bağlantılı olarak KRK riskini arttırmaktadır (102, 103). Diyetteki yağ karsinojendir. Kolon karsinogenezini başlatabilecek yağ asitleri ve nötral steroidlerin endojen üretimi, bakteriyel yıkımı ve ekskresyonunu artırır.

Yukarıda bahsedilen risk faktörlerine karşılık bazı koruyucu faktörler de tanımlanmıştır. Posanın ve meyve ve sebzeden zengin bir diyetin KRK'e karşı koruyucu olduğu bilinmektedir. Meyve ve sebzelerin hangi faktörler nedeniyle koruyucu olduğu tam olarak ortaya konamamıştır. İçerdikleri lif, antioksidan vitaminler, folik asit, selenyum gibi bazı mineraller ya da fitokimyasallar (flavonlar gibi) buna neden olabilir. Posa ise fekal transit zamanını kısaltarak fekal karsinojenlerle kolonun temasını azaltır, dışkı kütlelerini artırarak karsinojenleri dilue eder (104). Buna karşılık, posadan zengin beslenmenin adenoma veya KRK gelişimini azaltmadığına dair

bildirimler de mevcuttur (105, 106). Kırmızı et, hayvansal yağ ve/veya kolesterolden fakir bir diyetin de KRK'den koruyucu olduğunu düşündüren çalışmalar mevcuttur (107). KRK' de kalsiyumun da koruyucu rolü olduğu düşünülmektedir. KRK riskini azalttığı düşünülen diyetle ilişkili diğer faktörler; folik asit, selenyum, vitamin C, D, E, indoller ve beta karotendir. Düzenli fiziksel aktivitenin KRK gelişimini azalttığına dair bildirimler olmakla birlikte bunun mekanizması tam olarak anlaşılmış değildir (108). Aspirin ve diğer nonsteroid antienflamatuar ilaçların KRK'den koruyucu olduğuna dair giderek artan bir bilgi birikimi mevcuttur. Uzun süreli aspirin kullanımı KRK insidans ve mortalitesini azaltmaktadır. Özellikle FAP'li hastalarda sulindac kullanımı yararlı bulunmuştur (109). Yağdan fakir, posadan zengin diyet, düzenli egzersiz ve ideal vücut kilosunu koruma da aspirine eşdeğer ölçüde kanser insidansını azaltıyor gibi görünmektedir. Postmenapozal hormon kullanımının ve HMG-CoA redüktaz inhibitörlerinin KRK riskini azalttığına dair veriler mevcuttur (110, 111).

Kolon kanserinin tümör supresör genlerin mutasyonel inaktivasyonu ile onkogenlerin mutasyonel aktivasyonu sonucu geliştiği düşünülmektedir.

Karsinogeneizde, onkogenlerin mutasyonel değişikliklerle aktive olması gerekir. Bunlar ya tek nokta mutasyonu şeklinde veya aşırı ekspresyon şeklinde olur. Yalnız bir allelin değişikliği malign değişiklikleri başlatmak için yeterli olabilir. Bu etki transdominans olarak adlandırılır (112). Kolon tümörlerinde en sık izlenen onkogenler; c-myc ve c-K-ras'tır. Daha nadir olarak etkilenenler c-src, c-myb ve c-erb-b2'dir (113). c-K-ras onkogeni hücre membranından mitojenik mesajların iletiminde rol oynayan bir proteinin sentezinden sorumludur. Bu onkogendeki nokta mutasyonlar KRK'lerin %39-71, adenomatöz poliplerin %42'sinde izlenir (114-116). Cmyc onkogeni kolorektal tümörlerde aşırı ekspresyonla aktive olur. Bu onkogenin DNA sentezi için gerekli olabilecek nükleer fosfoproteini kodlayacağına inanılır. Adenom ve KRK'li hastalarda olguların %60-70'inde RNA'da c-myc düzeyleri artmıştır.

Tümör supresör genlerin inaktivasyonu; onkogenlere göre bu genler resesif aktivite paterni gösterirler. Nokta mutasyon, delesyon, ya da her

ikisinde de her 2 allelin inaktivasyonu gereklidir (112). FAP sendromu APC tümör supresör geninde nokta mutasyon sonucu gelişir. APC geni germline kalıtılır ve 5. kromozoma lokalizedir (5q21) (117). DCC (deleted in colorectal cancer) geni, kromozom 18'de yerleşen bir tümör supresör geni olup, KRK'lerin %73, adenomların ise %11'inde aktivedir (115). Kromozom 18q kaybı hücreler arasındaki ilişkinin bozulmasına ve böylece tümör büyüme ve invazyonuna katkıda bulunur (118).

Histopatolojik olarak primer KRK'lerin %90-95'ini adenokarsinomlar oluşturur ayrıca lenfoma, karsinoid ve sarkomlar da kolonda bulunabilmektedir. Az differansiye veya andifferansiye olanların prognozu kotudur.

KRK'de en sık karşılaşılan klinik bulgular sırasıyla; karın ağrısı, barsak alışkanlıklarında değişiklik, hematokezya, güçsüzlük, anemi ve kilo kaybıdır. Bu klinik bulgular kanserin yerleşim yerine göre değişiklik gösterir. Erken dönemde hasta asemptomatik olabileceği gibi yalnız karında müphem bir ağrı ve şişkinlik olabilir. Rektal yerleşimli tümörlerde barsak alışkanlığında değişiklikle birlikte rektal dolgunluk, aciliyet, kanama ve tenesmus izlenir. Sol kolon yerleşimli tümörlerde dışkılama alışkanlığında değişiklik, karın ağrısı, dışkı çapında azalma veya obstrüksiyon semptomları (bulantı ve kusma) gibi izlenebilir. Sağ kolon yerleşimli tümörlerde ise yine karın ağrısı ile fizik muayenede sağ alt kadranda ele gelen kitle izlenebilir. Kronik kan kaybına bağlı anemi, halsizlik, kilo kaybı ve abdominal kitle eşlik eden bulgular olabilir. Pelvik ağrı hastalığın ileri bir evrede olduğunu ve tümörün pelvik sinirlere yayıldığını gösterir (111). KRK'de çok sayıda tümör göstergesi tanımlanmakla birlikte bunların tanısal değeri düşüktür ve tarama testi olarak kullanılmaları önerilmemektedir. Karsino embriyogenik antijen (CEA)'nin serum düzeyinin prognostik önemi vardır. Operasyon öncesi CEA düzeyi > 5 ng/ml ise kötü prognoz göstergesidir. Eğer operasyon sonrası CEA düzeyi normale dönmemişse persistan hastalık göstergesi olabilir ve ileri inceleme gerekir. Tanıda kolonoskopi en iyi yöntemdir. Kolonoskopi ile kanser ya da öncül lezyonları direkt olarak gözle görülerek saptanabilir, lokalizasyonu tam olarak belirlenebilir, biyopsi alınabilir ya da uygunsa endoskopik olarak

lezyon tamamen çıkarılabilir (119). Kolonoskopi dışında baryumlu çift kontrast kolon grafisi, fleksibl sigmoidoskopi, BT ve MR da tanıda kullanılan yöntemlerdir.

Kolon Kanseri Evreleme

Evrelendirme patolojik inceleme ile AJCC/UICC'nin TNM evrelemesine (Tablo-1) göre yapılmaktadır. Eski Duke's evrelemesi günümüzde terk edilmiştir (120).

Tablo-1: TNM'ye göre kolon kanseri evrelemesi.

Primer tümör (T)					
TX	Primer tümör değerlendirilememiş				
T0	Primer tümör saptanamamış				
Tis	İn situ karsinom (intraepitelyal veya intramukozal)				
T1	Tümör submukozayı invaze eder				
T2	Tümör muskularis propria'yı invaze eder				
T3	Subseroza veya perikolik veya perirektal dokulara invazyon				
T4a	Tümör visceral periton yüzeyini invaze eder				
T4b	Direkt olarak diğer organları veya yapıları invaze eder				
Regional lenf nodu (N)					
NX	Regional lenf nodları değerlendirilememiş				
N0	Regional lenf nodu metastazı yok				
N1	1-3 regional lenf nodu metastazı var				
N1a	1 regional lenf nodu metastazı var				
N1b	2-3 regional lenf nodu metastazı var				
N1c	Regional lenf nodu metastazı olmadan subseroza, mezenter veya peritonsuz perikolik veya perirektal tümör adacıkları				
N2	≥4 regional lenf nodu metastazı var				
N2a	4-6 regional lenf nodu metastazı var				
N2b	≥7 regional lenf nodu metastazı var				
Uzak metastaz (M)					
M0	Uzak metastaz yok				
M1	Uzak metastaz				
M1a	Bir organ veya bölgeye sınırlı metastaz (örn., karaciğer, akciğer, over, regional olmayan lenf nodu)				
M1b	Birden fazla organ/bölge veya periton metastazı				
Evreleme					
Evre	T	N	M	Dukes	MAC
0	Tis	N0	M0	-	-
I	T1	N0	M0	A	A
	T2	N0	M0	A	B1
IIA	T3	N0	M0	B	B2
IIB	T4a	N0	M0	B	B2
IIC	T4b	N0	M0	B	B3
IIIA	T1-2	N1/N1c	M0	C	C1
	T1	N2a	M0	C	C1
IIIB	T3-T4a	N1/N1c	M0	C	C2
	T2-T3	N2a	M0	C	C1/C2
	T1-T2	N2b	M0	C	C1
IIIC	T4a	N2a	M0	C	C2
	T3-T4a	N2b	M0	C	C2
	T4b	N1-N2	M0	C	C3
IVA	T1-4	N0-2	M1a	-	-
IVB	T1-4	N0-2	M1b	-	-

Kolon Kanseri Adjuvan Tedavi

Lokorejyonel kolon kanserinin küratif tedavisi cerrahidir. Cerrahi sonrası sağkalımlar tanı anındaki hastalığın yaygınlığı ile yakından ilgilidir. Amerika Birleşik Devletleri Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) verilerine göre tanı anındaki evrelerine göre 5 yıllık sağkalım verileri şoyledir(121-123):

- Evre I (T1-2 N0) - %93
- Evre IIA (T3N0) - %85
- Evre IIB (T4N0) - %72
- Evre IIIA (T1-2 N1) - %83
- Evre IIIB (T3-4 N1) - %64
- Evre IIIC (N2 hastalık) - %44

Küratif cerrahi sonrası hastalık nükslerinin cerrahi sırasında klinik olarak gizli olan mikro metastazlardan kaynaklanır. Adjuvan tedavilerin amacı bu mikro metastazları eradike ederek k r oranlarını arttırmaktır. Evre III (nod pozitif) hastalarda adjuvan kemoterapinin faydası ortaya konmuştur. Adjuvan kemoterapi nod pozitif hastalarda göreceli olarak hastalık nüksünü yaklaşık %30 oranında, mortaliteyi de %22-32 oranında azaltır. Evre II hastalarda adjuvan kemoterapinin faydası daha az belirgindir(124-126).

