

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

MESANE KANSERİNDE YENİ İMMÜNOTERAPİ
AJANLARIN ETKİNLİĞİ

SERDAR ÇELİK
ORCID: 0000-0003-0939-9989

TEMEL ONKOLOJİ ANABİLİM DALI
TEMEL ONKOLOJİ DOKTORASI

DOKTORA TEZİ

İZMİR
NİSAN 2021

TEZ KODU: DEU.HSI.PhD-2017970104

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

MESANE KANSERİNDE YENİ İMMÜNOTERAPİ
AJANLARIN ETKİNLİĞİ

SERDAR ÇELİK
ORCID: 0000-0003-0939-9989

TEMEL ONKOLOJİ ANABİLİM DALI
TEMEL ONKOLOJİ DOKTORASI
DOKTORA TEZİ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Tuğba Yavuzşen

ORCID: 0000-0001-9375-8133

İkinci Danışman: Prof. Dr. Safiye Aktaş

ORCID: 0000-0002-7658-5565

Bu araştırma DEÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Müdürlüğü tarafından
2019.KB.SAG.007 numarası ile desteklenmiştir.

İZMİR
NİSAN 2021

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜNE
ETİK BEYANI

Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırlayıp sunduğum “**Mesane Kanseriinde Yeni İmmünoterapi Ajanların Etkinliği**” başlıklı Doktora tezim içinde elde ettiğim verileri, bilgileri, belgeleri akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, tezimde yararlandığım eserlere bilimsel kurallara uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi, tezimin özgün olduğunu, tezimin çalışma ve yazımında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

İmza

Adı Soyadı: Serdar Çelik

Tarih: 28.02.2021

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında değerli bilgi ve deneyimleriyle bana her konuda yardımcı olan değerli tez danışmanım Prof. Dr. Tuğba YAVUZŞEN hocama çok teşekkür ederim.

Temel Onkoloji Doktora programında bana doktora yapma imkanını sağlayan, eğitim sürecimde her zaman destek olan ve tecrübelerini benimle paylaşan hocam ve ikinci tez danışmanım Prof. Dr. Safiye AKTAŞ'a çok teşekkür ederim.

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Temel Onkoloji doktora eğitimimde katkılarından ve desteklerinden dolayı değerli hocalarım Prof. Dr. Zekiye ALTUN ve Prof. Dr. Kutsal YÖRÜKOĞLU'a; hem Üroloji ihtisasım hem de Temel Onkoloji doktora eğitimim süresince bana her türlü desteği sağlayan değerli hocalarım Prof. Dr. Mehmet Uğur Mungan, Prof. Dr. Güven Aslan ve Prof. Dr. İlhan ÇELEBİ'ye; tezimin her aşamasında desteklerini esirgemeyen, güzel ve uyumlu bir ekip olmamıza katkı sağlayan Aylin EROL ve Özde GÖKBAYRAK'a; doktora eğitimim boyunca bana hep destek olan arkadaşlarım Uzm. Dr. Berke MANOĞLU, Uzm. Dr. Yasemin ÇAKIR ve Uzm. Dr. İlknur ULUGÜN'e; doktora eğitimi süresince desteklerini esirgemeyen Uzm. Dr. Hilmi SARI ve Dr. Batuhan YILMAZ'a ve ismini sayamadığım tüm çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Bu çalışmanın gerçekleşmesinde 2019.KB.SAG.007 no'lu BAP projesi kapsamında maddi desteklerinden ötürü Dokuz Eylül Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projesi Komisyonu'na teşekkür ederim.

Hayatım boyunca beni her koşulda destekleyen sevgili annem Kıymet ÇELİK ve babam Yaşar ÇELİK'e çok teşekkür ederim.

Hayatımın her anında yanımda olan ve beni her zaman destekleyen sevgili eşim Uzm. Dr. Figen ÇELEBİ ÇELİK'e teşekkür ederim.

Serdar ÇELİK

MESANE KANSERİNDE YENİ İMMÜNOTERAPİ AJANLARIN ETKİNLİĞİ

Doktora Tezi

Serdar ÇELİK

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
Temel Onkoloji Anabilim Dalı

ÖZET

Bu çalışmada, orta-riskli ve yüksek-riskli kas invaziv olmayan mesane kanseri (KİOMK) hastalarından elde edilen primer mesane kanseri hücre kültürlerinde onkogram olarak immünoterapötik ajanların *ex vivo* etkinliğini ve klinikopatolojik özelliklerle olası ilişkilerini değerlendirmeyi amaçladık.

Çalışmada, 2018-2019 yılları arasında mesane tümörü nedenli transüretal rezeksiyon (TUR-Mt) uygulanan hastalardan taze tümör dokuları ve periferik kan örnekleri alındı. Mononükleer hücreler (MNC) kan örneklerinden izole edildi. Her doku örneğinden primer mesane kanseri hücre kültürleri üretildi. Her bir kültür 5 ilaç uygulama grubuna ayrıldı. Grup-1'de, ilaç verilmeyen primer hücrelere sadece MNC uygulandı. MNC'nin yanı sıra Grup-2 için Mitomisin-C (MMC), Grup-3 için Bacillus Calmette Guérin (BCG), Grup-4 için Nivolumab ve Grup-5 için İpilimumab uygulandı. Canlılık testleri, WST-1 kullanılarak test edildi. Programlanmış Ölüm-1, Ligand-1, Ligand-2 (sırasıyla PD-1, PD-L1 ve PD-L2) ve Sitotoksik T-lenfosit ilişkili Antijen-4 (CTLA-4) ekspresyonları immünohistokimyasal (İHK) olarak araştırıldı. Gruplarda, uygulamalar sonrası canlılık oranları İHK sonuçları ve klinikopatolojik özellikler değerlendirildi ve birbirleriyle karşılaştırıldı.

Çalışmada 20 olgu değerlendirildi. Tümör PD-1 pozitifliğinin, daha kötü patolojik sonuçlarla anlamlı şekilde ilişkili olduğu saptandı. Tüm ilaç gruplarında ilaç uygulamaları sonrası kendi kontrollerine kıyasla daha düşük canlılık oranları gözlemlendi. PD-L1 pozitif olguların iyi yanıt oranları, MMC (%66'ya karşı %0, p=0,045) ve Nivolumab (%66'ya karşı %0, p=0,045) uygulamaları sonrası PD-L1 negatif olgulara göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Ayrıca, MMC'den sonra iyi yanıt oranının, yalnızca yüksek riskli ve peritümöral PD-1 pozitif olgularda negatif olgulara kıyasla daha yüksek olduğu gözlemlendi (%87,5'e karşı %20, p=0,032). Ek olarak, takipte

rekürrens gözlenen fakat tedavi almamış 6 hastadan 5'inin hücre kültürlerinde MMC uygulaması sonrası iyi yanıt gösterdiği saptandı ($p=0.035$).

MMC, BCG, Nivolumab ve İpilimumab'ın ex-vivo uygulamalarından elde edilen ilaç yanıtları, yani onkogram sonuçları, kontrolleri ile kıyaslandığında anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Orta riskli ve yüksek riskli KİOMK'lu hastalarda İHK ve klinikopatolojik özelliklere göre bazı farklılıklar olmakla birlikte, özellikle PD-L1 pozitif hastalarda Nivolumab yanıt oranının daha iyi olduğu saptanmıştır.

Anahtar Sözcükler: Kas invaziv olmayan mesane kanseri (KİOMK), primer hücre kültürü, onkogram, Bacillus Calmette Guerin (BCG), Nivolumab, İpilimumab

Tezin sayfa adedi: 101

Danışman: Prof. Dr. Tuğba YAVUZŞEN

EFFICACY OF NEW IMMUNOTHERAPY AGENTS IN BLADDER CANCER

Doctorate Thesis

Serdar ÇELİK

**Dokuz Eylül University Health Sciences Institute
Department of Basic Oncology**

ABSTRACT

The ex-vivo efficacy of immunotherapeutic agents as an oncogram in primary bladder cancer cell cultures obtained from patients with intermediate-risk and high-risk non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC) and its possible relationships with clinicopathologic features were evaluated.

In the study, fresh tumor tissues and peripheral blood samples were obtained from each patient at transurethral resection of the bladder tumor (TUR-BT) operated between 2018-2019. Mononuclear cells (MNCs) were isolated from blood samples. Primary bladder cancer cell cultures were produced from each tissue sample. Each culture was divided into 5 drug administration groups. In Group-1, MNCs and non-treated primary cells only were used. Besides MNCs, Mitomycin-C (MMC) for Group-2, Bacillus Calmette Guérin (BCG) for Group-3, Nivolumab for Group-4 and Ipilimumab for Group-5 were applied to cells. Viability tests were performed with using WST-1. Expressions of Programmed Death-1, its Ligand-1, Ligand-2 (PD-1, PD-L1 and PD-L2, respectively) and Cytotoxic T-lymphocyte Associated Antigen-4 (CTLA-4) were also investigated immunohistochemically (IHC). Viability rates of the applications, IHC results and clinicopathologic features in the groups were evaluated and compared to each other.

Twenty cases were evaluated in this study. Tumoral PD-1 positivity was found to be significantly associated with worse pathological outcomes. All agents caused lower viability rates than own controls after the drug administrations. Good response rates of PD-L1 positive cases were found to be significantly higher compared to PD-L1 negative cases after the MMC (66% vs 0%, $p=0.045$) and Nivolumab (66% vs 0%, $p=0.045$) treatments. Also, good response rate after MMC was only found to be higher in high-risk cases with peritumoral PD-1 positive than negatives (87.5% vs 20%,

p=0.032). In addition, 5 of 6 untreated patients who had a recurrence in follow-up showed good response rate for MMC in cell cultures (p=0.035).

Drug responses, namely oncogram results obtained from the *ex-vivo* applications of MMC, BCG, Nivolumab and Ipilimumab were found to be significantly higher than controls. Although, there were some differences based on IHC and clinicopathologic features between the patients with intermediate-risk and high-risk NMIBC, Nivolumab response rate was found to be better especially in PD-L1 positive patients.

Keywords: Non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC), primary cell culture, oncogram, Bacillus Calmette Guerin (BCG), Nivolumab, Ipilimumab

Page Number: 101

Advisor: Prof. Dr. Tuğba YAVUZŞEN

İÇİNDEKİLER

ÖZET	v
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
1.1. Problemin Tanımlanması	1
1.2. Çalışmanın Amacı	2
1.3. Çalışmanın Hedefleri	2
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Mesane Kanseri Epidemiyoloji, Etiyoloji ve Olası Risk Faktörleri	4
2.2. Mesane Kanseri Patolojik Sınıflandırması	5
2.3. Mesane Kanseri Evreleme ve Derecelendirmesi	5
2.4. Mesane Kanseri Tanısı, Sınıflandırması ve Yönetimi	8
2.5. Mesane Kanseri Tedavisinde İmmünoterapi	9
2.5.1. Mesane Kanseri İmmünoterapinin Temeli	9
2.5.2. BCG ve Mesane Kanseri	9
2.5.3. Kontrol Noktası İnhibisyonu ve İnhibitörleri	10
2.6. Hücre Kültürü	14
2.6.1. Primer Hücre Kültürü	14
2.6.2. Sekonder Hücre Kültürü	15
3. GEREÇ VE YÖNTEM	16
3.1. Dahil Edilme ve Dışlama Kriterleri	16
3.2. Çalışma Planı	16
3.2.1. Örnek Toplama Aşaması	18
3.2.1.1. Hastalardan örneklerin elde edilme aşaması	18
3.2.2. Laboratuvar Çalışma Aşaması	18
3.2.2.1. Hücre elde etme ve dondurma aşamaları	19
3.2.2.2. Ön deney aşaması	21
3.2.2.3. Hücrelerin çözülmesi aşaması	22
3.2.2.4. Hücrelerin Kültür Ortamlarının Yenilenmesi	22
3.2.2.5. Hücrelerin Pasajlanması	22
3.2.2.6. İlaç Hazırlanması ve Uygulanması	23
3.2.2.7. Hücre Canlılık Testi	24
3.2.2.8. PI ile Flow Sitometride Apoptoz Tayini	28
3.2.2.9. İmmünohistokimyasal İnceleme	29
3.2.2.10. Hastaların Patolojik ve Klinik Verileri	32
3.3. İstatistiksel Analiz	32
4. BULGULAR	33
5. TARTIŞMA	46
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	51
7. KAYNAKLAR	53
8. EKLER	60

KISALTMALAR

AJCC	: American Joint Committee on Cancer
APC	: Antijen sunan hücre
BCG	: Bacillus Calmette Guérin
CIS	: <i>Karsinoma in-situ</i>
CTLA-4	: Sitotoksik T-lenfosit ilişkili Antijen-4 / Cytotoxic T-lymphocyte Associated Antigen-4
DMEM	: Dulbecco's Modified Eagle's medium
DMSO	: Dimethyl sulfoxide
EAU	: Avrupa Üroloji Derneği / European Association of Urology
EORTC	: European Organization for Research and Treatment of Cancer
FBS	: Fetal bovine serum
ISI	: Hemen tek doz intravezikal kemoterapi instilasyonu
İHK	: İmmünohistokimya
KİMK	: Kas invaziv mesane kanseri
KİOMK	: Kas invaziv olmayan mesane kanseri
MMC	: Mitomisin-C
MNC	: Mononükleer hücreler
PD-1	: Programlanmış Ölüm-1 / Programmed Death-1
PD-L1	: Programlanmış Ölüm Ligand-1 / Programmed Death Ligand-1
PD-L2	: Programlanmış Ölüm Ligand-2 / Programmed Death Ligand-2
RPMI	: Roswell Park Memorial Institute medium
P/S	: Penisilin / Streptomisin
Re-TUR	: Tekrar TUR
TİMH	: Tümörü infiltre eden mononükleer hücre
TUR-Mt	: Transüretral rezeksiyon
WHO / DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
WST-1	: Water-Soluble Tetrazolium Salt -1

ŞEKİLLER DİZİNİ

- Şekil 1.** İki farklı hastaya ait imprint ile tanısal doğrulama
- Şekil 2.** Bir hastaya ait -80 derece kaldırılan doku, hücre ve kan örnekleri
- Şekil 3.** Bir hastaya ait %80 konfluent olan tümör hücrelerinin ilaç uygulamaları için 96 well plate'lere ekilmesi. Her koşulun 6 kuyucuyla temsili
- Şekil 4.** MS25 olgusuna ait hücrelerin kontrol grubu 24. saat görüntüsü
- Şekil 5.** MS25 olgusuna ait hücrelerin MMC uygulaması öncesi ve sonrası 24. saat görüntüleri
- Şekil 6.** MS25 olgusuna ait hücrelerin BCG uygulaması öncesi ve sonrası 24. saat görüntüleri
- Şekil 7.** MS25 olgusuna ait hücrelerin Nivolumab uygulaması öncesi ve sonrası 24. saat görüntüleri
- Şekil 8.** MS25 olgusuna ait hücrelerin İpilimumab uygulaması öncesi ve sonrası 24. saat görüntüleri
- Şekil 9.** Bir hastaya ait her bir kuyucuğa uygulanan ilaç sonrası yapılan WST-1 canlılık testi sonuçlarının ELİSA plak okuyucusundaki çıktısı
- Şekil 10.** İHK incelemedeki tümöral ve peritümöral CTLA-4 boyaması
- Şekil 11.** İHK incelemedeki tümöral ve peritümöral PD-1 boyaması
- Şekil 13.** İHK incelemedeki tümöral ve peritümöral PD-L2 boyaması
- Şekil 14.** Gruplarda ilaç uygulamaları sonrası elde edilen hücre canlılık oranları
- Şekil 15.** İHK incelemede saptanan tümöral CTLA-4 ekspresyon düzeyine göre CTLA-4 negatif ve pozitif olgulardaki ilaç uygulamaları sonrası canlılık oranları
- Şekil 16.** İHK incelemede saptanan PD-L1 ekspresyon düzeyine göre PD-L1 negatif ve pozitif olgulardaki ilaç uygulamaları sonrası canlılık oranları
- Şekil 17.** EORTC risk sınıflamasına göre orta risk ve yüksek risk gruplarında ilaç uygulamaları sonrası elde edilen hücre canlılık oranları
- Şekil 18.** Tedavi görmemiş ve takipte rekürrens gözlenen ve gözlenmeyen olgularda ilaç uygulamaları sonrası hücre canlılık oranları
- Şekil 19.** BCG ile tedavi görmüş ve takipte rekürrens gözlenen ve gözlenmeyen olgularda ilaç uygulamaları sonrası hücre canlılık oranları

TABLÖLAR DİZİNİ

- Tablo 1.** Mesane tümörlerinde DSÖ 2016 sınıflama sistemi
- Tablo 2.** American Joint Committee on Cancer (AJCC) Evreleme sistemine göre (8. edisyon, 2017) mesane kanserinde TNM sınıflaması
- Tablo 3.** Mesane kanserinde 2004/2016 WHO derecelendirmesi (4. edisyon)
- Tablo 4.** Çalışma planı
- Tablo 5.** Kullanılan cihazlar
- Tablo 6.** Hastaların demografik verileri ve klinikopatolojik özellikleri
- Tablo 7.** Her hastaya ait patolojik sonuçlar, evre, ek tedavi bulguları ve rekürrens durumu ile MMC, BCG, Nivolumab ve İpilimumab uygulamaları sonrası primer hücre kültürü canlılık oranları
- Tablo 8.** Grupların ilaç uygulamaları sonrası 24. saat WST-1 ortalama canlılık oranları ile ortanca düşüş miktarları
- Tablo 9.** Tümör dokularında yapılmış olan immünohistokimyasal inceleme sonuçları
- Tablo 10.** İHK incelemede tümöral ve peritümöral immün kontrol noktası ekspresyon düzeylerine göre ilaç uygulamaları sonrası hücre kültürlerindeki ortalama canlılık oranları
- Tablo 11.** İHK incelemede tümöral ve peritümöral immün kontrol noktası ekspresyon düzeylerine göre ilaç uygulamaları sonrası hücre kültürlerindeki iyi yanıt oranları

1. GİRİŞ VE AMAÇ

1.1. Problemin Tanımlanması

Mesane kanseri ürolojik kanserler arasında en morbid ve en mortal kanserlerden biridir (1). Mesane kanseri tanı ve birinci basamak tedavisinde mesane tümörü transüretral rezeksiyonu (TUR-Mt) uygulanmaktadır (2). TUR-Mt sonrası, tanı anında hastaların %70-75'ini kas invaziv olmayan (*karsinoma in-situ* (CIS), Ta ve T1) mesane kanserleri (KİOMK), geri kalan %25-30'unu ise kas invaziv (T2-4) mesane kanserleri (KİMK) oluşturmaktadır (2,3). KİOMK tedavisinde birinci basamak TUR-Mt uygulaması sonrası rekürrens ve progresyon riski nedeniyle European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) risk gruplarına göre adjuvan intravezikal kemoterapi (Mitomisin-C (MMC), Epirubisin ve Doksorubisin) ya da immünoterapi (Bacillus Calmette Guérin (BCG)) önerilmektedir. Tedavi sonrası sistoskopik takip de yine bu risk gruplarına göre uygulanmaktadır. KİMK tedavisinde Avrupa Üroloji Derneği (European Urology (EAU)) kılavuzlarına göre neoadjuvan ya da adjuvan kemoterapi / immünoterapinin eşlik edebildiği radikal sistektomi (RS), üriner diversiyon ve genişletilmiş lenf nodu disseksiyonu temel tedavi yaklaşımını oluşturmaktadır (1,3,4).

EORTC risk sınıflamasına göre KİOMK üç temel grupta değerlendirilmektedir. Bunlar düşük-riskli, orta-riskli ve yüksek-riskli tümörlerdir (2). Özellikle orta-risk ve yüksek-risk KİOMK hastalarında, primer TUR-Mt ya da tekrar TUR (Re-TUR) sonrası intravezikal olarak uygulanan kemoterapiler rekürrens riskini azaltmaktadır fakat progresyon riskini azaltmamaktadır ve minör yan etkiler göstermektedir. İntravezikal BCG (indüksiyon ve idame) immünoterapisi ise tedavi sonrası tümör rekürrens ve progresyon riskini azaltmada intravezikal kemoteraplere göre daha üstündür fakat toksisitesi daha fazladır (2,5). Fakat BCG immünoterapisine rağmen özellikle yüksek-riskli hastalarda %40-50 oranlarında tümör rekürrensi ve progresyonu gözlenebilmektedir (2). Bu yüzden, BCG yanıtı KİOMK hastalarında ek tedavi seçeneklerine ihtiyaç duyulmaktadır. Benzer şekilde tedavi ihtiyacının olduğu platin kemoterapisi sonrası ya da platin kemoterapisi uygun olmayan metastatik KİMK hastalarında, immün kontrol noktası (checkpoint) inhibitörleri

kullanıma girmiştir (6-10). Kontrol noktası inhibitörlerinin benzer şekilde BCG yanıtı KİOMK tedavisindeki kullanımı ve bu alanda devam eden çalışmalar bu ilaçların önemli bir seçenek olabileceğini göstermektedir (3,11).

Mesane kanserleri daha önce bir çok çalışmada basit yöntemler ile hücre kültüründe üretilmiştir. Bu özelliğinden dolayı hem mesane tümör dokusundan elde edilen primer hücre kültürleri hem de standardize edilmiş olan hücre hatları karsinogenez ve ilaç çalışmalarında kullanılmaktadır (12-14). Önceki çalışmamızda hastaların mesane kanseri dokularından elde ettiğimiz primer hücre kültürlerinde *ex-vivo* kemoterapi ve immünoterapi yanıtlarını değerlendirerek hastaya özgü ilaç duyarlılık düzeylerini araştırdık ve “oncogram” modeli oluşturduk (13). Fakat KİOMK hastalarından elde edilmiş olan primer hücre kültürlerinde yeni kontrol noktası inhibitörlerinin değerlendirildiği herhangi bir *ex-vivo* çalışma bulunmamaktadır. Ayrıca bu ilaçların standart tedaviler olan BCG ve MMC ile karşılaştırmalı sonuçları da merak edilen bir diğer önemli nokta olarak karşımıza çıkmaktadır.

1.2. Çalışmanın Amacı

Bu çalışmada ise, yeni immünoterapötik ajanlar olan kontrol noktası inhibitörlerinin standart ajanlar olan BCG immünoterapisi ya da MMC kemoterapisi ile birlikte orta-risk ve yüksek-risk KİOMK hastalarındaki etkinliğini mesane kanseri primer hücre kültüründe araştırmayı ve diğer klinik ve patolojik bulgular ile ilişkisini ortaya koymayı amaçladık.

1.2. Çalışmanın Hedefleri

Çalışmadaki hedeflerimiz primer mesane kanseri veya tümör nüksü saptanan hastalardan rutin olarak uygulanan TUR-Mt sonrası:

- 1- Rutin olarak incelenen patoloji preparatındaki parafin bloklarda ek olarak immünhistokimyasal (İHK) incelemede mesane tümörü ve çevre immün sistem hücrelerinde Programmed Death-1 (PD-1), Programmed Death-Ligand

- 1 (PD-L1) ve Ligand 2 (PD-L2) ve Cytotoxic T-lymphocyte Associated Antigen-4 (CTLA-4) ekspresyon düzeylerinin incelenmesi.
- 2- Üretilen mesane kanseri primer hücre kültürlerine hastanın kendi T lenfositlerinin yanı sıra BCG, MMC, İpilimumab ve Nivolumab uygulayarak ilaçlara verilen tümör yanıtlarının ortaya konulması.
- 3- İHK incelemede ekspresyon düzeyleri ile ilaç yanıtları arasındaki ilişkinin ortaya konulması.
- 4- Ayrıca İHK incelemelerin patolojide rutin uygulama gerekliliği ve ilaç tedavisinin etkinliğini öngörmedeki rolünün sorgulanması.
- 5- Son olarak, özellikle orta-riskli ve yüksek-riskli KİOMK tedavisinde standart olarak uygulanan MMC ve BCG'nin hücre kültürü yanıtlarının Nivolumab ve İpilimumab yanıtları ile karşılaştırılarak ortaya konulması

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Mesane Kanseri Epidemiyoloji, Etiyoloji ve Olası Risk Faktörleri

Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı / IARC tarafından raporlanan Globocan 2020 verilerine göre mesane kanseri dünya çapında 573000 yeni tanı ve 213000 ölüm ile en çok tanı alan 10. kanserdir (15). Erkeklerde kadınlara oranla yaklaşık 4 kat fazla gözlenmektedir (15). Erkeklerde en sık görülen kanserler arasında 6. sırada iken ölümden 9. sırada yer almaktadır (15). Globocan 2020 Türkiye verilerini incelediğimizde ise, mesane kanseri her iki cinsiyette %5,2 ile en sık 6. kanser iken erkeklerde ise %7,9 oran ile 4. sıklıkta gözlenmektedir (16). Türkiye kanser istatistikleri 2016 yılı raporuna göre de erkeklerde en sık gözlenen 4. kanser özelliğini taşımakla birlikte >70 yaş erkeklerde gözlenen en sık 3. kanserdir (17). Amerika Birleşik Devletleri'nde her iki cinsiyette %3,5 ile 6. sırada ve erkeklerde %5 ile 4. sırada iken, Orta ve Doğu Avrupa'da her iki cinsiyette %4,8 ile 5. sırada, erkeklerde ise %6,6 ile 4. sırada yer almaktadır (18,19). Amerika Birleşik Devletleri'nde 2021 yılı için her iki cinsiyette tahmin edilen yeni mesane kanseri vaka sayısı yaklaşık 83730, erkeklerde ise 64280 olarak hesaplanmıştır (20). Amerika Birleşik Devletleri'nde tahmin edilebilir kansere bağlı ölümler arasında ise %4'lük oran ile 8. sırada yer almaktadır (20).

Mesane kanseri herhangi bir yaşta görülebilmekle birlikte, genellikle orta ve ileri yaş hastalığı olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu nedenledir ki, yeni tanı hastaların yaklaşık %90'ını 60 yaş ve üstü bireyler oluşturmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde ortalama tanı yaşı 72 olarak bildirilmiştir (21).

Mesane kanseri için olası risk faktörlerine baktığımızda, en önemli risk faktörünün sigara olduğunu görüyoruz (21). Diğer bir önemli risk faktörünü kimyasallar oluşturmaktadır. Bunlar, arsenik, amino kökenli aromatik hidrokarbonlar, klorize alifatik hidrokarbonlar (kömür tozu), beta-naftilamin, 2-naftilamin, benzidin gibi endüstride sıklıkla kullanılan kimyasal karsinogenlerdir (22-24). Enfeksiyonlar özellikle kronik süreçte mesane karsinogenezine neden olabilmektedir. Özellikle *Schistosoma haematobium*'un neden olduğu inflamasyon zemininde skuamöz hücreli karsinom gelişebilmektedir. Ayrıca *Proteus*, *Escherichia coli* ve *Mycobacterium*

tuberculosis'in de karsinogeneze neden olabileceği ile ilgili raporlar mevcuttur (22,23). Diğer risk faktörleri ise radyasyon ve siklofosfamid olarak sıralanabilir (25,26).

2.2. Mesane Kanseri Patolojik Sınıflandırması

Mesane kanserlerinin büyük çoğunluğunu (%90) ürotelyal epitelden kaynaklanan ürotelyal karsinomlar oluşturmaktadır. Geri kalan %10'unu ise non-ürotelyal karsinomlar oluşturur (27). Mesane tümörlerinin 2016 Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ/WHO) sınıflaması Tablo 1'de verilmiştir (28).

2.3. Mesane Kanseri Evreleme ve Derecelendirmesi

Mesane kanseri evrelemesinde American Joint Committee on Cancer (AJCC) evreleme sistemi TNM sınıflaması kullanılmaktadır (29). AJCC 2017 evreleme sisteminin güncel 8. edisyonu Tablo 2'de verilmiştir. Mesane kanseri derecelendirmesi ise WHO derecelendirmesi kullanılmaktadır. Mesane kanserinin güncel 2004/2016 WHO derecelendirme sistemi 4. edisyonu Tablo 3'te verilmiştir.

Tablo 1. Mesane tümörlerinde DSÖ 2016 sınıflama sistemi

Ürotelyal Tümörler İnfiltratif ürotelyal karsinom: Nested Mikrokistik Mikropapiller Lenfoepitelyoma benzeri Plazmositoid /Taşlı yüzük hücreli / Diffüz Sarkomatoid Dev hücreli Non-invaziv ürotelyal neoplaziler: Ürotelyal karsinoma in-situ Non-invaziv papiller ürotelyal karsinom, yüksek derece Non-invaziv papiller ürotelyal karsinom, düşük derece Düşük malignite potansiyelli papiller, ürotelyal neoplazi Malignite potansiyeli belirsiz ürotelyal proliferasyon Ürotelyal Displazi Skumöz hücreli neoplaziler Saf skumöz hücreli karsinom Verrüköz karsinom Skumöz hücreli papillom Glandüler neoplaziler Adenokarsinom (enterik, müsinöz, Mikst) Villöz adenoma Urakal karsinom Müllerien tip tümörler Berrak hücreli karsinom Endometrioid karsinom	Nöroendokrin Tümörler Küçük hücreli nöroendokrin karsinom Büyük hücreli nöroendokrin karsinom İyi differansiye nöroendokrin karsinom Melanositik Tümörler Malign melanom Nevüs Melanosis Mezenkimal Tümörler Rabdomyosarkom Leiomyosarkom Anjiosarkom İnflamatuvar myofibroblastik tümör Perivasküler epiteloïd hücreli tümör Soliter fibröz tümör Leiomyiom Hemanjiyom Granüler hücreli tümör Nörofibrom Hematopoetik ve lenfoid tümörler Diğer tümörler
--	---

Tablo 2. American Joint Committee on Cancer (AJCC) Evreleme sistemine göre (8. edisyon, 2017) mesane kanserinde TNM sınıflaması

T: Primer Tümör Tx: Değerlendirilemeyen primer tümör T0: Primer tümör bulgusu yok Ta: Non-invaziv papiller karsinom Tis: Karsinoma <i>in situ</i>: "flat / yassı tümör" T1: Tümör subepitelyal bağ dokuya invaze T2: Tümör muscularis propriaya invaze T2a: yüzeysel muscularis propriaya invaze (iç yarı) T2b: derin muscularis propriaya invaze (dış yarı) T3: Tümör perivezikal dokuya invaze T3a: mikroskopik invazyon T3b: makroskopik invazyon T4: Tümör herhangi birine invaze: Prostatik stroma, seminal vezikül, uterus, vajina, pelvik ve abdominal duvar T4a: prostatik stroma, uterus, vajina invazyonu
N: Bölgesel Lenf Nodları Nx: Bölgesel lenf nodları değerlendirilemez N0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok N1: Gerçek pelviste (hipogastrik, obtrator, presakral veya eksternal iliak) tek bir lenf nodu metastazı N2: Gerçek pelviste (hipogastrik, obtrator, presakral veya eksternal iliak) birden fazla lenf nodu metastazı
M: Uzak Metastaz M0: Uzak metastaz yok M1: Uzak metastaz