Randomize alışmalar ve meta-analizlerde 5-Fu bazlı kemoterapi rejimlerinin opere evre II kolon kanseri hastalarında 5 yıllık sağkalımları üzerinde mutlak faydasını %5 olarak gösterilmiştir. Daha küçük gruplarda klinik olarak anlamlı belirgin faydayı gösterebilecek klinik çalışmalara yeterli sayıda hasta alınamamıştır. Direkt kanıt yetersizliğine rağmen ASCO rehberlerinde yüksek riskli (T4, 13 den lenf nodu çıkarılan, lenfovasküler veya perinöral invazyonu olan, kötü diferansiye, taşlı yüzük hücreli ve müsinöz tümörler), medikal açıdan uygun evre II hastalara adjuvan kemoterapi uygulanabileceği önerilmektedir. Bu  neri indirekt olarak evre III hastalardaki deneyimlere ve MOSAIC çalışmasındaki alt grup analizlerine dayandırılmaktadır(127-130).

Planladığımız çalışmada kendi vakalarımızda da adiponektinin kolorektal kanserli vakalarda eksprese olup olmadığının araştırılması ve eğer

ekspresyonu saptanırsa; bu durumun klinik ve histopatolojik verilerle korelasyonunun ve prognostik bir data olarak kullanılabilirliği araştırıldı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalında, 1997–2007 yılları arasında kolon kanseri tanısı ile takip ve tedavi edilen hastaların dosyaları tarandı. Toplam 322 kolon kanserli olgudan, primer tümörü opere edilmiş, TNM evreleme sistemine göre II veya III. evre tümörü olan ve en az 3 yıl süre ile takip edilmiş 76 hasta belirlendi. Bu hastalardan primer tümöre ait kesitleri Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı arşivlerinde olup immünohistokimyasal değerlendirme için yeterli dokuya sahip olan 53 hasta çalışmaya alındı. (Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Etik Kurulu, 10/Mayıs/2011, Karar No: 2011-10/23)

Hasta dosyalarından yaş, cinsiyet, tanı tarihi, tümör yerleşim yeri, tümör invazyonu (T), nodal tutulumu (N), tümörün evresi, tümörün histolojik derecesi, perinöral-lenfovasküler-venovasküler invazyon varlığı, adjuvan tedavi durumu, ek risk faktörü varlığı ve hastalıksız sağ kalım (HSK), genel sağ kalım (GSK) ve takip süreleri gibi parametrelere ait bilgiler elde edildi. Genel sağ kalım süresi (GSK), tanı tarihinden ölüm tarihine kadar geçen süre; hastalıksız sağ kalım süresi (HSK) ise tanı tarihinden ilk nüksün saptandığı tarihe kadar geçen süre olarak belirlendi.

Dokularda adiponektin ekspresyonunun varlığı immünohistokimyasal boyama ile araştırıldı. Primer antikör olarak Novus Biologicals (100-65810) marka adiponektin antikoru 1/100 oranında dilüe edilerek kullanıldı. İmmünohistokimyasal boyama streptavidin–avidin–biotin yöntemiyle yapıldı. Dört mikron kalınlığında lizinli lamlara alınan kesitler bir gece boyunca 60°C etüvde deparafinize edildi. Üç kez 5 dakika ksilen, 3 kez 5 dakika %96'lık sitrat buffer (ph 6.0) içinde bekletildi. Mikrodalga fırında 750 watt eşdeğeri ısıda 5 dakika aralıklarla distile su eklenerek toplam 20 dakika kaynatıldı. Oda ısısında 20 dakika bekletildikten sonra PBS (phosphate buffer saline) içine alındı. PBS ile 2 kez yıkandı. Kesitler kurularak nemlendirilmiş 25°C oda ısısı ortamında %3'lük hidrojen peroksit tatbik edilerek 15 dakika

bekletildi. PBS ile bir kez yıkanarak protein blocking'de 10 dakika bekletildi. Kesitler primer antikor ile 1 saat inkübe edildi. Daha sonra iki kez 3 dakika PBS ile yıkandı. 15 dakika Biolynated Link (sekonder antikor)'den sonra PBS ile yıkanarak 10 dakika DAB kromojene alındı.

Distile su ile yıkanan kesitler ışık mikroskobunda değerlendirildi. Boyanma yaygınlığına ve şiddetine göre değerlendirildi. Tümör dokusunda belirgin tutulumu ve yaygınlığı \geq %5 olan preparatlar pozitif olarak değerlendirildi.

Gruplar arası homojenite karşılaştırmaları Fisher'in kesin ki-kare testi ile genel sağkalım ve hastalısız sağkalım analizleri ile sağkalım eğrilerinin elde edilmesi Kaplan-Meier yöntemi ile yapıldı. Sağkalım eğrilerinin karşılaştırılmaları Log-rank testi ile yapıldı. Log-rank testi ile p değeri 0,15'in altında olan prognostik faktörler ayrıca multivariyet analize alındı. Multivariyet analiz Cox-regresyon testi ile yapıldı. Güvenirlik aralığı %95, istatistiksel anlamlılık için p değeri $<0,05$ olarak kabul edildi. İstatistiksel analizler SPSS 13 paket programı kullanılarak yapılmıştır.

BULGULAR

Çalışmamızda 53 olguya ait dokular değerlendirildi. Olguların 32'si (%60.4) erkek, 21'i (%39.6) kadın olup ortalama yaşı 58.3 ± 10.1 (35- 78). Olguların ortalama takip süresi 41 ay (10 - 96 ay) idi.

Tümörün yerleşim yeri 32 (%60.4) olguda sol kolon, 19 (%35.8) olguda sağ kolon ve 2 (%3.8) olguda transvers kolondu. Tümörün patolojik T evresi olguların 49'unda (%92.5) T3, 4'ünde (%7.5) T4 olarak belirlenirken, T1 veya T2 olan olguya rastlanmadı. Lenf nodu tutulumu 25 (%47.2) olguda mevcuttu.

TNM'ye göre olguların 28'inin (%52.8) evre II ve 25'inin (%47.2) evre III olduğu belirlendi. Kırk iki (%77.4) olguda tümörün histolojik grade' ı 1 veya 2, 12 (%22.6) olguda grade 3 idi. Veriler Tablo-1'de özetlenmiştir.

Tablo-2: Vakaların patolojik özellikleri

		n	%
Evre	I	0	0
	II	28	52.8
	III	25	47.2
	IV	0	0
pT	3	49	92.5
	4	4	7.5
pN	0	28	52.8
	1-2	25	47.2
Grade	1-2	42	77.4
	3	12	22.6
Tümör yerleşimi	Sağ	19	35.8
	Transvers	2	3.8
	Sol	32	60.4

Hastaların diğer patolojik (tümör grade, perinöral invazyon, lenfovasküler invazyon, venözvasküler invazyon) ve klinik (obstrüksiyon, perforasyon ve adjuvan kemoterapi) özellikleri Tablo-2’de belirtilmiştir.

Tablo-3: Diğer patofizyolojik ve klinik özellikleri.

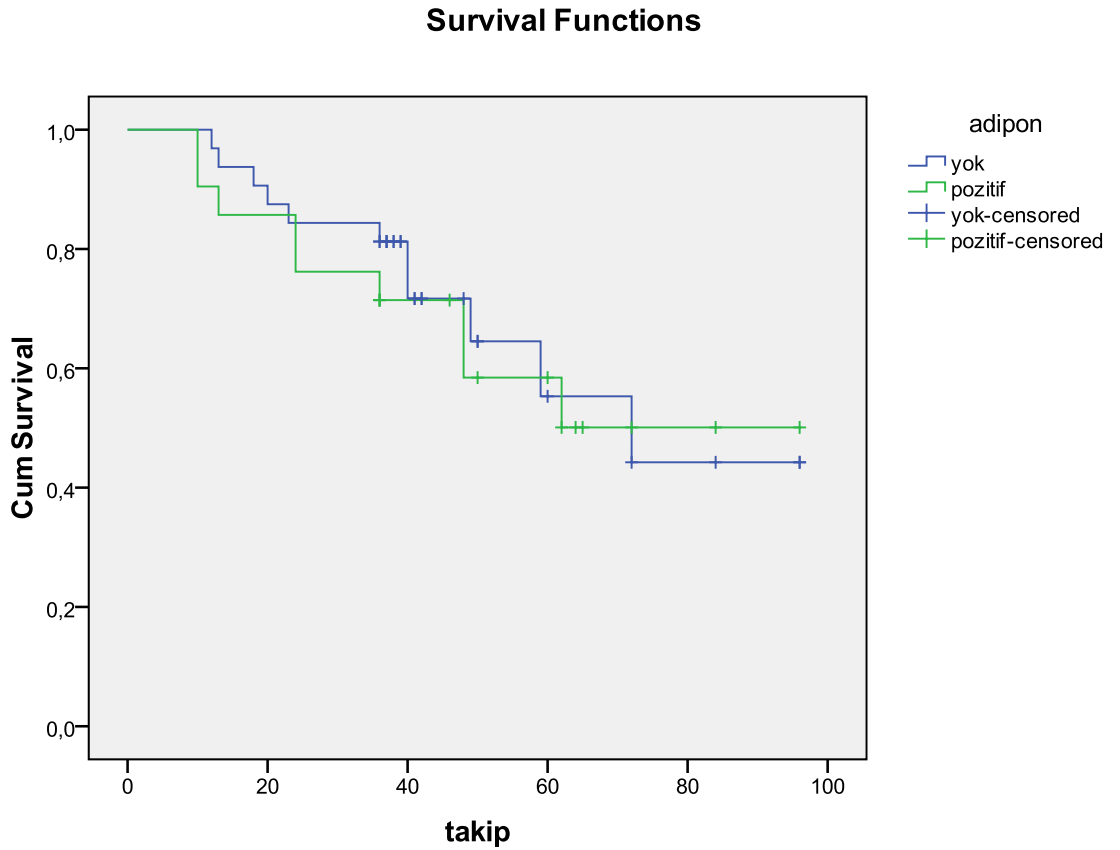
	Var		Yok	
	N	%	N	%
Perinöral invazyon	11	20.8	42	79.2
Lenfovasküler invazyon	17	32.1	36	67.9
Venözvasküler invazyon	13	24.5	40	75.5
Obstrüksiyon	9	16.9	44	83.1
Perforasyon	1	1.9	52	98.1
Adjuvan Kemoterapi	52	98.1	1	1.9

Vakaların takibi sırasında 20 (%37.7) vakada nüks saptandı. 6 vakanın ilk nüks yeri lokal (batın içi lenf nodu, periton) iken 14 vakada uzak organ metastazı şeklindeydi. HSK tüm grup için 65.4 ± 5.43 ay, GSK tüm grup için 66.2 ± 5.05 ay olarak hesaplandı.