Tablo 3. Mesane kanserinde 2004/2016 WHO derecelendirmesi (4. edisyon)

Ürotelyal papillom
İnverted ürotelyal papillom
Malignite potansiyeli belirsiz ürotelyal proliferasyon (hiperplazi)
Ürotelyal displazi
Düşük malignite potansiyelli papiller ürotelyal neoplazi (DMPUN)
Ürotelyal karsinoma in-situ
Düşük dereceli papiller ürotelyal karsinom
Yüksek dereceli papiller ürotelyal karsinom

2.4. Mesane Kanseri Tanısı, Sınıflandırması ve Yönetimi

Mesane kanseri tanı ve birinci basamak tedavisinde kullanılan standart yöntem TUR-Mt'dir (2). TUR-Mt sonrası tanı anında hastaların %70-75'ini KİOMK (patolojik evresi CIS, Ta ve T1) oluşturmaktadır. Geri kalan %25-30'unu ise KİMK (T2-4) oluşturmaktadır (2,3). KİMK yönetiminde EAU kılavuzlarına göre neoadjuvan ya da adjuvan kemoterapi (platin bazlı kemoterapi) veya immünoterapinin eşlik edebildiği RS, üriner diversiyon ve genişletilmiş lenf nodu disseksiyonu temel tedavi yaklaşımını oluşturmaktadır (1,3,4). KİOMK yönetiminde ise rekürrens ve progresyonu öngörmek adına EORTC risk grupları tanımlanmış olmakla birlikte hasta takip ve tedavi protokolleri bu sınıflamaya göre önerilmektedir (2). EORTC risk sınıflamasına göre KİOMK'ler üç temel grupta değerlendirilmektedir. Bunlar düşük-riskli, orta-riskli ve yüksek-riskli tümörlerdir (2). EORTC risk gruplarına göre KİOMK tedavisinde hem TUR-Mt sonrası MMC ya da Epirubisin ile tek doz intravezikal kemoterapi instilasyonu (ISI), hem de adjuvan intravezikal kemoterapi (MMC, Epirubisin ve Doksorubisin) ya da immünoterapi (BCG) önerilebilmektedir. Tedavi sonrası sistoskopik takip de yine bu risk gruplarına göre uygulanmaktadır. Düşük-riskli ve düşük rekürrens skoru olan orta-riskli tümörlerde TUR-Mt sonrası ISI önerilmektedir. Özellikle orta-riskli ve yüksek-riskli KİOMK hastalarında primer TUR-Mt ya da Re-TUR sonrası intravezikal olarak uygulanan adjuvan kemoterapiler rekürrens riskini azaltmaktadır fakat progresyon riskini azaltmamaktadır ve minör yan etkiler göstermektedir. İntravezikal adjuvan BCG (indüksiyon ve idame) immünoterapisi ise tedavi sonrası hem tümör rekürrensini hem de progresyon riskini azaltmada intravezikal kemoterapilere göre daha üstündür fakat toksisitesi daha fazladır (2,5). Fakat BCG immünoterapisine rağmen özellikle yüksek-riskli hastalarda %40-50 oranlarında tümör rekürrensi ve KİMK'e progresyon gözlenebilmektedir (2). Hem BCG tedavisine yanıtızsızlık hem de toksisite riski nedeniyle alternatif tedavi arayışları ise halen devam etmektedir. Benzer şekilde alternatif tedavi ihtiyacının olduğu platin kemoterapisi sonrası ya da platin kemoterapisi uygun olmayan metastatik KİMK hastalarında immün kontrol noktası (checkpoint) inhibitörleri şu an için ihtiyacı karşılamış görünmektedir (6-10). İmmün kontrol noktası inhibitörlerinin

BCG yanıtızsız KİOMK tedavisindeki kullanımı ve bu alanda devam eden çalışmalar bu ilaçların önemli bir seçenek olabileceğini göstermektedir (3,11).

Mesane kanserlerinin birçok özelliğinden dolayı immünoterapi tedavide önemli bir yer tutmuştur. Bu özelliklerine bakacak olursak, tüm kanserler arasında mutasyon yükü en yüksek kanserlerden biri mesane kanseridir. Bu nedenledir ki yüksek antijenik potansiyele sahiptir (30). Mesane kanseri intravezikal alanda geniş bir yüzeyle temas halindedir. Bu özelliği ise mesane kanserlerini lokal olarak tedavi ve takip edilebilir kılmaktadır. Fakat tüm pozitif özelliklerine rağmen bu kanserlerin tedavi başarısı istenilen düzeylere ulaşamamıştır. Tedavi başarısını istenilen düzeylere çıkarmak amacıyla birçok alanda yeni araştırmalar yapılmaktadır. Bu araştırmalardan en önemlilerini yeni immünoterapi araştırmaları oluşturmaktadır (31).

2.5. Mesane Kanseri Tedavisinde İmmünoterapi

2.5.1. Mesane Kanserinde İmmünoterapinin Temeli

İmmün sistem ile kanserler arasındaki ilişkinin temellerine bakarsak 1891 senesine dayandığını görürüz. Fakat immünoterapiye bakacak olursak 1976 yılında Morales ve arkadaşları BCG'nin mesane kanseri tedavisinde etkili bir ajan olduğunu raporlamışlardır. BCG'nin mesane kanseri tedavisinde kullanılmaya başlanması ile birlikte 2021 yılına gelmemize rağmen BCG halen yüksek risk KİOMK tedavisinde adjuvan olarak kullanılmaktadır (2, 32).

2.5.2. BCG ve Mesane Kanseri

BCG, tüberküloz aşısı amacıyla *mycobacterium bovis*'ten Albert Calmette ve Camille Guérin tarafından geliştirilmiştir (33). Fakat BCG'nin immün sistem üzerindeki pozitif etkileri nedeniyle BCG kanser immünoterapisinde de kullanılmaya başlanmıştır. Öncelikle farelerde implant tümörlerdeki etkinliği gösterildikten sonra özellikle lösemi ve melanom tedavisinde kullanılmıştır. BCG ilk kez melanomun mesane metastazında intralezyoner uygulama ile mesanede kullanılmıştır (34,35). Daha sonra Morales ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen çalışmada intravezikal BCG'nin KİOMK hastalarındaki etkinliği gösterilmiştir (36). Çalışmada sık nüks ve

inkomplet rezeksiyon olan hastalara 6 hafta boyunca 120mg intravezikal BCG ve intradermal BCG uygulaması yapılmıştır (32). O dönemden bu yana BCG'nin orta risk ve yüksek risk KİOMK tanısı sonrası indüksiyon kullanımı 6 haftalık intravezikal kullanım şeklinde uygulanmaktadır (2). Etki mekanizmasını incelediğimizde, BCG ürotelyal hücrelere makropinositoz yapmakta, MHC class II upregülasyonu ve sitokin salınımına neden olmakta, Th1'lerin peritümöral infiltrasyonu ile CD8+ hücreler, doğal öldürücü hücreler ve granüositler ile sitotoksik cevap oluşturmaktadır. Yani kısaca immün sistem aktivasyonu vasıtasıyla immün cevap oluşturarak etki etmektedir (37).

2.5.3. Kontrol Noktası İnhibisyonu ve İnhibitörleri

Kontrol noktası inhibisyonu, immünoonkoloji alanında son dönem en çok araştırılan konuların başında yer almaktadır. Özellikle antijenik potansiyeli yüksek tümörlerden melanom ve küçük hücreli dışı akciğer kanserindeki kullanım onaylarının ardından ürolojik tümörlerdeki kullanımı da gündeme gelmiştir. Kontrol noktası mekanizmasını incelediğimizde, T hücre regülasyonunun hedeflendiğini görmekteyiz. Kısaca inhibitör sinyallerin azaltılması ile birlikte arttırılan T hücre aktivitesi ve immün aktivasyon sağlanmaktadır. Bu çalışmalar bize, eskiden beri bildiğimiz aktivatör T hücre reseptörlerinin yanında birçok inhibitör ve kostimülatör reseptörlerin varlığını ve etkilerini de göstermiştir (38,39,40). İnhibitör moleküllere baktığımızda en önemlilerinin CTLA-4, PD-1, PD-L1 ve PD-L2 olduğunu görmekteyiz.

2.5.3.1. CTLA-4 ve İnhibitörü (İpilimumab)

T hücre yüzey moleküllerinden CTLA-4'ün T hücre regülasyonunda önemli bir molekül olduğu bilinmektedir. T hücre yüzeyindeki CTLA-4, antijen sunan hücre (APC) (Dendritik hücre) yüzeyindeki B7 ailesi ligandları için (B7-1 ve B7-2) CD28 ile yarışarak etkileşime girmektedir (40). Fakat gerçekleşen etkileşim, CD28'in aksine lenfoid alanlardaki T hücre inhibisyonunu arttırmaktadır. Bu durum araştırmalarda, CTLA-4 inhibisyonu ile immün cevap oluşumunun sağlanabileceğini göstermektedir. Monoklonal anti-CTLA-4 antikoru olan İpilimumab ile B7-CTLA-4 kompleksi bloke edilmekte ve oluşan immün yanıtta T hücre aktivasyonu sağlanarak antitümöral etkiler

oluşmaktadır (40). İpilimumab, docetaxel sonrası progresif kastrasyon dirençli metastatik prostat kanserli hastalarda PSA yanıtı ve progresyonsuz sağkalımda plaseboya kıyasla anlamlı saptanmıştır (4 ay ile 3,1 ay) (41). Mesane kanserinde, özellikle lokalize ve ileri evre hastalıkta İpilimumab ile ilgili çalışmalarda yan etkiler bildirilmiştir (42).

2.5.3.2. PD-1 ve Ligandları (PD-L1 ve PD-L2)

PD-1 reseptörü (CD279) ve ligandları PD-1 ligand 1 (PD-L1, B7-H1 ve CD274) ve PD-1 ligand 2 (PD-L2, B7-DC ve CD273), inhibitör moleküllerden olan B7 ailesinin hücre yüzeyi proteinleridir. PD-L1, APC, T Hücre, kök hücreler ve çeşitli hücrelerin yüzeyinde bulunabilmektedir (40,43). PD-L2 ise az sayıda hücrede saptanmaktadır. PD-L1 ve PD-L2, T hücre yüzeyindeki PD-1 reseptörüne bağlanırlar. Bu reseptör ve ligandları T hücrelerin immün modülasyonundan sorumlu olan önemli moleküllerdendir. PD-1, CTLA-4 gibi TCR aracılı T hücre fonksiyonunu inhibe etmektedir. Fakat etkisini CTLA-4'ün aksine lenfoid alanlarda değil de tümör mikroçevresinde yapmaktadır (44). Tümör hücrelerinde upregüle PD-L1'in immün sistemden kaçışta önemli bir mekanizma olduğu bilinmektedir (45). Buna paralel olarak, immunohistokimyasal araştırmalarda da artmış PD-L1 ekspresyonunun kötü patolojik bulgular ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (46).

2.5.3.3. Atezolizumab (PD-L1 inhibitörü)

Yeni nesil immünoterapötikler, immün sistem aktivasyonundan ziyade immün sistem inhibisyonunu inhibe ederek etki göstermektedirler (40). Bu ilaçlardan biri olan, monoklonal IgG1 antikoru, Atezolizumab TECENTRIQ® hem tümör hücresi hem de T lenfositini aktive eden Dendritik APC yüzeyindeki PD-L1'e bağlanarak T hücre inhibisyonunu inhibe etmektedir. Atezolizumab, kemoterapi sonrası progresyon gözlenen ileri evre mesane kanserlerinde FDA onayının ardından kullanılmaktadır (38,47). Onay, faz I ve II çalışmalardan elde edilmiş olan PD-L1 varlığına göre verilmiştir. Faz I'de yanıt oranı %25 olarak saptanmıştır. Fakat yanıt için tümörü infiltrate eden mononükleer hücrelerdeki (TİMH) skorlar etkili olmuştur. Buna göre, TİMH'de yüksek PD-L1 ekspresyonu saptanan hastalarda objektif yanıt oranı %50,

PD-L1 negatiflerde ise %8,3 olarak saptanmıştır. Faz II'de (IMvigor 210) toplam yanıt oranı %15 olan 310 hasta incelenmiş, yanıtlar ekspresyon oranları ile ilişkili saptanmıştır (47). Buna göre, TİMİH'lerde PD-L1 $\geq$ %5 olanlarda yanıt oranı %26 iken, %1-5 arası olanlarda %18 saptanmıştır. Bu çalışmanın kohort 2'sinde toplamda %16 iken TİMİH PD-L1 $\geq$ %5 saptananlarda %28 objektif yanıt saptanmıştır (47,48). Bir yıllık genel sağkalım ise TİMİH PD-L1 $\geq$ %5 olanlarda %50, tüm grupta %37 saptanmıştır (47,48).

2.5.3.4. Pembrolizumab (PD-1 inhibitörü)

Pembrolizumab KEYTRUDA® da benzer etki mekanizmasıyla T hücre yüzeyindeki PD-1 inhibisyonu üzerinden T hücre inhibisyonunu engelleyerek etki etmektedir. Rekürren veya metastatik ürotelyal karsinomlu hastaların tümör hücrelerinde PD-L1 %41 oranında gözlenmiştir (49). Yanıt oranı ise %24 saptanmıştır. KEYNOTE-012 faz Ib çalışmasında objektif yanıt oranı %25 iken, PD-L1 pozitiflerde (tümöral alanda $>$ %1) objektif yanıt oranı %38 saptanmıştır (50). KEYNOTE-052 faz II çalışmasının ilk 100 hasta analizinde ileri evre hastaların 1. basamak tedavisinde Pembrolizumab sonrası objektif yanıt %24 saptanmış olup, tümöral $>$ %10 PD-L1 pozitif olanlarda ise %36,7 saptanmıştır (51). KEYNOTE-045 faz III çalışmasında ise metastatik grupta pembrolizumab kemoterapiye göre sağkalım avantajı sağlamıştır (52). Pembrolizumabın kemoterapi ve radyoterapi kombinasyon çalışmaları (NCT02437370, NCT02690558, NCT02662062 ve NCT02621151) ise halen araştırılma aşamasındadır.

2.5.3.5. Nivolumab (PD-1 inhibitörü)

Nivolumab OPDIVO® benzer etki mekanizmasıyla T hücre yüzeyindeki PD-1 inhibisyonu üzerinden T hücre inhibisyonunu engelleyerek etki eden bir monoklonal antikordur. Metastatik ürotelyal karsinomlu hastalarda tümör hücrelerinde $\geq$ %1 PD-L1 saptananlarda Nivolumab sonrası objektif yanıt oranı %24, PD-L1 $<$ %1 olanlarda ise %26 saptanmıştır (53). CheckMate 275 çalışmasında tüm grupta %19,6 objektif yanıt gözlenmiş iken, tümöral PD-L1 $<$ %1 olanlarda %16,1 ve PD-L1 $\geq$ 5% olanlarda

%28,4 saptanmıştır (54). CheckMate 274 (NCT02632409) faz III çalışması ise araştırılma aşamasındadır.

2.5.3.6. Durvalumab (PD-L1 inhibitörü)

Atezolizumab ile aynı aileden olan ve benzer etki mekanizmasına sahip Durvalumab IMFINZI® de PD-L1 üzerinden etki göstermektedir. Metastatik ürotelyal karsinomlu hastalarda faz I/II çalışmasında objektif yanıt %31 iken, PD-L1 düşük (<%25) hastalarda %0, PD-L1 yüksek (≥%25) hastalarda %46 saptanmıştır (55).

2.5.3.7. Avelumab (PD-L1 inhibitörü)

Atezolizumab ile aynı aileden olan Avelumab BAVENCIO® da PD-L1 üzerinden etki göstermektedir. Avelumab, diğer PD-L1 inhibitörlerinin aksine PD-L1 inhibisyonunun yanında antikor bağımlı hücrel sitotoksiteye de sahiptir (56). JAVELIN faz Ib çalışmasında objektif yanıt oranının %16,5 olduğu saptanmıştır (57). JAVELIN faz III Mesane 100 çalışmasının ise (NCT02603432) sonuçları beklenmektedir.

2.5.3.8. PD-1/PD-L1 ve CTLA-4 inhibitör kombinasyonu

PD-1 T-hücre aktivasyonunun efektör fazında etkili olmakla birlikte PD-1/PD-L1 kompleksi periferik dokularda antijenlerin T hücrelerine sunumu esnasında oluşmaktadır (58). CTLA-4 ise regülatör T hücreleri ve CD-4 hücrelerinde eksprese edilmekle birlikte lenfatik dokulardaki T hücrelerin erken aktivasyonu esnasında etki göstermektedir (58). Bu iki hedefin birlikte inhibisyonunun tümör yanıtında pozitif bir katkı sağlayabileceği görüşü hakimdir (40). CheckMate 032 çalışmasında nivolumab ve ipilimumab kombinasyonu araştırılmıştır (34). Devam eden bir çalışmada (NCT02553642) ise PD-L1 ekspresyonu ile kombinasyon tedavisine yanıt oranları incelenmektedir. Bu reseptörlerin dışında hücre aktivasyonunu ve etkililiğini düzenleyen OX40 ve B7-H3 gibi T hücre yüzey reseptörleri tanımlanmıştır. Bunlardan, B7-H3'ün mesane kanserlerinde PD-1 ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (59).

2.5.3.9. KİMK ve KİOMK hastalarında kontrol noktası inhibitörlerinin yeri

KİMK’de neoadjuvan kemoterapi kombinasyonları önerilen tedavi prosedürleri olmakla birlikte, hastaların büyük bir kısmı radikal sistektomi sonrasında nüks gelişebilmektedir (60). Platin bazlı kemoterapi için uygun olmayan hasta grubunda ise tedavi modalitesi net değildir. Bu noktada, kontrol noktası inhibitörleri ve bunların kemoterapi ya da radyoterapi ile kombinasyonlarını içeren çalışmalar araştırılmaktadır (40). KİOMK hastalarında özellikle BCG yanıtızsız hasta popülasyonunda devam eden çalışmaların sonuçları beklenmektedir (40).

2.5.3.10. Ürotelyal tümör dokusunda PD-L1 ekspresyonları

Mesane kanserinde PD-L1 ekspresyonlarının incelendiği farklı çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmiştir. Radikal sistektomi sonrası patoloji spesmenlerinin %20'sinde $\geq$ %5 PD-L1 ekspresyonu izlenmiştir (61). Bellmunt ve ark tümör hücreindeki PD-L1 pozitifliğinin sınır değeri $\geq$ %5 olarak belirtilmiştir. TİMH’lerde %40 PD-L1 ekspresyonu izlenmekle birlikte pozitiflik ile sağkalım arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (62). Diğer çalışmalarda ise $>$ %12,2 ve $>$ %10 PD-L1 ekspresyon oranlarının tümörde yüksek derece ile ilişkili olduğu raporlanmıştır (63,64). Başka bir çalışmada ise tümör evresi ile PD-L1 pozitifliği ($\geq$ %1) arasında pozitif ilişki olduğu gösterilmiştir (46). Genel olarak, PD-L1 ekspresyonunu inceleyen çalışmalara baktığımızda, bazı sınırlılıkların olduğu göze çarpmaktadır. Yani dokunun alındığı organda, rezeksiyon yönteminde, İHK değerlendirme yönteminde, PD-L1 antikolarında ve ekspresyon pozitiflik oranlarında farklılıkların olduğu bilinmektedir (40,46,59,63).

2.6. Hücre Kültürü

2.6.1. Primer Hücre Kültürü

Dokunun mekanik ya da enzimatik ayrımı ile hedef hücrenin saflaştırılması ile elde edilen ilk kültürdür. Direkt olarak canlının (hayvan ya da insan) normal ya da neoplastik dokusundan elde edilebilir. Tek hücre kültürü ya da doku eksplantı olabilir.

Başlangıçta heterojendir (yoğun Fibroblast içerir). *In-vitro* olarak sınırlı yaşam ömrü ile birlikte diferansiye fenotipte devam ederler, başlıca tutunma bağımlıdırlar ve kontakt inhibisyon özelliği gösterirler (13,14). Mesane kanseri primer hücre kültürü *ex-vivo* araştırmaları için hastaların kanser dokusu ya da üriner eksfoliye edilmiş mesane kanseri hücrelerinden elde edilen hücreler kullanılmaktadır (13,14,65-68).

2.6.2. Sekonder Hücre Kültürü

Primer kültür hücreleri sub-kültür edildiğinde (pasajlama / transfer) “hücre hattı” elde edilir. Bunlar birkaç pasaj sonrası sekonder hücre kültürü halini alır. Böylece benzer fenotipteki hücre soyları elde edilir. Çok miktarda tutarlı hücrenin uzun süre devam ettirilmesi amaçlanır. Birçok mevcut hücre hattı, tümör rezeksiyonu sonrası insan ürotelyal karsinomundan primer kültür ile türetilmiştir. Bu durum türetilmiş hücrelerin ölümsüzleştirilmiş doğasını da yansıtmaktadır (69). Farklı derecelerde ve aşamadaki tümörleri temsil eden hücre hatları geliştirilmiş ve değişken şekilde karakterize edilmiştir. Yapılan araştırmalar sonunda ortaya çıkan bu hücre hatlarının elde edilmiş olduğu tümörlerin özelliklerini tamamen koruduğu gösterilmiştir (69,70). Fakat hücre hatlarının bir kısmı belli bir bölünme sayısı / ömrü olan sınırlı hücre hattı şeklinde iken büyük çoğunluğu *in vitro* transforme edilmiş, limitsiz proliferasyon yeteneği olan sürekli hücre hattıdır (69,70). Morfolojik olarak tümör ile benzer *in vitro* hücre hatları, ince yapı, tümör marker üretimi, ploidi, hücre yüzey özellikleri ve kemoterapiye yanıt gibi birçok fonksiyonel heterojenite göstermektedir. Hücre hatları, mevcut ve yeni sitotoksik ajanların tedaviye yanıtının incelenmesinde kullanılabilir tümör modelleri olarak karşımıza çıkmaktadır (71).

Lieber NM 1984 yılında, *in vitro* kemoterapi sensitivitesinin ürotelyal karsinom dahil olmak üzere diğer ürolojik malignitelerde kullanılabilirliğini ve bunun gelecekte iyi bir araştırma aracı olabileceği ilk kez vurgulamıştır (72). Nitekim günümüze geldiğimizde hem sekonder hücre kültürünü oluşturan hücre hatları hem de primer hücre kültürleri mesane kanseri temel araştırmalarının merkezinde yer almaktadır. Hatta N-methyl-N-nitrosourea ile indüklenmiş *ex vivo* hücre kültürlerinin rat modellerde ve 3D sferoid kültürlerdeki kullanımına kadar geniş bir yelpazede kendine yer bulmaktadır (73,74).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Etik kurul onayının ardından (Onay Numarası: 3320-GOA, 2017/24-23), 2018-2019 yılları arasında radyolojik görüntülemelerinde kitle şüphesi ile Üroloji kliniğine başvuran, yapılan sistoskopide mesane tümörü saptanan ve sonrasında TUR-Mt planlanan hastalar prospektif olarak değerlendirildi.

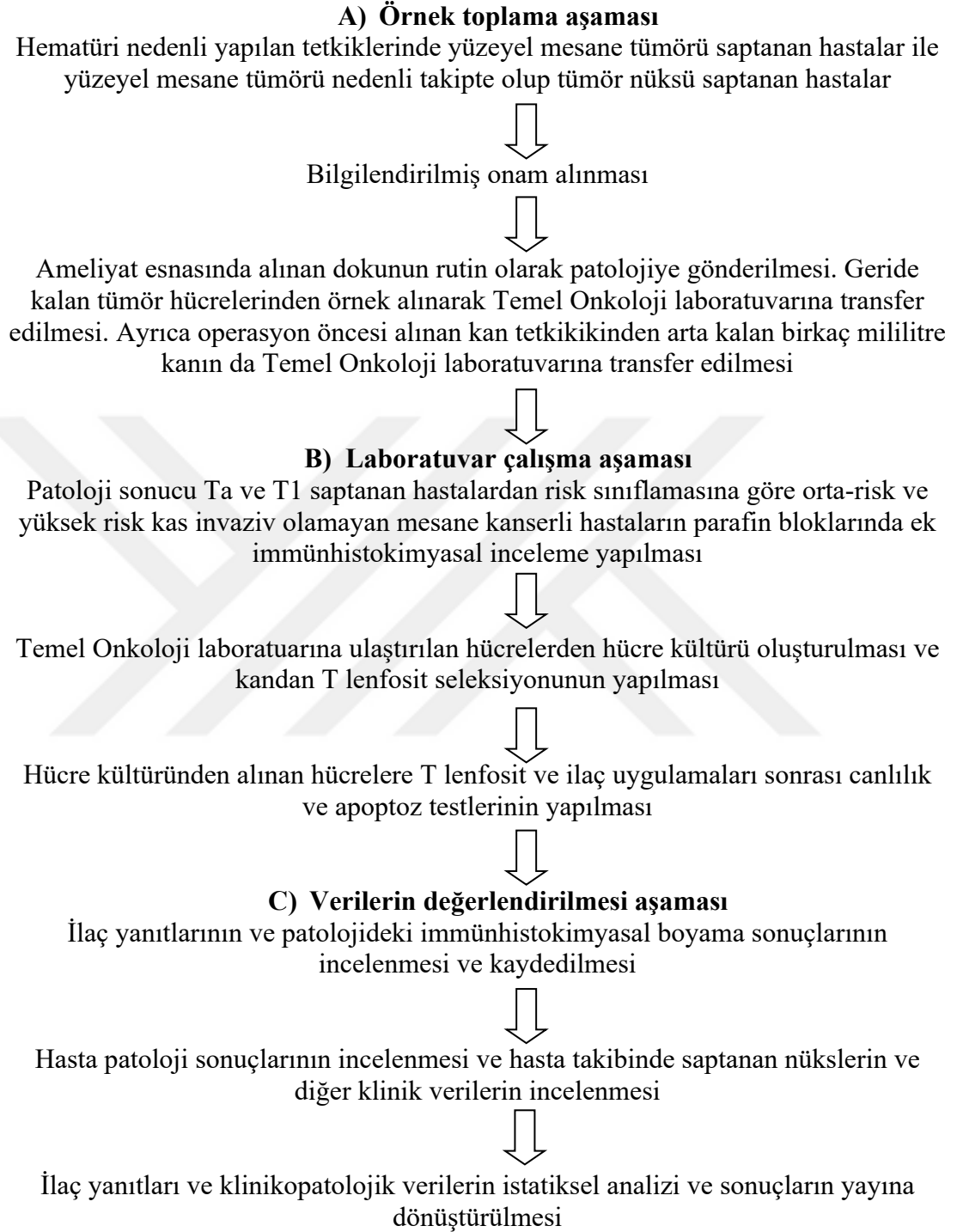
3.1. Dahil Edilme ve Dışlama Kriterleri

Araştırmaya Üroloji polikliniğine mesanede kitle nedeniyle başvurmuş hematürili >18 yaş kadın ve erkek hastalar ile KİOMK nedenli takip edilen ve tümör nüksü saptanan >18 yaş kadın ve erkek hastalardan sistoskopi sonucunda mesanede KİOMK uyumlu tümör gözlenen hastalar alınmıştır. TUR-Mt sonrası patoloji sonucu benign lezyon ve saf CIS gelen hastalar, patoloji sonucu KİMK (T2-4) gelen hastalar, patoloji sonucu ürotelyal karsinom dışı mesane tümörü patolojisi gelen hastalar, doku miktarı çalışma için yeterli olmayan hastalar ile araştırma için alınacak hücre miktarının hasta patoloji sonucunu etkileyecek düzeyde küçük tümöre sahip hastalar çalışmadan dışlanmıştır. Dışlama kriterleri sonrası çalışma için değerlendirilen hastalardan orta-riskli ve yüksek-riskli KİOMK saptanan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

3.2. Çalışma Planı

Çalışma planına baktığımızda, çalışmamız örnek toplama aşaması ve laboratuvar çalışma aşaması adı altında 2 temel aşamadan oluşmaktadır. Çalışma planı Tablo 4’te verilmiştir.

Tablo 4. Çalışma planı



3.2.1. Örnek Toplama Aşaması

3.2.1.1. Hastalardan örneklerin elde edilme aşaması

Aydınlatılmış hasta onamı sonrası, rutin TUR-Mt sonrası tümöral lezyonlardan artan tümör hücrelerini içeren en az 5x5x5 mm’lik taze tümör dokusu Roswell Park Memorial Institute (RPMI) medium ve %1 Penisilin Streptomisinden (P/S) oluşan transfer ortamına steril koşullarda konulmuştur. Operasyon öncesi alınan rutin kan tetkikinden enjektörde arta kalan birkaç mililitrelik kan EDTA’lı mor kapaklı tüpe konulmuştur. Elde edilmiş olan tümör dokusu ve kan her hasta için ayrı zamanlarda soğuk zincir ile hemen Temel Onkoloji laboratuvarına ulaştırılmıştır.

3.2.2. Laboratuvar Çalışma Aşaması

Temel Onkoloji laboratuvarına ulaştırılan her bir hasta örneği için Enstitümüzün standart primer mesane kanseri hücre kültürü prosedürü aşağıda da belirtildiği gibi ayrı ayrı işletilmiştir. Laboratuvar çalışmalarında kullanılan ve Temel Onkoloji Laboratuvarında bulunan cihazlar Tablo 5’te verilmiştir.