İmmünohistokimyasal inceleme sonucunda 21 (%39.6) vakada tümör dokusunda adiponektin ile boyanma izlendi. Boyanmalar sitoplazmik olarak görüldü. Tümör dokusu dışındaki boyanmalar anlamlı kabul edilmedi.

Cox-Regresison analizi ile evre, grade, perinöral invazyon, venözvasküler invazyon, adiponektin ekspresyonu ve klinik risk varlığının GSK üzerine etkisine bakıldı. Model genel olarak anlamlılık gösterdi ($p:0.000$). Faktörlerin etkileri kendi başlarına değerlendirildiğinde evrenin etkisi en belirgin görülmekte ($p:0.002$) ve evrenin II’den III’e çıkması riski (OR: Odds Ratio) 8.57 kat arttırmaktadır. Etkili diğer faktörler ise: perinöral invazyon ($p:0.003$; OR:6.55); lenfovasküler invazyon ($p:0.015$; OR:5.31); klinik risk faktörünün bulunması ($p:0.010$; OR:4.69); grade ($p:0.044$; OR:2.85) olarak bulundu. Venözvasküler invazyon ($p:0.057$; OR:0.198) ile tümör dokusunda adiponektin ekspresyonunun ($p:0.589$; OR:0.589) GSK üzerine etkisi gösterilemedi.

Kaplan-Meier testi ile adiponektinin GSK üzerine etkisi yeniden incelendi. Adiponektin ekspresyonunun olduğu 21 vakadan 9'unda (%42.9) olay gelişirken, ekspresyonu olmayan 32 vakadan 11'inde (%34.4) olay gözlemlendi. Ortalama GSK adiponektin ekspresyonu varlığında 65 ay iken yokluğunda 67 ay olarak hesaplandı (p:0.786). GSK grafiklerine bakıldığında iki eğrinin çakıştığı izlendi.(Şekil-1)

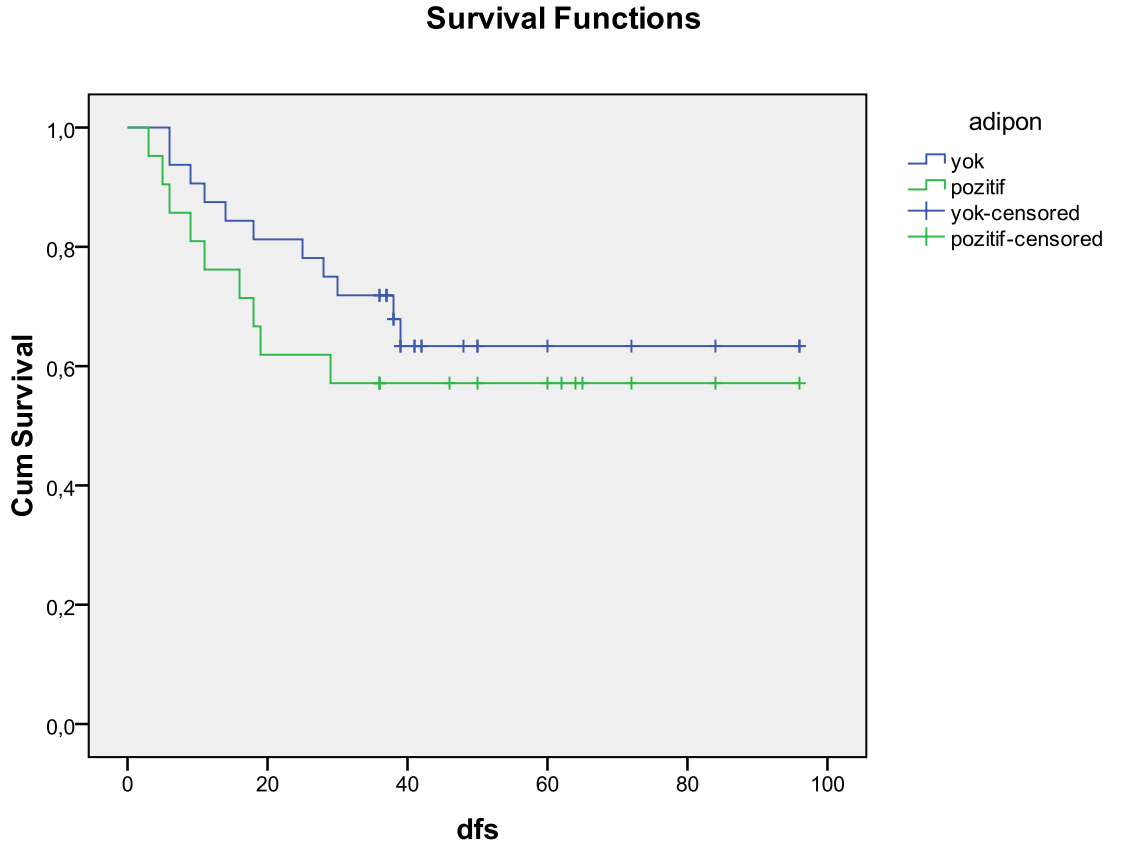


Şekil-1: Adiponektin ekspresyonunun GSK üzerine etkisi.

Cox-Regresison analizi ile evre, grade, perinöral invazyon, venözvasküler invazyon, adiponektin ekspresyonu ve klinik risk varlığının HSK üzerine etkisine bakıldı. Model genel olarak anlamlılık gösterdi (p:0.000). Faktörlerin etkileri kendi başlarına değerlendirildiğinde evrenin etkisi en belirgin görülmekte (p:0.003) ve evrenin II'den III'e çıkması riski (OR) 6.05 kat arttırmaktadır. Etkili diğer faktörler ise: lenfovasküler invazyon (p:0.011; OR:5.32); perinöral invazyon (p:0.012; OR:4.75); klinik risk

faktörünün bulunması (p:0.017; OR:3.89); grade (p:0.023; OR:3.28) olarak bulundu. Venözvasküler invazyon (p:0.083;OR: 0.248) ile tümör dokusunda adiponektin ekspresyonunun (p:0.838; OR:1.10) HSK üzerine etkisi gösterilemedi.

Kaplan-Meier testi ile adiponektinin HSK üzerine etkisi yeniden incelendi. Adiponektin ekspresyonunun olduğu 21 vakadan 9'unda (%42.9) nüks gelişirken, ekspresyonu olmayan 32 vakadan 11'inde (%34.4) nüks gözlemlendi. Ortalama HSK adiponektin ekspresyonu varlığında 60.3 ± 9.03 ay iken yokluğunda 68.7 ± 6.67 ay olarak hesaplandı (p:0.414). HSK grafiklerine bakıldığında iki eğrinin belirgin olarak ayrıldığı izlendi (Şekil-2).



Şekil-2: Adiponektin ekspresyonunun HSK üzerine etkisi.

Adiponektin ekspresyonunun patolojik ve klinik etkenlerle olan ilişkisi Ki-Kare testi ile incelendi bu ilişkiler Tablo-3'de belirtilmiştir. Evre, grade,

tümör yerleşimi, pT, pN ve cinsiyet ile adiponektin ekspresyonu arasında ilişki saptanmamıştır.

Tablo-4: Adiponektin ekspresyonunun patolojik ve klinik etkenlerle olan ilişkisi

		Adiponektin ekspresyonu		p (Ki-Kare)
		Negatif	pozitif	
		N	n	
Cinsiyet	erkek	19	13	0.854
	kadın	13	8	
Tümör yerleşimi	sağ	17	2	0.002*
	transvers	0	2	
	sol	15	17	
pT	3	30	19	0.659
	4	2	2	
pN	0	19	9	0.239
	1-2	13	12	
Evre	2	19	9	0.239
	3	13	12	
Grade	1-2	25	18	0.477
	3	7	3	

* Gruplar dengeli olmadığı için anlamlı kabul edilmedi. Ayrıntılı açıklama için metine bakın.

Tümör yerleşimi ile adiponektin ekspresyonu arasında ilişki değerlendirilirken transvers kolon yerleşimli sadece iki vaka olduğu için Ki-kare testi güvenilirliğini kaybetti. Gruplar tekrar sol kolon ve diğerleri olarak değiştirildiğinde p:0.131 olarak hesaplandı.

Adiponektin ekspresyonunun diğer patolojik ve klinik risk etkenleriyle olan ilişkisi Ki-Kare testi ile incelendi bu ilişkiler Tablo-4'de belirtilmiştir. Perinöral invazyon, lenfovasküler invazyon, venözvasküler invazyon, klinik risk faktörleri ve nüks ile ilişki saptanmamıştır.

Tablo-5: Adiponektin ekspresyonunun diğer patolojik ve klinik risk etkenleriyle olan ilişkisi.

		Adiponektin ekspresyonu		p (Ki-Kare)
		negatif	pozitif	
		n	N	
Perinöral invazyon	Yok	26	16	0.657
	Var	6	5	
Lenfovasküler invazyon	Yok	22	14	0.874
	Var	10	7	
Venözvasküler invazyon	Yok	24	16	0.922
	Var	8	5	
Klinik risk faktörü	Yok	25	18	0.49
	Var	7	3	
Nüks	Yok	21	12	0.533
	Var	11	9	

TARTIŞMA VE SONUÇ

Çalışmamızda hastanemizde opere olan evre II ve III hastalar dahil edildi. Bu grup adjuvan tedavi gereksinimi olan hastaları kapsamaktadır. Adjuvan tedavi gereksinimi olmayan evre I hastalar ve tanı anında uzak metastazı olan hastalar çalışma dışında tutulmuştur. Çalışmamızdaki hastalardan 2'si hariç hepsi 5-fluorasil (5-FU) bazlı adjuvan tedavi almıştır. Evre III hastalar için günümüzde standart tedavi rejimi (130) infüzyonel 5-fluorasil/lökovörin(5-FU/LV) ile oksaliptatin (FOLFOX) olmasına rağmen; tedavi diliminde oksaliptatin ülkemizde rutin kullanıma yeni başlanıldığından sadece bir evre III hastası FOLFOX tedavisi almıştır. Diğer tüm hastalar evre II hastalarda dahil olmak üzere tedavi zaman diliminde standart olan bolus 5-FU/LV tedavisi almışlardır. MOSAIC çalışmasında evre II hastaların incelendiği alt grup analizinde yüksek riskli hastalarda FOLFOX rejimi infüzyonel 5-FU/LV tedavisine oranla daha iyi sonuçlara (HR=0.72; %95CI, 0.50-1.02) sahip iken düşük riskli hastalarda ek fayda görülmemiştir(130). Çalışma grubumuzdaki hastalar zamanına göre standart tedavi almalarına rağmen; özellikle evre III ve yüksek riskli (en az birine sahip olan: T4 tümör, tümör perforasyonu; barsak obstrüksiyonu; kötü differansiye tümör; venöz invazyon; <10 lenf nodu incelemesi) evre II hastalar günümüz tedavi kılavuzlarına(131, 132) göre yeterli tedaviyi almamışlardır.

Olgularımız yaş ve cinsiyet bakımından KIDEM'in 1996 (78) verilerine göre genel popülasyona benzerlik göstermektedir. Kadın ve erkek dağılımı eşit olmasa da belli bir cinsiyette yığılma olmamıştır; erkek hasta sayısı (%60) bir miktar fazladır. Yaş ortalaması KIDEM'in 1996 (78) verilerinde 60-65 arası iken çalışma grubumuzun yaş ortalaması 58.3 ile genel popülasyona yakındır.

Kolon kanserinde 5-FU bazlı adjuvan tedavinin incelendiği 18 randomize klinik çalışmadaki 20,908 hastanın verilerine göre 2 ve 3 yıllık HSK çalışmalar kolon kanserindeki adjuvan tedaviler için uygun sonlanım noktaları olarak belirlenmiştir(133, 134). Daha yeni analizinde nükslerin

çoğunlukla cerrahi sonrası ilk iki yılda olduğunu ve nüks oranının 5 yıl sonrası <%1.5/yıl ve 8 yıl sonrası <%0.5/yıl olarak saptandı (135). Bu veriler eşliğinde çalışma grubumuzun ortalama 41 ay olan takip süresi değerlendirme yapmak için yeterli bulunmuştur.

Çalışmaya alınan tüm hastalar KRK cerrahisi açısından deneyimli cerrahlara sahip merkezimizde opere edildi. Cerrahi yapılan merkezin tecrübesi bazı yayınlara (136) göre sağkalım üzerinde etkili iken bunu teyit etmeyen yayınlarda (137) mevcuttur. Tüm vakalar aynı merkezde opere edildiği için cerrahi başarı tüm hastalar için eşit oranda etkilidir.

Çalışma grubumuzdaki; 8 hasta obstrüksiyon, 2 hasta da perforasyon nedeni ile acil olarak operasyona alınmışlardır. Literatürde obstrüksiyonla başvuran kolon kanserli hasta oranı %10 civarında bildirilmiştir (138). Obstrüksiyon varlığı çalışmalarda kötü prognostik faktör olarak bildirilmiştir (139, 140). 256 sağ kolon kanserli hastada Wang ve ark. (139) tarafından yapılan çalışmada obstrüksiyon kötü prognostik faktör olarak bulunmuştur. Rault ve ark. (140) tarafından yapılan çalışmada operasyon öncesi 46 obstrüksiyon ile başvuran hastalarda prognoz daha kötü olduğu gösterilmiştir. Çeşitli çalışmalarda perforasyon bağımsız prognostik faktör olarak bulunmuştur. (141, 142). Alcobendas ve ark. (141) tarafından acil cerrahi yapılan 91 kolon kanserli hastada perforasyonun, HSK ve GSK açısından kötü prognostik faktör olduğu gösterilmiştir. Petersen ve ark. (142) tarafından patolojik prognostik faktörlerin araştırıldığı Dukes B kolon kanserli hastalarda perforasyon bağımsız kötü prognostik faktör olarak bulunmuştur.

2007 yılında AJCC ve Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü (NCI) sponsorluğunda düzenlenen bir panelde kolon kanseri hastalarında en az 12 adet lenf nodu çıkarılması gerektiği bildirilmiştir (143). Swanson ve ark. (144) tarafından 35787 T3N0 hasta ile yapılan çalışmada çıkarılan lenf nodu sayısı prognozla ilişkili bulunmuştur. Chang ve ark. (145) tarafından 9 ülkeden 17 çalışmanın gözden geçirildiği analiz çalışmasında evre II ve evre III kolon kanserli hastalarda çıkarılan lenf nodu sayısı arttıkça sağkalımın arttığı belirtilmiştir. Çalışmamızdaki 53 hastadan 46 tanesinde 12 ve üstünde lenf

nodu diseksiyonu yapılmış, sadece 7 vakada yeterli lenf nodu diseksiyonu yapılmamıştır.

Cerrahi sınır pozitifliği çalışmalarda kötü prognostik faktör olarak gösterilmiştir (142, 146-148). Mekele ve ark. (146) tarafından 50 yaş öncesi hastalarda prognostik faktörlerin araştırıldığı çalışmada cerrahi sınır pozitifliği lokal rekürrens ve GSK için anlamlı prognostik faktör olarak bulunmuştur. Goldstein ve ark. (147) tarafından 418 kolon kanserli hastada yapılan çalışmada cerrahi sınır pozitif olan hastalarda HSK süresinde ve GSK oranlarında belirgin kötüleşme olduğu bulunmuştur. Petersen ve ark. (148) tarafından Dukes B kolon kanserli hastalarda yapılan çalışmada cerrahi sınır pozitifliği bağımsız kötü prognostik faktör olarak bulunmuştur. Bu bulguların ışığında AJCC (142), cerrahi sınır pozitifliğini kötü prognostik faktör olarak belirtmiştir. Çalışmamıza alınan tüm hastalarda tümör emniyetli sınırlarla çıkartıldı ve hiçbir hastada sınır pozitifliği saptanmadı.

Primer tümörün yerleşim yerinin prognoz üzerine etkisi çeşitli çalışmalarda araştırılmıştır (149-151). Burton ve ark. (149) tarafından yapılan bir çalışmada 4 yıllık sağkalım oranlarının sağ (%57) ve sol kolon (%52,5) kanserleri arasında anlamlı farklılık göstermediği bulunmuştur ($p=0,468$). Yine, Park ve ark. (150) tarafından 2230 hasta ile yapılan çalışmada da tümörün yerleşim yerinin prognozla ilişkisi olmadığı gösterilmiştir. Wang ve ark. (151) tarafından lenf nodu pozitif hastalarda prognostik faktörlerin araştırıldığı çalışmada tümörün yerleşim yerinin prognoz üzerine etkisi olmadığı ortaya konmuştur. Çalışmamızdaki vakalarımız, genel hasta popülasyonu (78) ile uyumlu olacak şekilde, ağırlıklı olarak (%60) sol kolon yerleşimli tümörlerden oluşmaktadır; bu durumun çalışma sonuçları üzerinde belirgin bir etkisinin olmadığını düşünmekteyiz.

Genel KRK popülasyonuna benzer özellikler gösteren, standartlara uygun cerrahi diseksiyonu yapılmış, adjuvan tedavi ihtiyacı olan 53 vakanın tümör blokları adiponektin ekspresyonu açısından incelendiğinde; 21 vakada İmmünohistokimyasal yöntemle adiponektin ekspresyonu saptandı. Williams ve ark.(19) yaptığı çalışmada KRK cerrahi spesmenlerinde adiponektin reseptörlerini göstermesinden sonra Barresi ve ark. (20) tarafından yapılan

çalışmada 45 vakadan 12 sinde sitoplazmik olarak KRK dokusunda adiponektin ekspresyonu saptanmıştı. Bu çalışma(20) KRK dokusunda adiponektin ekspresyonunu gösteren ilk çalışmadır. Bizim çalışmamızda rektum kanser vakaları çalışmaya alınmamıştır. Barresi ve ark. çalışmasında adiponektin ekspresyonu tümör gradı yüksek olan (p:0.0002) ve mikro damar yoğunluğu düşük olan tümörlerde (p:0.0471) daha çok saptanmıştır. Bizim çalışmamızda mikro damar yoğunluğu teknik nedenlerden dolayı değerlendirilmedi, adiponektin ekspresyonu ile tümör gradı arasında bağlantı (p:0.477) saptanmamakla birlikte, sol kolon tümörlerinde adiponektin ekspresyonu daha sık (p:0.002) saptandı. Bu değişkenlik iki çalışma grubunun nispeten küçük olması ve etnik, coğrafik, kültürel farklılıklarına bağlı olabilir.