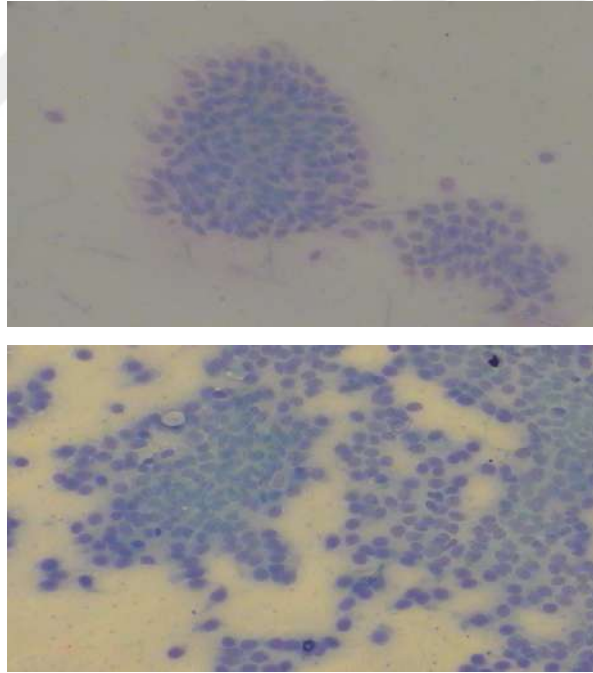
Tablo 5. Kullanılan cihazlar

Malzeme/Cihaz Adı	Marka
FETAL DANA SERUMU (FBS)	CEGROGEN
DMEM	CEGROGEN
RPMI 1640	CEGROGEN
Penisilin/Streptomisin	BIOCHROM
Fosfat Tamponlu Tuz Çözeltisi (PBS) (10X)	BIOCHROM
Tripsin/EDTA	BIOCHROM
Dimetil sülfoksit (DMSO)	MERCK
CO2 İnkübatörü	Thermo
25 cm ² 'lik Hücre Kültürü Kabı	Greiner Bio-one
75 cm ² 'lik Hücre Kültürü Kabı	Greiner Bio-one
Steril Tüp (15mL)	Greiner Bio-one
Steril Tüp (50mL)	Greiner Bio-one
Laminar Akımlı Kabinet	ESCO
Derin Dondurucu -80 C	Thermo
Buzdolabı +4 C	Ariston
Otoklav	Hirayama
L-Glutamin	BIOCHROM
Derin Dondurucu -20 C	Ariston

3.2.2.1. Hücre elde etme ve dondurma aşamaları

Laboratuvara transfer medyumunu içerisinde gelen her bir taze primer hasta dokusu bir pens veya pastör pipeti yardımı ile alınarak lam üzerine imprint uygulanması yapılmıştır. Toluedin blue ile uzman patolog tarafından dokunun mesane tümörü tanısı doğrulanmıştır (Şekil 1). Tanısal inceleme sonrası doku petri kabına alınarak üzerine incomplete RPMI eklenerek bistüri ile küçük parçalara ayrılmıştır. Dokunun içerisinden çıkarıldığı transfer ortamını içeren 15 ml'lik falkon 3000 rpm de 2dk santrifüj edilerek supernatant kısmı dökülerek üzerine içerisinde %5 dimethyl

sulfoxide (DMSO) ve %20 fetal bovine serum (FBS) içeren complete RPMI eklenerek, hücreler iyice süspanse edilmiştir. Daha sonrasında flowsitometride çalışılmak üzere -20'ye kaldırılmıştır. Mekanik parçalama sonrası küçük parçalara ayrılmış olan dokular RPMI ile dilüe edilip 50 mikrometre porlu filtre ile süzölmüştür. Tek tek ve küçük kümeler halinde elde edilen tümör hücreleri complete medium ile süspanse edildikten sonra hazırlanmış olan dondurma ortamı ile hücreler yavaşça dondurularak -80 derecede saklanmıştır (Şekil 2). Dondurma ortamı için Medium %70, DMSO %20 ve FBS %10 kullanılmıştır. Doku elde edilen hücreler dondurma ortamına eklenerek dondurma işlemi tercihen yavaş dondurma ile (1°C/dk) -20°C'de 1 gün, sonrasında -80°C olacak şekilde yapılmıştır. Elde edilmiş olan periferik kan örnekleri ile 2 cc ficoll paque solüsyonu kullanılarak 1600 rpm ile santrifüj edildi. Santrifüj sonrası mononükleer hücreler (MNC), santrifüjlenmiş periferik kanın ara katmanından ficoll paque solüsyonu ile ayrılmıştır. Daha sonra her hastadan elde edilen MNC'yi içeren tüpler sonraki deneyler için -80 °C'ye yavaşça donduruldu.



Şekil 1. İki farklı hastaya ait imprint ile tanısal doğrulama



Şekil 2. Bir hastaya ait -80 derece kaldırılan doku, hücre ve kan örnekleri

3.2.2.2. Ön deney aşaması

Çalışmaya alınan toplam 20 orta-riskli ve yüksek-riskli KİOMK hastasından elde edilmiş olan doku ve kan örnekleri toplandıktan sonra ön deney aşamasına geçilmiştir. Hasta örneklerinden elde edilecek olan primer hücre kültürü aşamasından önce laboratuvarımızda mevcut olan T24 mesane kanseri hücre hattı (American Type Culture Collection-ATCC® HTB-4™) üzerinde çalışmada yapılacak tüm deneyler ön deney olarak yapılmıştır. Ayrıca bu aşamada hücre kültüründe uygulanacak ilaç dozları da T24 hücre kültürü üzerinde belirlenmiştir. T24 hücre hattı, 81 yaşında mesane kanserli bir hastadan elde edilen grade 3 transizyonel hücreli karsinom hücrelerinden oluşmaktadır. T24 hücre hattı, Dulbecco's Modified Eagle's medium (DMEM) ve %1 L-Glutamin, %1 P / S ve %10 FBS ile kültüre edildi. Hücre kültürü 37°C ve %5 CO² koşullarında, hücre sayısı her koşul için ilaç uygulamaları için yeterli olana kadar devam etti. Tümör hücreleri tutunup %80 konfluent olunca ayrılan laboratuvarında mevcut olan 0 Rh (-) bir kişiden elde edilmiş olan T hücrelerin yanı sıra literatürde hücre kültürü için önerilen ilaç dozlarının 10 kat üstü ve altı doz aralığında MMC, BCG, Ipilimumab ve Nivolumab uygulanmıştır. Buna göre, MMC için 10-80 µM, BCG için 1,2-13,0 µg/ml, Nivolumab için 0,5-50 µg /ml ve Ipilimumab için 0,5-50 µg/ml doz aralıklarında ilaçlar uygulanmıştır. Avelumab, Atezolizumab ve Pembrolizumab ilaçları elde edilemediğinden çalışmada kullanılamamıştır. Proliferasyon yüzdesi (%), kontrol hücrelerindeki absorbanslara göre hesaplandı.

Daha sonra MMC, BCG, Nivolumab ve Ipilimumab dozları sırasıyla 60µM, 8 µg/ml, 5µg/ml ve 10µg/ml olarak belirlendi. İlaç uygulaması sonrası 24. saatte tripanblue ve WST-1 canlılık testleri ile canlılık düzeyleri test edilmiştir. Canlılık testi sonuçlarına göre primer hücre kültürlerinde uygulanacak ilaç dozları belirlenmiştir. Annexin V + Propidium Iodid ile apoptoz ve nekroz oranı bakılmıştır ancak bu aşamada ön deney hata vermiştir.

3.2.2.3. Hücrelerin çözülmesi aşaması

Primer kültür uygulamaları için ilaç dozlarının T24 hücre hattında belirlenmesinin ardından tüm hasta örnekleri, yani tüm dokular ve MNC çözdürüldü. Komplet halde önceden hazırlanmış 20% FBS içeren RPMI ortamının kuru etüvde 37°C ısınması sağlandı. Çözdürülecek olan hücreler için 25 cm²'lik flasklar hazırlandı. -80°C'de bulunan kriyovial içerisindeki hücre su banyosunda çözdürüldü. Tamamen çözünmüş olan hücreler 15 mL'lik steril falkon tüplere alındı ve üzerlerine 5mL besi ortamı eklenerek pipetaj yapıldı. Falkon tüpler 1300 rpm'de 7 dk santrifüjlendi. Süpernatant atıldıktan sonra, dipte kalan pellet 1 ml büyüme ortamı ile süspanse edildi ve 25cm²'lik flasklara toplam hacim 5ml olacak şekilde alındı. 24 saat sonra hücreler faz kontrast mikroskop ile morfolojik olarak değerlendirildi.

3.2.2.4. Hücrelerin Kültür Ortamlarının Yenilenmesi

Flasklara ekimi yapılan hücreler her gün düzenli olarak mikroskop ile kontrol edildi. Ortamın rengindeki sararma pH değişiminden kaynaklı olmaktadır ve hücrelere yeterli besin kalmadığı anlamına gelmektedir. Sararmış olan eski ortamlar steril pipet yardımıyla flasktan uzaklaştırıldı. Canlı olmayan hücreleri uzaklaştırmak için 37°C'ye ısıtılmış steril 2% P/S içeren PBS ile flasklar temizlendi. Flasklara hücrelere uygun olan ortamlar steril pipet ile eklendi.

3.2.2.5. Hücrelerin Pasajlanması

Flaskların içerisindeki eski ortam steril pipet ile uzaklaştırıldı ve flask PBS ile yıkandı. Önceden 37°C'ye ısıtılmış Trypsin/EDTA 25 cm²'lik flasklara 2 mL olacak şekilde eklendi. Trypsin eklenen hücre kültür kapları yaklaşık 1-2 dakika, %5 CO²

içeren 37°C'deki inkübatörde bekletildi. Hücrelerin flask yüzeyinden kalktığı mikroskopta gözlendikten sonra Tripsin/EDTA solüsyonunu inaktive etmek için flasklara 4 mL besi ortamı eklendi. Yapılan pipetajla birlikte hücreler 15 mL'lik falkon tüplerine aktarıldı. Falkon tüpler 1300 rpm'de 7 dakika santrifüjlendi. Santrifüj sonrasında süpernatant uzaklaştırıldı ve elde edilen pellet miktarına göre hücreler besi ortamlarıyla süspanse edildi. Elde edilen hücre süspansiyonu, uygun flasklara alındı. Flaskların üzerine hasta kodu, pasaj sayısı ve pasajlanma tarihi yazılarak hücreler 37°C'deki %5 CO₂ içeren inkübatöre kaldırıldı. Hücreler %85-90 konfluente ulaştığında hücreler pasaj işlemine alındı. Hücreler her well'de 10⁵ hücre olacak şekilde 24-well plate'e ekildi. Her well'e içinde %20 FBS içeren bir ml Leibovitz's L-15 medium eklendikten sonra, hücreler karbondioksit inkübatöründe %5CO₂ 37°C derecede 96 well plate'de inkübe edildi. Well'lerin 24 saat inkübasyonundan sonra tüm hücrelerin %80 konfluent olduğu gözlemlendi.

3.2.2.6. İlaç Hazırlanması ve Uygulanması

İlaç uygulamaları öncesinde T24 hücre hattında belirlenmiş olan ilaç dozları hücre kültürü miktarı yeterli olan bir hastada primer hücre kültürü için ön deney olarak tekrarlandı ve ilaç dozları bir hastaya ait primer kültürde konfirme edildi. Buna göre bu hastada tümör hücreleri tutunup %80 konfluent olunca ayrılan laboratuvarında hastanın kendisinden elde edilmiş olan T hücrelerin yanı sıra T24 hücre hattından optimize edilmiş ilaç dozlarının 10 kat üstü ve altı doz aralığında MMC, BCG, Ipilimumab ve Nivolumab uygulandı. Sonuç olarak aynı ilaç dozları optimum dozlar olarak belirlendi. Ön deneyin primer hücre kültüründe tekrarını takiben tüm hücre kültürlerinde ilaç uygulama aşamasına geçilmiştir. Pasajlama sonrası %80 konfluent olan tümör hücreleri ilaç uygulamaları için 96'lık well plate'lere ekildi (Şekil 3). Her hastaya ait kültürler ilaç uygulamaları için 5 ayrı gruba ayrıldı. Kontrol grubuna (Grup 1) medium (20% FBS içeren Leibovitz's L-15 medium) ve periferik kan örneklerinden elde edilen mononükleer hücreler (her well için 1000 hücre) eklendi. Diğer gruplara ise medium ve MNC'nin yanı sıra, sırasıyla 60µM MMC (Mitomycin C®) (Grup 2), 8 µg/ml BCG (BCG, SII®) (Grup 3), 5 µg/ml Nivolumab (Obdivo®) (Grup 4) ve 10

$\mu\text{g/ml}$ Ipilimumab (Yervoy®) (Grup 5) uygulandı (Şekil 3). Her koşul 6 kuyucukla temsil edilmiştir. Her test 3'er kez tekrarlanmıştır.

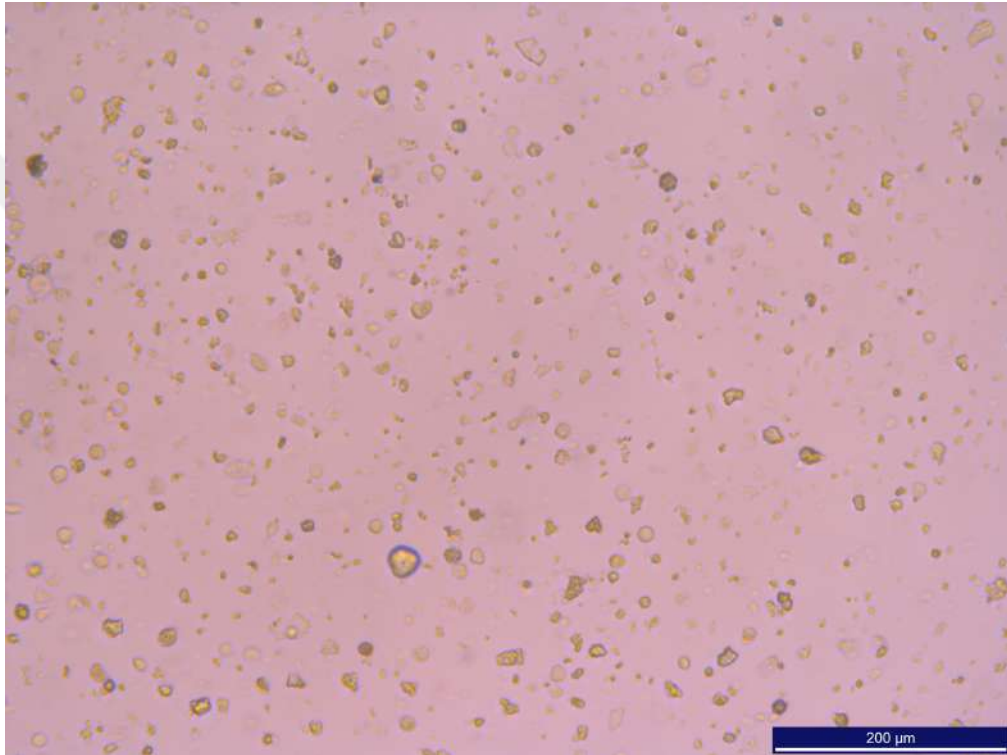


Şekil 3. Bir hastaya ait %80 konfluent olan tümör hücrelerinin ilaç uygulamaları için 96 well plate'lere ekilmesi. Her koşulun 6 kuyucukla temsili.