Hücre sitoplazmasında saptanan adiponektin endositoz yoluyla çevre dokulardan hücre içine alınmış olabileceği gibi tümör hücresi tarafından da sentezlenmiş olabilir. Adiponektinin hücre içinde gösterilmesi adiponektin reseptörlerinin hücre içinde de aktif rol alabileceğini düşündürmüştür (20). AdipoR1/R2 normal gastrointestinal dokuda ve KRK dokularının büyük çoğunluğunda eksprese olurlar. Kanserli olmayan gastrointestinal dokularda adiponektin reseptörleri gastrointestinal kanalın üst kısımlarında, alt kısımlarına göre daha yoğun bulunur. Obezite ile ilişkili KRK dokularında reseptör ekspresyonu çevre normal dokulara göre belirgin yüksek iken, obezite ile ilişkili olmayan gastrointestinal stromal tümör gibi diğer tümörlerde bu ilişki gözlenmemiştir (19). KRK majör risk faktörlerinden birisi obezitedir; diğer risk faktörleri düşük fiziksel aktivite, yüksek karbonhidratlı, rafine tahıllı ve düşük lifli beslenme ayrıca obezitenin de ana nedenlerindedir (152). İnsülin direnci veya tip 2 diyabeti olanlar diyabetik olmayanlara göre 3 kat daha fazla KRK riskine sahiptir ve in vitro KRK hücre serilerinde insülinin proliferasyonu arttırdığı ve apoptozisi inhibe ettiği gösterilmiştir (152). Ayrıca insülin direnci İnsülin benzeri büyüme faktörlerinin seviyelerini arttırarak da proliferasyonu arttırıp apoptozisi inhibe eder (153).

Literatürde adiponektinin hücre proliferasyonu üzerinde etkili olduğu yönündeki bilgiler artmaktadır. Adiponektinin bu etkisi direkt olarak kanser

hücrelerini etkileyerek ya da indirekt olarak tüm vücuttaki insülin duyarlaştırıcı etkisine bağlı olabilir (5).

Adiponektin in vitro myelomonositer lösemi hücre serilerinde proliferasyonu baskıladığı ve doz bağımlı olarak apoptozisi arttırdığı gösterildi (154). Ayrıca meme, prostat ve hepatosellüler kanser hücre serilerinde in vitro olarak adiponektinin proliferasyonu baskıladığı gösterilmiştir (13, 18, 52). Bu bulgulara zıt olarak adiponektin kolonik epitel hücre serilerinde proliferasyonu arttırmaktadır (155). Çalışmalar in vitro ortamlarda yapılmıştır, in vivo ortamlarda farklı sonuçlar olabilir, ayrıca bazı çalışmalarda adiponektin tedavisinin apoptozisi arttırıcı etkisi gözlenmemiştir (13, 156). Antiproliferatif etkisi tam anlaşılmasa da bazı etkilerini 5' aktive protein kinaz (AMPK) aktivasyonu ile oluşturduğu düşünülmektedir. AMPK aktivasyonu ile mTOR (mamalian target of rapamycin) ve yağ asidi ile triaçilgliserol sentezindeki enzimlerde (yağ asidi sentaz ve asetil-CoA karboksilaz) inhibisyon olur. Ayrıca sterol regülatör element bağlayıcı protein 1c (SREBP-1c) ekspresyonunu azaltarak de novo yağ asidi sentezini baskılar. Bu etkilerine ek olarak büyüme kontrolünde ve apoptoziste önemli rolleri olan p21 ve p53 düzeylerini artırır (157). Ancak tüm bu etkileri hızlı ve geçicidir, 10 dakikada maksimum etki görülürken etkiler 30-60 dakikada kaybolur(52). Adiponektin ile uzun süreli tedavilerde c-myc ve siklin D1 ekspresyonunda azalma saptanmıştır ve bu etkisinin β -katenin-Wnt yolağı ile oluştuğu düşünülmüştür (52). Adiponektin ile kronik tedavide Akt fosforilasyonu azalmış buna bağlı olarak glikojen sentaz kinaz-3 β (GSK-3 β) üstündeki inhibisyon kalkmış ve β -katenin yıkımı artmıştır (158).

Tümör hücrelerindeki pro-apoptotik ve/veya anti-proliferatif etkisi ile kanser oluşumu ve progresyonunda rol aldığı düşünülen (6, 17, 18) adiponektini kolon kanseri hücrelerinde ekspresyonunu bizim çalışmamızda da gösterdik. Diğer çalışmadan ayrı olarak bu durumun sağ kalım üzerine bir etkisi olup olmadığını araştırdık. HSK için sağ kalım eğrilerine bakıldığında, adiponektin ekspresyonun HSK üzerinde olumsuz etkisi olduğu görülmektedir; ancak istatistiksel incelemeler anlamlılık seviyesine ulaşmadı. HSK için anlamlı parametreler daha önce literatürde teyit edilmiş olan evre,

lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, klinik risk faktörü bulunması ve tümör gradı olarak saptandı. Ortalama HSK adiponektin ekspresyonu varlığında 60.3 ± 9.03 ay iken yokluğunda 68.7 ± 6.67 ay ($p:0.414$) olarak bulundu. GSK üzerinde adiponektin ekspresyonunun etkisi gözlenmedi. GSK üzerinde etkili parametreler, HSK de görülen ve daha önce literatürde teyit edilmiş olan evre, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, klinik risk faktörü bulunması ve tümör gradı olarak saptandı. HSK de izlenen sağkalım eğrilerindeki ayrışma GSK için izlenmedi. Ortalama GSK adiponektin ekspresyonu varlığında 65 ay iken yokluğunda 67 ay olarak hesaplandı ($p:0.786$).

Çalışmamız bu konuda yapılmış ilk çalışmadır. HSK için gözlenen adiponektin etkisinin olumsuz etkisinin istatistiksel anlamlılığa ulaşmamış olması vaka sayımız azlığına bağlı olabilir; daha büyük gruplarda istatistiksel anlamlılığa ulaşılacağını düşünmekteyiz. Adiponektin ekspresyonunun olumsuz etkisi HSK ile sınırlıdır. GSK'da hastaların çoklu sıra tedavi almaları ile bu etki kaybolmuş olabileceği gibi nüks gelişmiş makroskopik olarak gözlenebilen, yeterli vaskülarizasyonunu sağlamış tümörlerde adiponektin ekspresyonunun önemi kaybolmaktadır.

İn vitro çalışmalarda daha çok antiproliferatif etkileri gösterilen molekülün tümör dokusunda ekspresyonunun HSK üzerinde olumsuz olması beklemediğimiz bir durumdur. Bu olumsuzluk nedenlerini üzerinde spekülasyon yapacak olursak;

1-Adiponektin antiproliferatif ve antianjiyojenik etkilerle mikroskopik tümör odaklarını dormant halde tutarak adjuvan tedaviden beklenen faydayı azaltmaktadır.

Adjuvan tedavide kullandığımız 5FU/LV anti metabolit olarak etki etmekte ve S fazındaki hücelere etki etmektedir. Dormant hücelere S fazında olmayacağı için malign hücelere kemoterapiden etkilenmeyecektir ve daha sonra uygun ortam ve beslenme için vaskülarizasyonunu tamamladığında klinik olarak tespit edilebilmektedir. Makroskopik tespit edilebilen malign hücelere aktif olarak bölündükleri için kemoterapiden fayda görebilmektedir.

Bu durum geçerli ise tümör dokusunda adiponektin ekspresyonu adjuvan kemoterapi için negatif prediktif faktör diyebiliriz.

2-Tümör hücresi adiponektine yanıtız kalacak şekilde mutasyon geçirmiş ve agresifleşmiştir.

Hücre içinde birbiri ile etkileşim halinde olan birçok sinyal yolağı vardır. Adiponektin etkilerini AMPK, PI3K/Akt ve β -katenin-Wnt yolağı ile oluşturmaktadır. Bu yolaklardaki mutasyonlar veya etkileşim halinde olduğı başka yolakların etkileri ile hücre adiponektine duyarsızlaşmış olabilir ve bu mutasyonların agresif tümörlerde daha sık olması muhtemeldir. Baresi ve ark. (20) çalışmalarında az differansiye tümörlerde daha çok ekspresyon saptamıştı. Bu durum geçerli ise de tümör dokusunda adiponektin ekspresyonu için kötü prognostik faktör diyebiliriz.

3-Adiponektin kolon tümör hücrelerinde diğerk dokulardan farklı olarak proliferatif etki göstermektedir

İn vitro olarak yapılan bir çalışmada (155) adiponektin kolonik epitel hücre serilerinde diğerk dokulardan farklı olarak proliferasyona neden olmaktadır. Kolon kanser hücrelerinde de bu etkiye sahip olup tümör proliferasyonuna ve agresifliğine neden olmuş olabilir. Bu durumda da kötü prognoz için bir marker olabilir.

Ancak GSK değerlendirildiğinde adiponektin ekspresyonu iki grup arasında bir farka neden olmamıştır. Diğerk tümör agresifliğini gösteren ve kötü prognoz markerı olarak kullandığımız grad, invazyon gibi bulgularla da adiponektin arasında bizim çalışmamızda bir korelasyon saptanmadı. Bu bulgular prognostik bir parametre olarak kullanılabilme olasılığında bizi uzaklaştırıp ilk olarak belirttiğimiz adjuvan tedavi için prediktif olma olasılığını kuvvetlendirmektedir.

Çalışmamızın daha geniş serilerde tekrarlanması sonrasında, bizi teyit eden sonuçlar elde edilirse yukarıda speküle ettiğimiz şekilde opere olmuş adjuvan tedavi düşünölen hastalarda klinik uygulama alanı bulabileceğini düşünmekteyiz.

Sonuç olarak;

Kolon kanserinin majör risk faktörlerinden birisi de obezitedir. Yağ dokusundan salgılanan adiponektinin, pro-apoptotik ve/veya anti-proliferatif etkisi ile kanser oluşumu ve progresyonunda rol aldığı düşünülmektedir.

Çalışmamızda tümör dokusunda adiponektin ekspresyonunun klinik verilerle korelasyonunu araştırdık. Opere evre II-III, adjuvan gereksinimi olan, kolon kanserli vakları çalışma grubumuz olarak belirledik.

Tümör dokusunda adiponektin ekspresyonunun saptanması HSK üzerinde istatistiksel anlamlılığa ulaşmayan olumsuz bir etki yapmaktadır. Çalışmamız bu konuda yapılmış ilk çalışmadır. HSK için gözlenen adiponektin etkisinin olumsuz etkisinin istatistiksel anlamlılığa ulaşmamış olması vaka sayımız azlığına bağlı olabilir; daha büyük gruplarda istatistiksel anlamlılığa ulaşılacağını düşünmekteyiz.

Yapılacak diğer çalışmalarda da benzer sonuçlara ulaşırsa tümör dokusunda adiponektin ekspresyonu prediktif ve/veya prognostik bir faktör olarak klinik uygulamada yer bulabilir.