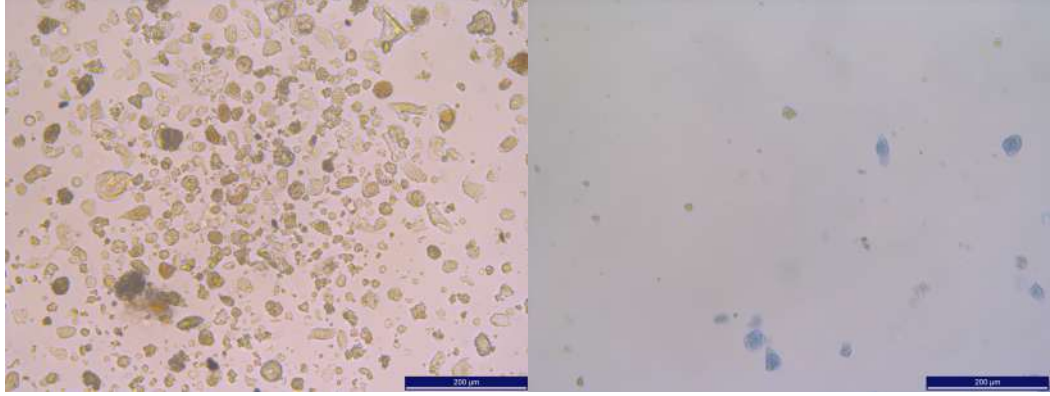
3.2.2.7. Hücre Canlılık Testi

İlaç uygulaması sonrası 24. saat sonunda tripanblue ile canlılık test edildi. İlaç uygulamaları öncesi well-plate'lerdeki hücrelerin görüntüsü ile 24. saat sonundaki tripan blue boyaması sonrası hücrelerin görüntüsü her ilaç grubu için ayrı ayrı verilmiştir. Buna göre 24. saat sonrası kontrol grubu hücreleri Şekil 4'te verilmiştir. MMC uygulaması öncesi ve sonrası 24. saat görüntüleri Şekil 5'te verilmiştir. Aynı şekilde hücreler BCG için Şekil 6'da, Nivolumab için Şekil 7'de ve İpilimumab için Şekil 8'de verilmiştir. İlaç uygulanan hücreler 96'lık well-plate'den toplanarak

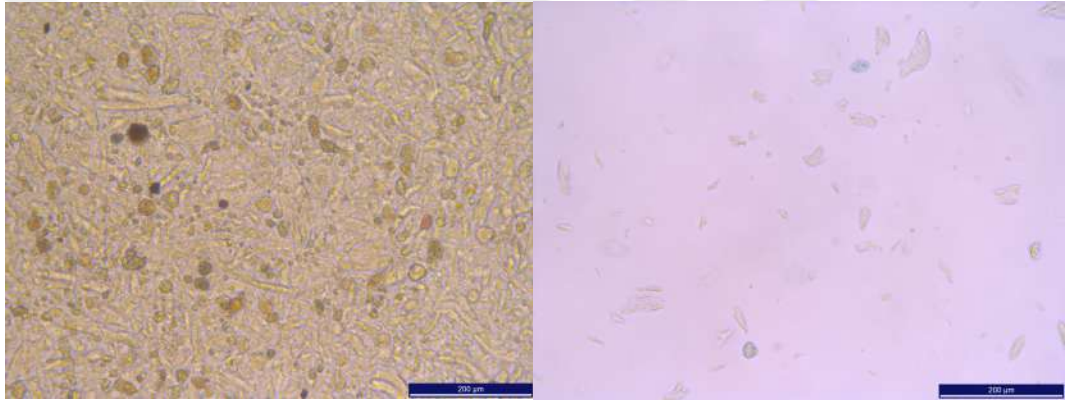
1200g'de 7dk santrifüj edildikten sonra süpernatant'ın 3/2'si atılarak kalan kısmı pipetaj ile iyice süspanse edildi. Daha sonra yeni bir ependorfa filtrelendi. İçerisinden yeni bir ependorfa 10µl alınarak üzerine 10µl tripanblue eklenerek EVE sayım cihazında hücreler sayıldı. Canlılık sonuçları, her durumda her ilaç grubu için altı kez kontrol edildi (Şekil 4-8). Ek olarak, canlılık sonuçlarını kontrol etmek için, tripanblue testi gibi her kültür için Water-Soluble Tetrazolium Salt (WST-1) testi kullanıldı. WST-1 testi ile saptanan hücre canlılıkları ELİSA plak okuyucu ile saptandı (Şekil 9).



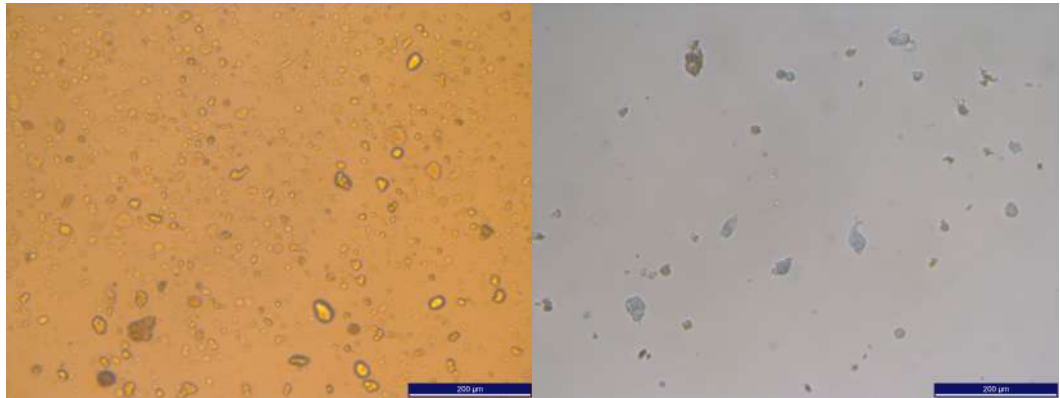
Şekil 4. MS25 olgusuna ait hücrelerin kontrol grubu 24. saat görüntüsü.



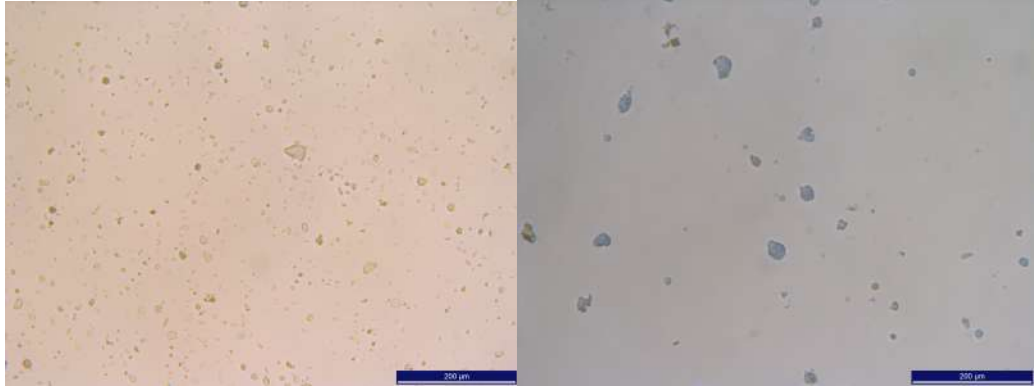
Şekil 5. MS25 olgusuna ait hücrelerin MMC uygulaması öncesi ve sonrası 24. saat görüntüleri.



Şekil 6. MS25 olgusuna ait hücrelerin BCG uygulaması öncesi ve sonrası 24. saat görüntüleri.



Şekil 7. MS25 olgusuna ait hücrelerin Nivolumab uygulaması öncesi ve sonrası 24. saat görüntüleri.



Şekil 8. MS25 olgusuna ait hücrelerin İpilimumab uygulaması öncesi ve sonrası 24. saat görüntüleri.

Protocol

Results

Settings

Help

"MS16_1" raw data

Raw data

Interpret

Analysis

Curve

QC

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Filter 1 450nm Print Ex Repo
A	0.272	0.286	0.317	0.346	0.360	0.378	0.218	0.181	0.183	0.194	0.186	0.183	
B	0.219	0.196	0.219	0.196	0.195	0.196	0.254	0.229	0.237	0.238	0.236	0.231	
C	0.230	0.227	0.204	0.210	0.225	0.213	0.216	0.198	0.201	0.198	0.220	0.198	
D	0.192	0.199	0.193	0.204	0.216	0.211	0.205	0.195	0.200	0.201	0.283	0.184	
E	0.196	0.200	0.197	0.193	0.203	0.203	0.276	0.197	0.193	0.195	0.191	0.193	
F	0.221	0.193	0.200	0.209	0.208	0.210	0.207	0.203	0.203	0.203	0.196	0.205	
G	EP	EP	EP	EP	EP	EP	EP	EP	EP	EP	EP	EP	
H	EP	EP	EP	EP	EP	EP	EP	EP	EP	EP	EP	EP	

18:52:18 11/22/2019

Şekil 9. Bir hastaya ait her bir kuyucuğa uygulanan ilaç sonrası yapılan WST-1 canlılık testi sonuçlarının ELİSA plak okuyucusundaki çıktısı

İlaç uygulamaları sonrası iyi yanıt oranı, ilaç gruplarının medyan canlılık düşme oranlarına göre her ilaç uygulamasından sonra canlılık oranındaki $>23\%$ düşüş olarak tanımlandı. Hücre canlılık düzeylerini etkileyebilecek olan faktörlerden fibroblast büyümesi ve plastiğe maruziyetin etkileri tüm koşullar için geçerli olması nedeniyle

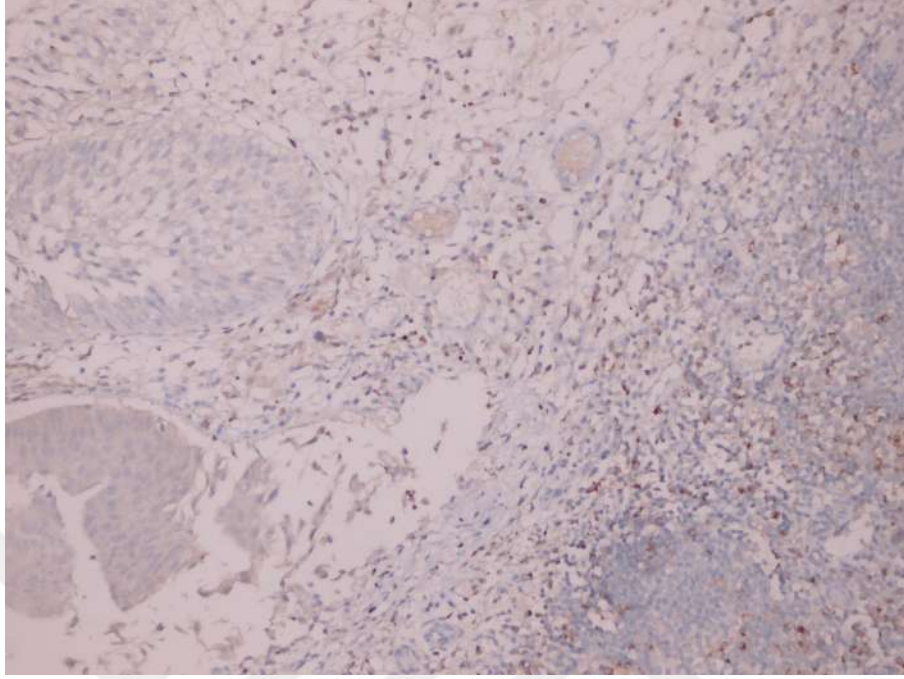
çalışmada ihmal edildi. İlaç uygulamaları sonrası geride kalan hücreler, üzerine dondurma ortamı eklenerek daha sonra çalışılmak üzere -20'ye kaldırıldı.

3.2.2.8. PI ile Flow Sitometride Apoptoz Tayini

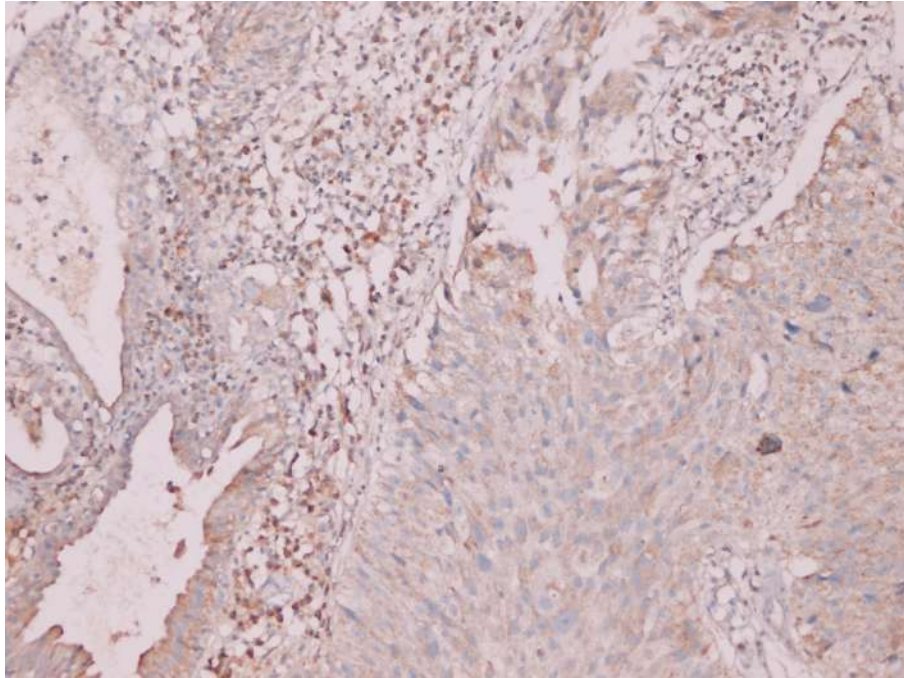
Hücre hattı ve bir hastada uygulanan iki ön deneyde Annexin V + Propidium Iodid ile bakılan apoptoz ve nekroz oranı her iki deneyde de hata vermiştir. Her iki deneyde hatalı sonuçlar çıkması nedeniyle diğer hastalarda bu aşama gerçekleştirilmemiştir. Her iki ön deneyde -20'den alınan hücreler çözündükten sonra 1300rpm'de 7 dk santrifüj edilmiştir. Her bir Flow tüpü folyo ile kaplanıp santrifüj edilen hücrelerin süpernatant kısmı atılarak, 100µl PBS içerisinde hücreler resüspanse edilmiş ve flow tüplerine aktarılmıştır. 10 µl PI ve 5 µl annexin V eklendikten sonra +40C'de 15dk inkübe edilmiştir. Daha sonra Annexin binding buffer (biolegend) 400 µl eklenmiş ve Flowsitometri cihazında (Accuri) ölçüm yapılarak analizi yapılmıştır.