KAYNAKLAR

1. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2548–56.
2. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, et al. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation* 1999; 100: 2473–6.
3. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, et al. Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages. *Circulation* 2001; 103: 1057–63.
4. Matsuzawa Y, Shimomura I, Kihara S, Funahashi T. Importance of adipocytokines in obesity-related diseases. *Horm Res* 2003; 3: 56–9.
5. Barb D, Williams CJ, Neuwirth AK, Mantzoros CS. Adiponectin in relation to malignancies: a review of existing basic research and clinical evidence. *Am J Clin Nutr* 2007;86(suppl):858S– 66S.
6. Kelesidis I, Kelesidis T, Mantzoros CS. Adiponectin and cancer: a systematic review. *Brit J Cancer* 2006;94: 1221–1225.
7. Miyoshi Y, Funahashi T, Kihara S, Taguchi T, Tamaki Y, Matsuzawa Y, Noguchi S. Association of serum adiponectin levels with breast cancer risk. *Clin Cancer Res* 2003;9:5699–704.
8. Mantzoros CS, Williams CJ, Manson JE, Meigs JB, Hu FB. Adherence to the Mediterranean dietary pattern is positively associated with plasma adiponectin concentrations in diabetic women. *Am J Clin Nutr* 2006;84: 328–35.
9. Chen DC, Chung YF, Yeh YT, et al. Serum adiponectin and leptin levels in Taiwanese breast cancer patients. *Cancer Letters* 2006;237: 109–14.
10. Petridou E, Mantzoros C, Dessypris N, et al. Plasma adiponectin concentrations in relation to endometrial cancer: a case–control study in Greece. *J Clin Endocr Metab* 2003; 88: 993–7.
11. Dal Maso L, Augustin LS, Karalis A, et al. Circulating adiponectin and endometrial cancer risk. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2004;89: 1160–3.
12. Goktas S, Yilmaz MI, Caglar K et al. Prostate cancer and adiponectin. *Urology* 2005;65:1168–1172.
13. Bub JD, Miyazaki T & Iwamoto Y Adiponectin as a growth inhibitor in prostate cancer cells. *Biochem Bioph Res Co* 2006;340:1158–1166.
14. Michalakis K, Williams CJ, Mitsiades N et al. Serum adiponectin concentrations and tissue expression of adiponectin receptors are reduced in patients with prostate cancer: a case control study. *Cancer Epidem Biomar* 2007;16:308–313.
15. Otake S, Takeda H, Suzuki Y, et al. Association of visceral fat accumulation and plasma adiponectin with colorectal adenoma: evidence for participation of insulin resistance. *Clin Cancer Res* 2005;11:3642–3646.

16. Wei EK, Giovannucci E, Fuchs CS, Willett WC & Mantzoros CS Low plasma adiponectin levels and risk of colorectal cancer in men: a prospective study. *J Natl Cancer* 2005;97:1688–1694.
17. Barb D, Pazaitou-Panayiotou K & Mantzoros CS Adiponectin: a link between obesity and cancer. *Expert Opin Inv Drug* 2006;15:917–931.
18. Korner A, Pazaitou-Panayiotou K, Kelesidis T, et al. Total and high-molecular-weight adiponectin in breast cancer: in vitro and in vivo studies. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1041–1048.
19. Williams CJ, Petridou E, Mantzoros C et al. Adiponectin receptor expression is elevated in colorectal carcinomas but not in gastrointestinal stromal tumors. *Endocr-Relat Cancer* 2008; 15: 289–99.
20. Barresi V, Tuccari G and Barresi G. Adiponectin immunohistochemical expression in colorectal cancer and its correlation with histological grade and tumour microvessel density, *Pathology* 2009;41:6, 533-538.
21. Bianchini F, Kaaks R, Vainio H. Overweight, obesity and cancer risk. *Lancet Oncol* 2002; 3: 565–74.
22. Lin S, Thomas TC, Storlien LH, Huang XF. Development of high fat diet-induced obesity and leptin resistance in C57Bl/6J mice. *Int J Obes* 2000; 24: 639–46.
23. Larsson SC, Wolk A. Obesity and colon and rectal cancer risk: a meta-analysis of prospective studies. *Am J Clin Nutr* 2007; 86: 556–65.
24. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* 2008; 371: 569–78.
25. Rose DP, Komninou D, Stephenson GD. Obesity, adipocytokines, and insulin resistance in breast cancer. *Obes Rev* 2004; 5: 153–65.
26. Moghaddam AA, Woodward M, Huxley R. Obesity and risk of colorectal cancer: a meta-analysis of 31 studies with 70 000 events. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16: 2533–47.
27. Calle EE, Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer* 2004; 4: 579–91.
28. Yamaji Y, Okamoto M, Yoshida H, Kawabe T, Wada R, Mitsushima T, Omata M. The effect of body weight reduction on the incidence of colorectal adenoma. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 2061–7.
29. Hahn WC, Weinberg RA. Rules for making human tumor cells. *N Engl J Med* 2002; 347: 1593–603.
30. Garcia-Echeverria C, Sellers WR. Drug discovery approaches targeting the PI3K/Akt pathway in cancer. *Oncogene* 2008; 27: 5511–26.
31. Chen J. Is Src the key to understanding metastasis and developing new treatments for colon cancer? *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2008; 5: 306–7.
32. Irby RB, Coppola D, Kang J, et al. Activating SRC mutation in a subset of advanced human colon cancers. *Nat Genet* 1999; 21: 187–90.
33. Huang X-F. and Chen J-Z.. Obesity, the PI3K/Akt signal pathway and colon Cancer. *Obesity Reviews* 2009;10: 610–616.

34. Maeda K, Okubo K, Shimomura I, Funahashi T, Matsuzawa Y, Matsubara K. cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (AdiPose Most abundant Gene transcript 1). *Biochem Biophys Res Commun* 1996;221:286–9.
35. Cnop M, Havel PJ, Utzschneider KM, et al. Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: evidence for independent roles of age and sex. *Diabetologia* 2003;46: 459–69.
36. Pajvani UB, Scherer PE. Adiponectin: systemic contributor to insulin sensitivity. *Curr Diab Rep* 2003;3:207–13.
37. Wolf AM, Wolf D, Rumpold H, Enrich B, Tilg H. Adiponectin induces the anti-inflammatory cytokines IL-10 and IL-1RA in human leukocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;323:630–5.
38. Kobashi C, Urakaze M, Kishida M, et al. Adiponectin inhibits endothelial synthesis of interleukin-8. *Circ Res* 2005;97:1245–52.
39. Berg AH, Combs TP, Scherer PE. ACRP30/adiponectin: an adipokine regulating glucose and lipid metabolism. *Trends Endocrinol Metab* 2002;13:84–9.
40. Kubota N, Terauchi Y, Yamauchi T, et al. Disruption of adiponectin causes insulin resistance and neointimal formation. *J Biol Chem* 2002; 277:25863–6.
41. Okamoto Y, Kihara S, Ouchi N, et al. Adiponectin reduces atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 2002;106: 2767–70.
42. Nakano Y, Tobe T, Choi-Miura NH, Mazda T, Tomita M. Isolation and characterization of GBP28, a novel gelatin-binding protein purified from human plasma. *J Biochem (Tokyo)* 1996;120:803–12.
43. Hu E, Liang P, Spiegelman BM. AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. *J Biol Chem* 1996;271:10697–703.
44. Scherer PE, Williams S, Fogliano M, Baldini G, Lodish HF. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem* 1995;270:26746–9.
45. Takahashi M, Arita Y, Yamagata K, et al. Genomic structure and mutations in adipose-specific gene, adiponectin. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24:861–8.
46. Kissebah AH, Sonnenberg GE, Myklebust J, et al. Quantitative trait loci on chromosomes 3 and 17 influence phenotypes of the metabolic syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97:14478–83.
47. Wong GW, Wang J, Hug C, Tsao TS, Lodish HF. A family of Acrp30/adiponectin structural and functional paralogs. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:10302–7.
48. Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, et al. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature* 2003;423:762–9.
49. Kharroubi I, Rasschaert J, Eizirik DL, Cnop M. Expression of adiponectin receptors in pancreatic beta cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2003;312:1118–22.

50. Miyazaki T, Bub JD, Uzuki M, Iwamoto Y. Adiponectin activates c-Jun NH2-terminal kinase and inhibits signal transducer and activator of transcription 3. *Biochem Biophys Res Commun* 2005;333:79–87.
51. Mistry T, Digby JE, Chen J, Desai KM, Randeve HS. The regulation of adiponectin receptors in human prostate *Biochem Biophys Res Commun*. 2006;348(3):832-8.
52. Dieudonne MN, Bussiere M, Dos Santos E, Leneuve MC, Giudicelli Y, Pecquery R. Adiponectin mediates antiproliferative and apoptotic responses in human MCF7 breast cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2006;345:271–9.
53. Takahata C, Miyoshi Y, Irahara N, Taguchi T, Tamaki Y, Noguchi S. Demonstration of adiponectin receptors 1 and 2 mRNA expression in human breast cancer cells. *Cancer Lett* 2007;250:229–36.
54. Takemura Y, Osuga Y, Yamauchi T, et al. Expression of adiponectin receptors and its possible implication in the human endometrium. *Endocrinology* 2006;147:3203–10.
55. Tsuchida A, Yamauchi T, Ito Y, et al. Insulin/Foxo1 pathway regulates expression levels of adiponectin receptors and adiponectin sensitivity. *J Biol Chem* 2004;279:30817–22.
56. Inukai K, Nakashima Y, Watanabe M, et al. Regulation of adiponectin receptor gene expression in diabetic mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005;288:E876–82.
57. Oana F, Takeda H, Hayakawa K, et al. Physiological difference between obese (fa/fa) Zucker rats and lean Zucker rats concerning adiponectin. *Metabolism* 2005;54:995–1001.
58. Bullen JW Jr, Bluher S, Kelesidis T, Mantzoros CS. Regulation of adiponectin and its receptors in response to development of diet-induced obesity in mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007;292: E1079–86.
59. Tsuchida A, Yamauchi T, Takekawa S, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) α activation increases adiponectin receptors and reduces obesity-related inflammation in adipose tissue: comparison of activation of PPAR α , PPAR γ , and their combination. *Diabetes* 2005;54:3358–70.
60. Kaltenbach S, Staiger H, Weisser M, et al. Adiponectin receptor gene expression in human skeletal muscle cells is not regulated by fibrates and thiazolidinediones. *Int J Obes (Lond)* 2005;29:760–5.
61. Qi L, Doria A, Manson JE, et al. Adiponectin genetic variability, plasma adiponectin, and cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2006;55:1512–6.
62. Pischon T, Girman CJ, Rifai N, Hotamisligil GS, Rimm EB. Association between dietary factors and plasma adiponectin concentrations in men. *Am J Clin Nutr* 2005;81:780–6.
63. Qi L, Rimm E, Liu S, Rifai N, Hu FB. Dietary glycemic index, glycemic load, cereal fiber, and plasma adiponectin concentration in diabetic men. *Diabetes Care* 2005;28:1022–8.
64. Mantzoros CS, Williams CJ, Manson JE, Meigs JB, Hu FB. Adherence to the Mediterranean dietary pattern is positively associated with

- plasma adiponectin concentrations in diabetic women. *Am J Clin Nutr* 2006;84:328–35.
65. Nishizawa H, Shimomura I, Kishida K, et al. Androgens decrease plasma adiponectin, an insulin-sensitizing adipocyte-derived protein. *Diabetes* 2002;51:2734–41.
 66. Page ST, Herbst KL, Amory JK, et al. Testosterone administration suppresses adiponectin levels in men. *J Androl* 2005;26:85–92.
 67. Xu A, Chan KW, Hoo RL, et al. Testosterone selectively reduces the high molecular weight form of adiponectin by inhibiting its secretion from adipocytes. *J Biol Chem* 2005;280:18073–80.
 68. Hoffstedt J, Arvidsson E, Sjolín E, Wahlen K, Arner P. Adipose tissue adiponectin production and adiponectin serum concentration in human obesity and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:1391–6.
 69. Gale SM, Castracane VD, Mantzoros CS. Energy homeostasis, obesity and eating disorders: recent advances in endocrinology. *J Nutr* 2004; 134:295–8.
 70. Garg A. Acquired and inherited lipodystrophies. *N Engl J Med* 2004;350:1220–34.
 71. Gavrilu A, Chan JL, Yiannakouris N, et al. Serum adiponectin levels are inversely associated with overall and central fat distribution but are not directly regulated by acute fasting or leptin administration in humans: cross-sectional and interventional studies. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4823–31.
 72. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 1999;257:79–83.
 73. Hotta K, Funahashi T, Arita Y, et al. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1595–9.
 74. Yang WS, Lee WJ, Funahashi T, et al. Weight reduction increases plasma levels of an adipose-derived anti-inflammatory protein, adiponectin. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3815–9.
 75. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1930–5.
 76. Schulze MB, Rimm EB, Shai I, Rifai N, Hu FB. Relationship between adiponectin and glycemic control, blood lipids, and inflammatory markers in men with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:1680–7.
 77. Luk GD. Malignant tumors of the colon. In: Brandt LJ (ed). *Clinical practice of gastroenterology*. Vol. 1. Philadelphia: Current Medicine Inc; 1999. 762-72.
 78. 1996 KİDEM (Kanser İzleme ve Denetleme Merkezi), 1996.
 79. Eddy DM. Screening for colorectal cancer. *Ann Intern Med* 1990;113:373-84.
 80. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 1999;49:33-64.

81. Weir HK, Thun MJ, Hankey BF, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2000, featuring the uses of surveillance data for cancer prevention and control. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1276-99.
82. Vasen HF, Watson P, Mecklin JP, et al. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative group on HNPCC. *Gastroenterology* 1999;116:1453-6.
83. Arvanitis ML, Jagelman DG, Fazio VW, et al: Mortality in patients with familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum* 1990;33:639-42.
84. Rex DK. Benign tumors of the colon and polyposis syndromes. In: Brandt LJ (ed). *Clinical pPractice of gastroenterology* Vol. 1. Philadelphia: Current Medicine Inc; 1999. 747-61.
85. Gillen CD, Walmsley MS, Prior P, et al. Ulcerative colitis and Crohn's disease: a comparison of colorectal cancer risk in extensive colitis. *Gut* 1994;35:1590-2.
86. Fante R, Roncucci L, DiGregorio C, et al. Frequency and clinical features of multipl tumors of the large bowel in the general population and in patients with hereditary colorectal carcinoma. *Cancer* 1996;77:2013-21.
87. Muto T, Bussey HJ, Morson BC. The evolution of cancer of the colon and rectum. *Cancer* 1975;36:2251-60.
88. Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, et al and the National Polyp Study Workgroup. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. *N Engl J Med* 1993;329:1977-81.
89. Aitken JF, Bain CJ, Ward M, et al. Risk of colorectal adenomas in patients with a family history of colorectal cancer: some implications for screening programmes. *Gut* 1996;39:105-8.
90. Winawer SJ, Zauber AG, Gerdes H, et al. Risk of colorectal cancer in the families of patients with adenomatous polyps. *N Eng J Med* 1996;334:82-7.
91. Fuchs CS, Giovannucci EL, Colditz GA, et al. A prospective study of family history and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med* 1994;331:1669-74.
92. Sturmer T, Glynn RJ, Lee IM, et al. Lifetime cigarette smoking and colorectal cancer incidence in the Physicians' Health Study I. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1178-81.
93. Colangelo LA, Gapstur SM, Gann PH, et al. Cigarette smoking and colorectal carcinoma mortality in a cohort with long-term follow-up. *Cancer* 2004;100:288-93.
94. Cho E, Smith-Warner SA, Ritz J, et al. Alcohol intake and colorectal cancer: a pooled analysis of 8 cohort studies. *Ann Intern Med* 2004;140:603-13.
95. Hu FB, Manson JE, Liu S, et al. Prospective study of adult onset diabetes mellitus (Type 2) and risk of colorectal cancer in women. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:542-7.
96. Lagergren J, Ye W, Ekblom A. Intestinal cancer after cholecystectomy: Is bile involved in carcinogenesis? *Gastroenterology* 2001;121:542-7.

97. Todoroki I, Friedman GD, Slaterry ML, et al. Cholecystectomy and the risk of colon cancer. *Am J Gastroenterol* 1999;94:41-6.
98. Stewart M, Macrae FA, Williams CB. Neoplasia and ureterosigmoidostomy: A colonoscopy survey. *Br J Surg* 1982;69:414-6.
99. Sandler RS, Sandler DP. Radiation-induced cancers of the colon and rectum: assessing the risk. *Gastroenterology* 1983;84:51-7.
100. Delhougne B, Deneux C, Abs R, et al. The prevalence of colonic polyps in acromegaly: A colonoscopic and pathological study in 103 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:3223-6.
101. Steele GD Jr. The national cancer data base report on colorectal cancer. *Cancer* 1994;74:1979-89.
102. Kune GA, Kune S, Watson LF. Body weight and physical activity as predictors of colorectal cancer risk. *Nutr Cancer* 1990;13:9-17.
103. Wargovich MJ, Mastromarino AJ. Dietary factors in the etiology and prevention of colon cancer. *Cancer Bull* 1994;46:303-8.
104. Terry P, Giovannucci E, Michels KB, et al. Fruit, vegetables, dietary fiber, and risk of colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:525-33.
105. Fuchs CS, Giovannucci EL, Colditz GA, et al. Dietary fiber and the risk of colorectal cancer and adenoma in women. *N Engl J Med* 1999;340:169-76.
106. Schatzkin A, Lanza E, Corle D, et al. Lack of effect of a low-fat, high fiber diet on the recurrence of colorectal adenomas. Polyp Prevention Trial Study Group. *N Engl J Med* 2000;342:1149-55.
107. Butler LM, Sinha R, Millikan RC, et al. Heterocyclic amines, meat intake, and association with colon cancer in population-based study. *Am J Epidemiol* 2003;157:434-45.
108. Mao Y, Pan S, Wen SW, et al. Physical activity, energy intake, obesity and the risk of rectal cancer in Canada. *Int J Cancer* 2003;105:831-7.
109. Giardiello FM, Hamilton SR, Krush AJ, et al. Treatment of colonic and rectal adenomas with sulindac in familial adenomatous polyposis. *N Engl J med* 1993;328:1313-6.
110. Chlebowski RT, Wactawski-Wende J, Ritenbaugh C, et al. Estrogen plus progestin and colorectal cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2004;350:991-1004.
111. Speights VO, Johnson MW, Stoltenberg PH, et al. Colorectal cancer: current trends in initial clinical manifestations. *South Med J* 1991;84:575-8.
112. Scoot N, Quirke P. Molecular biology of colorectal neoplasia. *Gut* 1993;34: 289-92.
113. Melter S, Ahnan DJ, Battifora H, et al. Proto-oncogene abnormalities in colon cancers and adenomatous polyps. *Gastroenterology* 1987; 92: 1174-80.
114. Forrester K, Almoguera C, Han K, et al. Detection of high incidence of K-ras oncogenes during human tumorigenesis. *Nature* 1987;327:298-303.
115. Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, et al. Genetic alterations during colorectal cancer development. *N Eng J Med* 1988;319:525-32.