3.2.2.9. İmmünohistokimyasal İnceleme

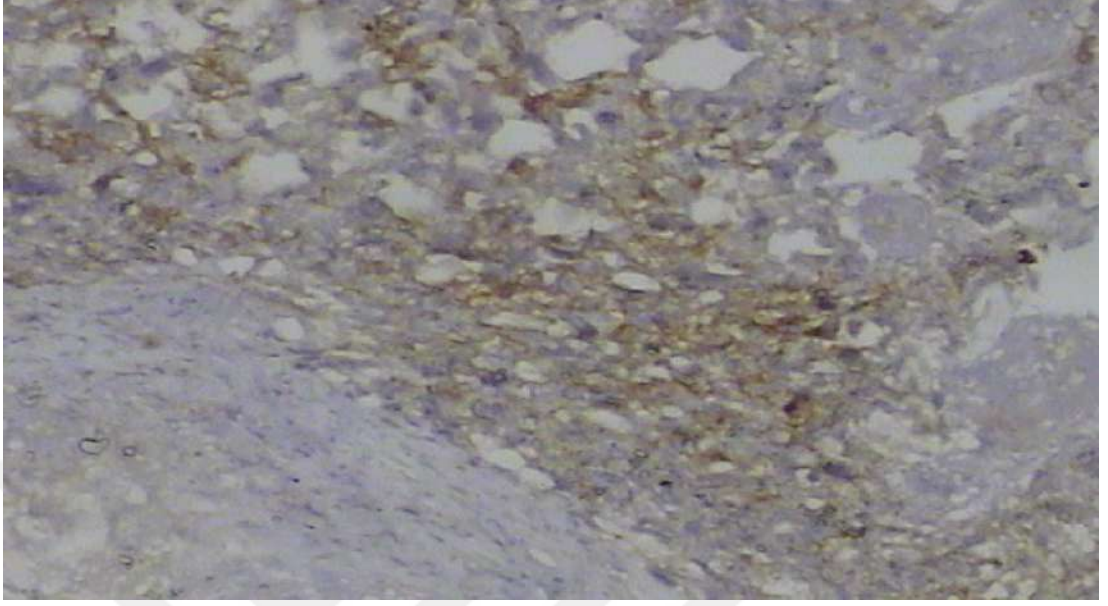
Patoloji laboratuvarında rutin patolojik inceleme sonrası çalışmaya alınan hastaların parafin bloklarında İHK inceleme yapılmıştır. İHK inceleme deneyimli bir üropatolog tarafınca yapılmıştır. Bu incelemede taze dokuda PD-L1 ekspresyonu, parafin bloklarda ise tümöral ve peritümöral PD-L2, PD-1 ve CTLA-4 ekspresyonları araştırılmıştır. PD-1, PD-L1 ve PD-L2 rabbit uyumlu monoklonal anti-human antikoları ile araştırıldı (Abcam ab213524, Abcam ab52587 ve Abcam ab200377). CTLA-4 ise mause uyumlu monoklonal anti-human antikoru ile araştırıldı (Abcam ab19792). İHK uygulamada, yıkama yapılmadan 1/100 dilüe PD-L1, PD-L2, PD-1 ve CTLA-4 antikoları 1 saat süre ile uygulanmıştır. PBS ile yıkama sonrası streptavidin biotin sekonder antikor aşamaları ve DAB ile renklendirme ve hematoksilin ile zemin boyama yapıp ışık mikroskopunda değerlendirme yapılmıştır. PD-1, PD-L1, PD-L2 ve CTLA-4'ün boyama yoğunluğu, negatif (0), zayıf (1), orta (2) ve güçlü (3) olarak kategorize edilmiştir. Bir numune içindeki en güçlü yoğunluk, numunenin yoğunluk puanı (IS) olarak seçilmiştir. 0 ve +1 puanları negatif, 2+ ve 3+ puanları ise pozitif olarak sınıflandırılmıştır. İHK boyama sonrası görüntüler CTLA-4 için Şekil 10'da, PD-1 için Şekil 11'de, PD-L1 için Şekil 12'de ve PD-L2 için Şekil 13'te gösterilmiştir.



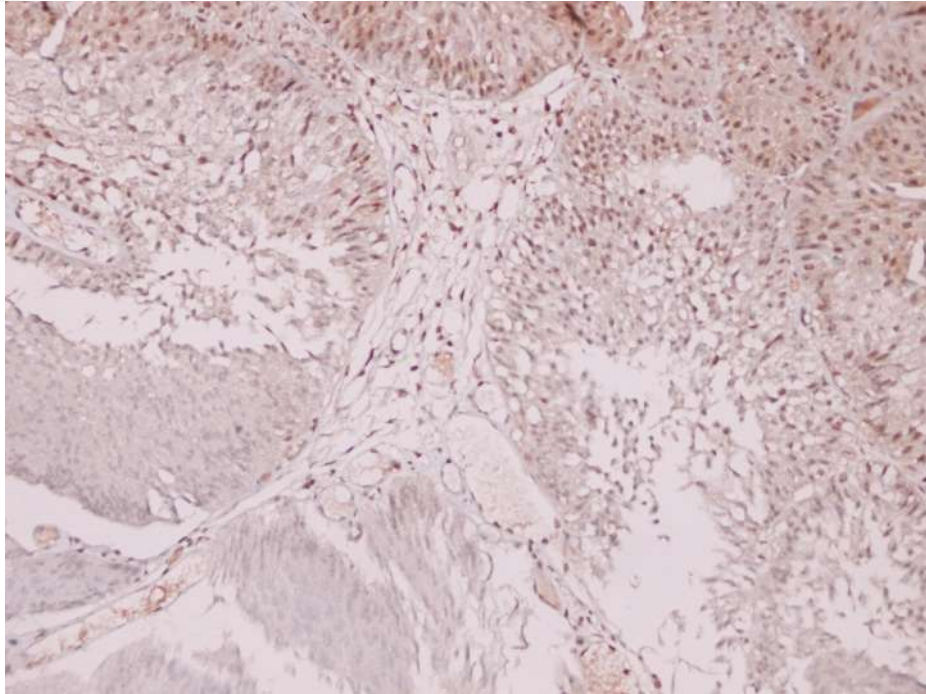
Şekil 10. İHK incelemedeki tümöral ve peritümöral CTLA-4 boyaması



Şekil 11. İHK incelemedeki tümöral ve peritümöral PD-1 boyaması



Şekil 12. İHK incelemedeki tümöral ve peritümöral PD-L1 boyaması



Şekil 13. İHK incelemedeki tümöral ve peritümöral PD-L2 boyaması

3.2.2.10. Hastaların Patolojik ve Klinik Verileri

KİOMK'lu hastalar EORTC risk tablosuna göre tedavi ve takip edilmiştir. Hastalar çalışma ile aynı anda bu ilaçlarla tedavi edilmemiştir. KİOMK tanısı, immünohistokimyasal boyama kullanılarak bir üropatolog tarafından yapılmıştır. Hastaların patolojik ve klinik verileri, rutin olarak uygulanmış olan intravezikal tedavi sonuçları (KİOMK için) ve takip verileri, her vaka için hücre kültürlerine ilaç uygulamasının ex-vivo canlılık sonuçlarıyla karşılaştırılmıştır.

3.3. İstatistiksel Analiz

Veriler statistical package for social sciences, version 22.0 (SPSS, Chicago, Ill) software programı kullanılarak analiz edilmiştir. Dokudaki tümör hücrelerinde ve çevresindeki immün sistem hücrelerinde İHK ekspresyon oranları ile ilaç uygulaması sonrası tedavi yanıt oranları karşılaştırılarak incelenmiştir. İstatistiksel değerlendirmede bağımsız değişkenler tümör hücreleri ve T hücrelerinde İHK inceleme sonuçları, hücre canlılık yüzdeleri, yaş, cinsiyet, tümör hücrelerinin patolojik özellikleri, tümör boyutu ve yerleşimidir. Bağımlı değişkenleri ise her bir ilaç için hücre kültürü koşulunun 3 kez tekrarlarıdır. Bağımsız değişkenler Mann Whitney U test, Kruskal-Wallis test ve χ^2 test ile karşılaştırılmıştır. Bağımlı değişkenler için istatistiksel analiz yapılmamış, sadece ortalamaları alınmıştır. İlaç gruplarının kendi kontrolleri ile karşılaştırılmasında ise Wilcoxon test kullanılmıştır. Analizlerde anlamlılık $p < 0.05$ kesim noktası ile değerlendirilmiştir.

4. BULGULAR

Ortalama yaşı $69,6 \pm 11,2$ (52-89) yıl olan 20 KİOMK hastası çalışmamızda incelendi. Bu 20 hastanın klinikopatolojik özellikleri Tablo 6'da verilmiştir. Sistoskopi ve TUR-Mt işlemi sırasında saptanan tümörlerin ortalama tümör çapı 58,5 mm ve tümör sayısı 3,8'di. TUR-Mt işlemi sonrası rutin patolojik incelemeye alınmış olan tümör dokularının patolojik evreleri 7 hastada Ta ve 13 hastada T1 saptanmıştır. Bunlardan 8'i düşük dereceli tümör iken, 12'si yüksek dereceli tümördü. Aynı zamanda 5 hastada CIS gözlenmiştir. Bu veriler doğrultusunda hastalar EORTC risk sınıflamasına göre incelendiğinde hastalardan 7'sinin orta-risk sınıfında, 13'ünün ise yüksek risk sınıfında olduğu saptanmıştır. Ürotelyal karsinom özellikleri incelendiğinde 17 hastanın saf ürotelyal karsinom olduğu, 2 hastada skuamöz differansiasyon, 1 hastada sarkomatoid differansiasyon ve 1 hastada glandüler differansiasyon olduğu gözlenmiştir. Tümörlerin histolojik paternleri incelendiğinde ise 18 hastada papiller, 3 hastada solid, 2 hastada mikropapiller ve 1 hastada inverted patern olduğu gözlenmiştir.

TUR-Mt işlemi sonrası hasta takipleri retrospektif olarak incelendiğinde hastaların ortalama takip süresi $16,9 \pm 7,3$ (3-24) ay saptandı. Takip verileri incelendiğinde, hastaların 5'inde (%25) TUR-Mt işlemi sonrası MMC ile ISI uygulanmış olduğu ve 7'sine (%35) TUR-Mt işlemi sonrası 2 ile 6 haftalar arasında Re-TUR işlemi uygulanmış olduğu görüldü. TUR-Mt ve Re-TUR işlemleri sonrası takip sürecinde 11 (%55) hastaya 6 haftalık indüksiyon intravezikal BCG tedavisi verildiği ve 3 haftalık idame BCG ile devam edildiği görüldü. BCG tedavisi görmüş olan 11 hastanın 5'inde (%45,5'i) tümörün nüks etmiş olduğu, herhangi bir adjuvan tedavi verilmemiş olan 8 (%40) hastanın ise 6'sında (%75'i) tümörün nüks etmiş olduğu görüldü (Tablo 6).

Tablo 6. Hastaların demografik verileri ve klinikopatolojik özellikleri

		n=20 (%)
Yaş (yıl)		69,6±11,2 (52-89)
Cinsiyet	Erkek	18 (90)
	Kadın	2 (10)
Tümör çapı (cm)		58,5±34,3 (25-150)
Tümör sayısı		3,8±3,8 (1-10)
Patolojik evre	Ta	7 (35)
	T1	13 (65)
Tümör derecesi	Düşük dereceli	8 (40)
	Yüksek dereceli	12 (60)
EORTC risk sınıflaması	Orta-risk	7 (35)
	Yüksek-risk	13 (65)
Ürotelyal karsinom tipi	Saf ÜK	17 (85)
	ÜK ve skuamöz diferansiasyon	2 (10)
	ÜK ve sarkomatoid diferansiasyon	1 (5)
	ÜK ve glandüler diferansiasyon	1 (5)
ÜK'un histolojik paterni	Papiller	18 (90)
	Solid	3 (15)
	Inverted	1 (5)
	Mikropapiller	2 (10)
Eş zamanlı CIS varlığı		5 (25)
TUR-Mt spesmeninde kas tabakası varlığı		11 (55)
Vasküler invazyon		2 (10)
TUR-Mt sonrası MMC ile ISI		5 (25)
Re-TUR		7 (35)
Re-TUR spesmeninde tümör varlığı		5 (71,4)
İntravezikal tedavi	Tedavi edilmemiş	8 (40)
	BCG ile tedavi edilmiş	11 (55)
	MMC ile tedavi edilmiş	1 (5)
Takipte rekürrens	in untreated patients (n=7)	6 (75)
	in patients under BCG treatment (n=11)	5 (45,5)
	in patients under MMC treatment (n=1)	0 (0)
Takip süresi (ay)		16,9±7,3 (3-24)

Kısaltmalar: EORTC= European Organization for Research and Treatment of Cancer, ÜK= Ürotelyal karsinom, CIS= Carcinoma in situ, ISI= Hemen tek doz intravezikal kemoterapi instilasyonu, TUR-Mt= Mesane tümörü transüretral rezeksiyonu, MMC= Mitomisin C, Re-TUR= Tekrar transüretral rezeksiyon, BCG= Bacillus Calmette Guerin

Hücre kültürü uygulamalarında kullanılacak ilaçların dozlarını belirlemek için T24 hücre hattında ve bir hasta dokusundan oluşturulan primer hücre kültüründe yapılan ön deneylerde, 10 kat altı ve üstü dozların uygulanmış olan ilaçların en etkin dozları MMC için 60µM, BCG için 8 µg/ml, Nivolumab için 5 µg/ml ve İpilimumab için 10 µg/ml saptandı. Deney aşamasında toplam 20 hastadan alınmış olan tümör dokularından üretilen primer mesane kanseri hücre kültürleri 5 ayrı grupta incelendi. Kontrol grubuna sadece ortam (medium) ve MNC kullanılırken, diğer 4 grupta ise ortam ve MNC'nin yanı sıra sırasıyla MMC, BCG, Nivolumab ve İpilimumab uygulandı. Tüm gruplara hastaların kendinden alınmış olan MNC (10³ hücre) uygulandı. Tek uygulama sonrası 24. saatte canlılık düzeyleri test edildi.

Her hastaya ait patolojik ve klinik veriler, EORTC risk grubu verileri, ek tedavi bulguları (ISI ve adjuvan tedavi verileri ve rekürrens durumu) ve hücre kültürü uygulama sonuçları (MMC, BCG, Nivolumab ve İpilimumab uygulaması sonrası primer hücre kültürü canlılık oranları) ayrı ayrı Tablo 7'de verilmiştir. Hasta bazlı veriler incelendiğinde intravezikal BCG tedavisi sonrası rekürrens görülen dört yüksek riskli KİOMK hastasında hücre kültüründe BCG uygulaması sonrası hücre canlılık oranları (MS3 (% 71,4), MS18 (% 75,2), MS22 (% 74,1) ve MS25'te (% 76,3) BCG tedavisi sonrası rekürrens gözlenmeyen hastalara göre (MS4 (% 53,7) ve MS13 (% 35,6)) daha yüksek saptandı (Tablo 7). Fakat, rekürrens gözlenen bu dört hastanın hücre canlılık oranları ise ilginç bir şekilde rekürrens gözlenmeyen iki hastadan (MS14 (% 99,4) ve MS21 (% 82,9)) daha düşük saptandı (Tablo 7). Bu iki hastadan biri olan MS14'te diğer immünoterapi ilaçlarına göre en düşük canlılık oranı % 86,7 ile MMC uygulaması sonrası gözlemlendi. Öte yandan, BCG ile tedavi edilen orta riskli hastalardan rekürrens gözlenmeyen bir hastada BCG uygulaması sonrası hücre canlılık oranı, rekürrens gözlenen bir hastaya göre (MS7 (% 54,5) vs MS8 (% 67,1)) daha düşük saptandı (Tablo 7).

Tablo 7. Her hastaya ait patolojik sonuçlar, evre, ek tedavi bulguları ve rekürrens durumu ile MMC, BCG, Nivolumab ve İpilimumab uygulamaları sonrası primer hücre kültürü canlılık oranları.