116. Benhattar J, Iossio L, Roncucci, et al. Stability of K-ras mutations throughout the natural history of human colorectal cancer. *Gut* 1992;33:S46.
117. Rubinfeld B, Souza B, Albert I, et al. Association of the APC gene product with beta-catenin. *Science* 2003;262:1731-4.
118. Jen J, Kim H, Piantadosi S, et al. Allelic loss of chromosome 18q and prognosis in colorectal cancer. *N Eng J Med* 1994;331:213-21.
119. Rex DK, Rahmani EY, Haseman JH, et al. Relative sensitivity of colonoscopy and barium enema for detection of colorectal cancer in clinical practice. *Gastroenterology* 1997;112:17-23.
120. Edge, SB, Byrd, DR, Compton, CC, et al (eds). *AJCC (American Joint Committee on Cancer) Cancer Staging Manual, 7th edition*. New York: Springer; 2010. 143.
121. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010; 60:277.
122. Greene, FL, Page, DL, Fleming, ID (eds). *AJCC (American Joint Committee on Cancer) Staging Manual, 6th edition*. New York: Springer; 2002. 113.
123. O'Connell JB, Maggard MA, Ko CY. Colon cancer survival rates with the new American Joint Committee on Cancer sixth edition staging. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96:1420.
124. Zaniboni A, Labianca R, Marsoni S, et al. GIVIO-SITAC 01: A randomized trial of adjuvant 5-fluorouracil and folinic acid administered to patients with colon carcinoma--long term results and evaluation of the indicators of health-related quality of life. *Gruppo Italiano Valutazione Interventi in Oncologia. Studio Italiano Terapia Adiuvante Colon. Cancer* 1998; 82:2135-44.
125. Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. International Multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer Trials (IMPACT) investigators. *Lancet* 1995; 345:938-9.
126. Francini G, Petrioli R, Lorenzini L, et al. Folinic acid and 5-fluorouracil as adjuvant chemotherapy in colon cancer. *Gastroenterology* 1994; 106:899-906.
127. Figueredo A, Charette ML, Maroun J, et al. Adjuvant therapy for stage II colon cancer: a systematic review from the Cancer Care Ontario Program in evidence-based care's gastrointestinal cancer disease site group. *J Clin Oncol* 2004; 22:3395-407.
128. Gill S, Loprinzi CL, Sargent DJ, et al. Pooled analysis of fluorouracil-based adjuvant therapy for stage II and III colon cancer: who benefits and by how much? *J Clin Oncol* 2004; 22:1797-806.
129. Benson AB 3rd, Schrag D, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22:3408-19.
130. André T, Boni C, Navarro M, et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol* 2009; 27:3109-16.

131. Labianca R, Nordlinger B, Beretta GD, Brouquet A, Cervantes A, and On behalf of the ESMO Guidelines Working Group Primary colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, adjuvant treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21(suppl 5): v70-v77
132. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Colon Cancer, Version 3 2011; http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf
133. D. J. Sargent for the Adjuvant Colon Cancer Endpoints (ACCENT) Group. Time-dependent patterns of failure and treatment benefit from adjuvant therapy for resectable colon cancer: Lessons from the 20,800-patient (pt) ACCENT dataset. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2007;25 (suppl): 4008.
134. Sargent DJ, Weiand HS, Haller DG et al. Disease-free survival versus overall survival as a primary end point for adjuvant colon cancer studies: Individual patient data from 20,898 Patients on 18 Randomized Trials. *JCO*, 2005;1:8664-70.
135. Sargent DJ, Sobrero A, Grothey A. et al. Disease-free survival versus overall survival as a primary end point for adjuvant colon cancer studies: Individual patient data from 20,898 patients on 18 randomized trials. *JCO* 2009;27:872-7.
136. Enker WE, Havenga K, Polyak T, Thaler H, Cranor M. Abdomino perineal resection via total mesorectal excision and autonomic nerve preservation for low rectal cancer. *World J Surg* 1997;21:215-20.
137. Bui L, Rempel E, Reeson D, Simunovic M. Lymph node counts, rates of positive lymph nodes, and patient survival for colon cancer surgery in Ontario, Canada: a population-based study. *J Surg Oncol* 2006;93:439-45.
138. Doğusoy G. Kolon kanserinin patolojik özellikleri. Alemdaroğlu K, Akçal T, Buğra D (editörler). *Kolon Rektum ve Anal Bölge Hastalıkları*. İstanbul: Türk Kolon ve Rektum Cerrahi Derneği; 2003. 413-20.
139. Wang HS, Lin JK, Mou CY, et al. Long-term prognosis of patient with obstructing carcinoma of the right colon. *Am J Surg* 2004;187:497-500.
140. Rault A, Collet D, Sa Cunha A, Larroude D, Ndoboye F, Masson B. Surgical management of obstructed colonic cancer. *Ann Chir* 2005;130:331-5.
141. Alcobendas F, Jorba R, Poves I, Busquets J, Engel A, Jaurrieta E. Perforated colonic cancer. Evolution and prognosis. *Rev Esp Enferm Dig* 2000;92:326-33.
142. Petersen VC, Baxter KJ, Love SB, Shepherd NA. Identification of objective pathological prognosis determinants and models of prognosis in Dukes' B colon cancer. *Gut* 2002;51:6-7.
143. American Cancer Society: *Cancer Facts and Figures 2007*. Atlanta, Ga: American Cancer Society, 2007. Also available online. Last accessed December 20, 2007.
144. Swanson RS, Compton CC, Stewart AK, Bland KI. The prognosis of T3N0 colon cancer is dependent on the number of lymph nodes examined. *Ann Surg Oncol* 2003;10:65-71.

145. Chang GJ, Rodriguez-Bigas MA, Skibber JM, Mover VA. Lymph node evaluation and survival after curative resection of colon cancer: systematic review. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:414-5.
146. Mekele J, Kiviniemi H, Laitinen S. Prognostic factors after surgery in patient younger than 50 years old with colorectal adenocarcinoma. *Hepatogastroenterology* 2002; 49:971-5.
147. Goldstein NS, Turner JR. Pericolonic tumor deposits in patients with T3N+M0 colon adenocarcinomas: markers of reduced disease free survival and intra-abdominal metastases and their implications for TNM classification. *Cancer* 2000;88:2228-38.
148. Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ, Conley B, Cooper HS, Hamilton SR, et al. Prognostic factors in colorectal cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999.
149. Burton S, Norman AR, Brown G, Abulafi AM, Swift RI. Predictive poor prognostic factors in colonic carcinoma. *Surg Oncol* 2006;5:71-8.
150. Park YJ, Park KJ, Park JG, et al. Prognostic factors in 2230 Korean colorectal cancer patients: analysis of consecutively operated cases. *World J Surg* 1999;23:721-6.
151. Wang WS, Chen PM, Chiou TJ, et al. Factors predictive of survival in patients with node-positive colorectal cancer in Taiwan. *Hepatogastroenterology* 2000;47:1590-4.
152. Gunter MJ, Leitzmann MF. Obesity and colorectal cancer: epidemiology, mechanisms and candidate genes. *J Nutr Biochem* 2006;17:145–156.
153. Giovannucci E. Insulin, insulin-like growth factors and colon cancer: a review of the evidence. *J Nutr* 2001;131:3109S–3120S.
154. Yokota T, Oritani K, Takahashi I, et al. Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages. *Blood* 2000;96:1723–32.
155. Ogunwobi OO, Beales IL. Adiponectin stimulates proliferation and cytokine secretion in colonic epithelial cells. *Regul Pept* 2006;134:105–13.
156. Arditi JD, Venihaki M, Karalis KP, Chrousos GP. Antiproliferative effect of adiponectin on MCF7 breast cancer cells: a potential hormonal link between obesity and cancer. *Horm Metab Res* 2007;39:9 –13.
157. Luo Z, Saha AK, Xiang X, Ruderman NB. AMPK, the metabolic syndrome and cancer. *Trends Pharmacol Sci* 2005;26:69–76.
158. Wang Y, Lam JB, Lam KS, et al. Adiponectin modulates the glycogen synthase kinase-3 β /beta-catenin signaling pathway and attenuates mammary tumorigenesis of MDA-MB-231 cells in nude mice. *Cancer Res* 2006;66:11462–70.

TEŞEKKÜR

2008 Şubat ayından bugüne kadar Yan Dal Eğitimi'm sırasında huzurlu ve düzenli çalışma ortamı sağlayan Bilim Dalı Kurucumuz ve Başkanımız olan Prof. Dr. Osman Manavoğlu başta olmak üzere bilgileri ve desteği ile yön gösteren Öğretim Üyelerimiz Prof. Dr. Türkan Evrensel, Doç. Dr. Ender Kurt ve ağabeyim olarak da gördüğüm Doç. Dr. Özkan Kanat'a şükranlarımı sunarım.

Birlikte uyumlu bir şekilde çalıştığımız ve eğitim aldığımız Dr. Nilüfer Avcı, Erdem Çubukçu, Ömer Fatih Ölmez ve ayrıca tüm Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi öğretim üyeleri, araştırma görevlileri ve çalışanlarına teşekkür ederim.

Sonradan katıldığım Tıbbi Onkoloji Derneği vasıtası ile tanıştığım ve beni samimi bir şekilde kucaklayan Türkiye Tıbbi Onkoloji camiasının bir üyesi olmaktan daima gurur duyacağım.

Zorlu eğitim hayatımı tamamlarken bazı zamanlarda ihmal edebilmiş olabileceğim çok sevgili eşim Arzu Canhoroz ve oğlum Mert'e destekleri için çok teşekkür ederim. Sizler hayatımın en değerli varlıklarıdır.

Son olarak bu seviyelere gelebilmem için doğumumdan itibaren hiç yalnız bırakmayan başta babam merhum Mustafa Canhoroz, biricik annem Yıldız Canhoroz ve ablalarım Sebile Sonat ve Sibel Gökdemir'i saygıyla anmak isterim.

ÖZGEÇMİŞ

26 Ocak 1978 tarihinde Çanakkale ilinde doğdum. İlkokul ve lise eğitimini Çanakkale'de tamamladım. 1995 yılında Çanakkale Anadolu Lisesi'nden mezun oldum.

1995 yılında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nde tıp eğitimine başladım. 2001 yılında mezun olarak hekimlik hayatıma başladım.

2001 yılında mezuniyet sonrası başka bir görevde bulunmadan sağlık Bakanlığı İstanbul Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi 5. Dahiliye Servisi'nde uzmanlık eğitimine başladım. 2005 Kasım ayında eğitimimi tamamlayarak İç Hastalıkları Uzmanı unvanını aldım. 2006 Mart ayına kadar eğitim aldığım hastanede uzman olarak çalıştım.

2006 Mart ayından 2007 Nisan ayına kadar Türk Silahlı Kuvvetleri'nde

Askerlik hizmetimi tamamladım.

2007 Nisan ayında Devlet Hizmeti Yükümlülüğü kapsamında Adıyaman 82. Yıl Devlet Hastanesinde İç Hastalıkları Uzmanı olarak göreve başladım. 2008 Şubat ayında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalında yan dal eğitimine başlayana kadar bu görevimi sürdürdüm.

2004 yılında ihtisasım sırasında Arzu Canhoroz ile evlendim; 2007 yılında da tek oğlum Mert Canhoroz dünyaya geldi.