H. No	Evre	Derece	Risk grubu	ISI	IV tedavi	Rek	İlaç uygulamaları sonrası primer kültürlerdeki canlılık oranları (%)				
							Kontrol	MMC	BCG	Nivo	İpili
MS1	T1	Yüksek	Yüksek	-	-	+	99	100	64.9	71.6	72.8
MS3	T1	Yüksek	Yüksek	-	BCG	+	100	71.8	71.4	78.2	88.3
MS4	T1	Yüksek	Yüksek	-	BCG	-	100	61.4	53.7	55.8	58.7
MS6	T1	Yüksek	Yüksek	-	-	+	99	74.9	57.7	81.2	76.4
MS7	Ta	Düşük	Orta	-	BCG	-	97	57.2	54.5	48.6	50.5
MS8	Ta	Düşük	Orta	-	BCG	+	95	71.5	67.1	70.6	78.3
MS12	T1	Yüksek	Yüksek	-	-	+	95	71.9	83.6	80.3	72.4
MS13	T1	Yüksek	Yüksek	-	BCG	-	95	42	35.6	40.4	33.4
MS14	T1	Yüksek	Yüksek	-	BCG	-	99	86.7	99.4	100	90.3
MS15	Ta	Düşük	Orta	-	-	-	99	76.5	89.7	75.1	75.2
MS16	T1	Yüksek	Yüksek	-	MMC	-	96	48.5	48.7	47.3	48.5
MS18	T1	Yüksek	Yüksek	-	BCG	+	100	68.8	75.2	61.7	100
MS20	Ta	Düşük	Orta	MMC	-	+	95	71.3	80.4	79.4	88.2
MS21	T1	Düşük	Yüksek	-	BCG	-	99	81.5	82.9	75.3	80.6
MS22	T1	Yüksek	Yüksek	MMC	BCG	+	97	80.3	74.1	79	91.2
MS24	T1	Yüksek	Yüksek	MMC	-	+	98	70.2	64.8	55.9	54
MS25	T1	Yüksek	Yüksek	-	BCG	+	99	76.3	96.7	83.5	84.2
MS27	Ta	Düşük	Orta	MMC	-	+	98	71.4	59.4	55.1	67
MS28	Ta	Düşük	Orta	-	BCG	-	98	82.4	77.8	77.1	75.7
MS30	Ta	Düşük	Orta	MMC	-	-	98	77.3	79.7	66.6	49

Kısaltmalar: H. No= Hasta numarası, ÜK= Ürotelyal karsinom, Squ= Skuamöz diferansiasyon, Src= Sarkomatoid diferansiasyon, ISI= Hemen tek doz intravezikal kemoterapi instilasyonu, IV= İntravezikal, Rek= Rekürrens, MMC= Mitomisin C, BCG= Bacillus Calmette Guerin, Niv= Nivolumab, İpili= İpilimumab

Uygulamalar sonrası WST-1 canlılık testine göre hücre canlılık verileri ortalamalarına göre değerlendirildiğinde, kontrol grubu ve 4 ilaç grubundaki canlılık oranları Tablo 8 ve Şekil 14’te verilmiştir. Buna göre tüm hücre kültürlerine tek doz ilaç uygulamalarında 24. saatte ortalama yaklaşık %23 oranında canlılık kaybı gözlenmiştir. Bu azalma, her ilaç kendi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (tüm ilaç grupları için $p<0,001$) (Tablo 8). Ayrıca, WST-1 canlılık düzeyleri tripan blue ile konfirme edildiğinde canlılık düzeyleri tablodaki sonuçlar ile uyumlu bulunmuştur (Örneğin, tripan blue sonrası ortalama canlılık oranları Nivolumab için 56.5 ± 19.3 (20-90) ve İpilimumab için 53.3 ± 18.4 (20-80) bulunmuştur).

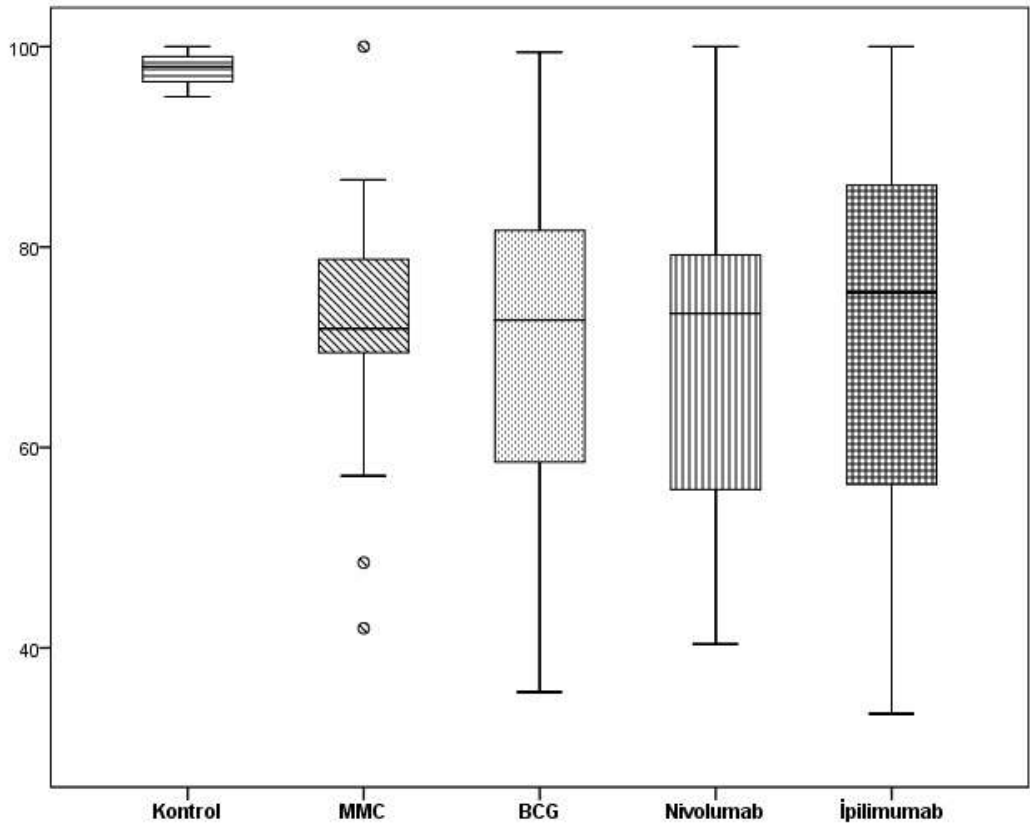
Rutin patolojik inceleme sonrası parafin bloklarda ve taze dokuda yapılmış olan İHK inceleme sonucunda immün kontrol noktası yüzey belirteçlerinin ekspresyon düzeyleri Tablo 9’da verilmiştir. Buna göre her bir hastada tümöral ve peritümöral ekspresyon düzeyleri farklılık göstermektedir.

Tablo 8. Grupların ilaç uygulamaları sonrası 24. saat WST-1 ortalama canlılık oranları ile ortalama düşüş miktarları.

	n	Canlılık oranları (%)	Canlılıktaki ortalama düşüş oranları (%)	p*
Kontrol	20	97,8 $\pm$ 1,8 (95-100)	-	-
MMC	20	72,1 $\pm$ 12,9 (41,9-100)	23,6	<0,001
BCG	20	70,8 $\pm$ 16,4 (35,6-99,4)	25,9	<0,001
Nivolumab	20	69,1 $\pm$ 14,9 (40,4-100)	23,8	<0,001
İpilimumab	20	71,7 $\pm$ 17,6 (33,4-100)	22,7	<0,001

Kısaltmalar: MMC = Mitomisin C, BCG= Bacillus Calmette Guerin

* Wilcoxon testi kullanılarak kontrol grubuna kıyasla ilaç gruplarındaki canlılık oranlarının karşılaştırmalı analizi



Şekil 14. Gruplarda ilaç uygulamaları sonrası elde edilen hücre canlılık oranları.

Tablo 9. Tümör dokularında yapılmış olan immünohistokimyasal inceleme sonuçları

İHK sonuçları		n=20 (%)
CTLA-4 pozitifliği	Tümöral	2 (10)
	Peritümöral	11 (55)
PD-1 pozitifliği	Tümöral	9 (45)
	Peritümöral	13 (65)
PD-L1 pozitifliği		18 (90)
PD-L2 pozitifliği	Tümöral	1 (5)
	Peritümöral	4 (20)

Kısaltmalar: CTLA-4= Cytotoxic T-lymphocyte Associated Antigen-4, PD-1= Programmed Death-1, PD-L1= Programmed Death-Ligand 1, PD-L2= Programmed Death-Ligand 2, İHK= İmmünohistokimya

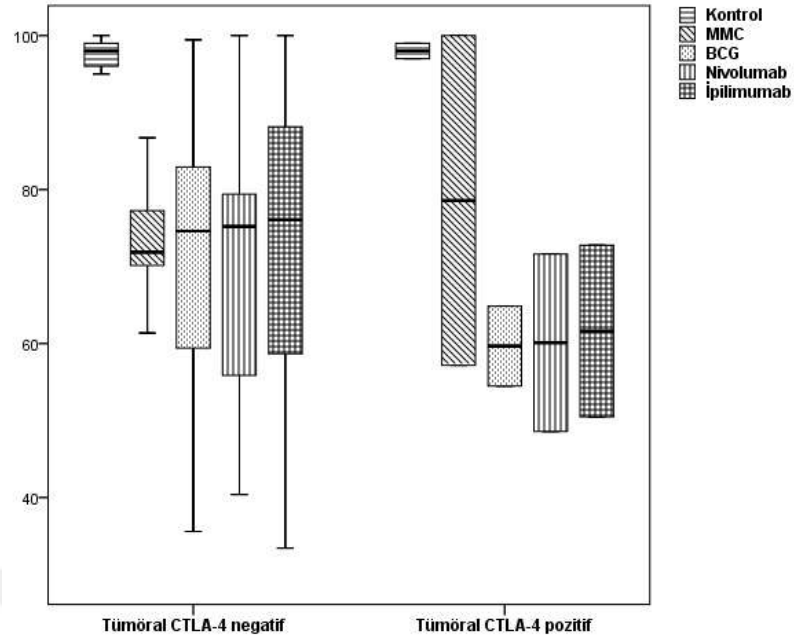
İHK incelemede saptanan tümöral ve peritümöral ekspresyon düzeylerine göre ilaç uygulamalarındaki canlılık düzeyleri Tablo 10’da verilmiştir. Her bir ekspresyon pozitifliğine göre ilaç yanıtları değerlendirildiğinde canlılık düzeylerinde değişken sonuçlar olduğu gözlenmiştir. Fakat bu değişken sonuçların aynı İHK incelemede pozitif ve negatif gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılığa neden olmadığı görülmüştür. Bunun nedenlerine bakacak olursak, olguların hem toplam hem de pozitif ve negatif İHK gruplarındaki sayısal azlığı, tek doz ajan uygulanmış olması ve 24. saat erken sonuçların değerlendirilmiş olması olarak sıralanabilir. Fakat istatistiksel olarak anlamlılık İHK sonuçlarına yansımada kısa süreli ilaç yanıtlarının bazı şartlarda canlılık düzeylerinde belirgin azalmaya neden olduğu gözlemlenmiştir. Örneğin, tüm immünoterapötik ajan (BCG, Nivolumab ve Ipilimumab) uygulamaları sonrasında tümöral CTLA-4 pozitif vakaların hücre canlılık oranlarının negatif hastalara göre daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Ancak bu durum kemoterapötik ajan (MMC) sonrası gözlenmemiştir (Tablo 10 ve Şekil 15). Ayrıca, peritümöral CTLA-4 pozitifliğinde benzer bir bulgu gözlenmemiştir. PD-L1 pozitif olgulara baktığımızda ise, başta Nivolumab olmak üzere tüm ilaç uygulamaları sonrası canlılık oranlarının negatif olgulara göre daha düşük olduğu görülmüştür (Tablo 10 ve Şekil 16).

Tablo 10. İHK incelemede tümöral ve peritümöral immün kontrol noktası ekspresyon düzeylerine göre ilaç uygulamaları sonrası hücre kültürlerindeki ortalama canlılık oranları.

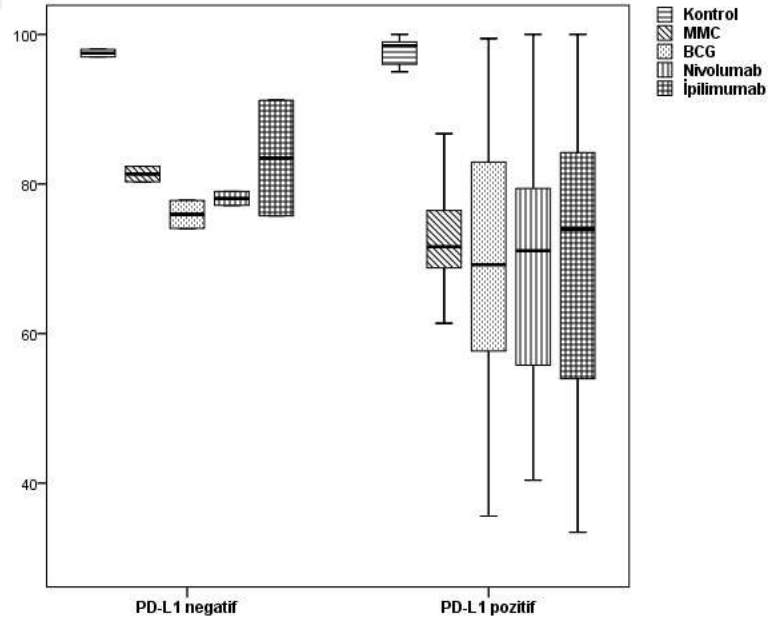
İmmün kontrol noktaları	İHK boyama	n=20	İlaç uygulamalarındaki ortalama canlılık oranları				
			Kontrol	MMC	BCG	Nivo	İpili
Tümöral CTLA-4	Negatif	18	97.8±1.8	71.3±11.2	72.1±16.7	70.1±14.9	72.9±17.8
	Pozitif	2	98±1.4	78.6±30.3	59.7±7.3	60.1±16.3	61.6±15.8
Peritümöral CTLA-4	Negatif	9	97.8±1.4	75.4±13.6	72.8±14.6	68±12.6	68.9±15.2
	Pozitif	11	97.8±2.1	69.3±12.2	69.2±18.2	70.1±17.1	74.1±19.8
Tümöral PD-1	Negatif	11	97.2±1.7	68±13.2	68.9±18.6	64.4±15.2	66.9±17.6
	Pozitif	9	98.6±1.7	77±11.2	73.3±13.9	74.9±13	77.7±16.6
Peritümöral PD-1	Negatif	7	98.1±1.5	79.6±10.9	78.4±16	74.4±15.7	76.7±13
	Pozitif	13	97.6±1.9	68±12.3	66.8±15.7	66.3±14.2	69±19.6
PD-L1	Negatif	2	97.5±0.7	81.3±1.5	75.9±2.6	78.1±1.3	83.5±10.9
	Pozitif	18	97.8±1.9	71±13.2	70.3±17.2	68.1±15.4	70.4±17.9
Tümöral PD-L2	Negatif	19	97.9±1.7	72.1±13.2	70.2±16.5	68.5±15	71.7±18.1
	Pozitif	1	95	71.9	83.6	80.3	72.4
Peritümöral PD-L2	Negatif	16	98.2±1.4	74.7±11.6	73.6±14.7	71±14.2	74.5±16.5
	Pozitif	4	96.3±2.5	61.7±14	60±20.3	61.8±17.5	60.7±20

Kısaltmalar: CTLA-4= Cytotoxic T-lymphocyte Associated Antigen-4, PD-1= Programmed Death-1, PD-L1= Programmed Death-Ligand 1, PD-L2= Programmed Death-Ligand 2, İHK= İmmünohistokimya, MMC= Mitomisin C, BCG= Bacillus Calmette Guerin, Nivo= Nivolumab, İpili= İpilimumab

Mann-Whitney U testi kullanılarak negatif ve pozitif İHK sonuçları arasında aynı ilacın canlılık oranlarının karşılaştırma analizi. Tüm İHK negatif ve pozitif sonuçları arasında herhangi bir istatistiksel anlamlı farklılık bulunmamıştır.



Şekil 15. İHK incelemede saptanan tümöral CTLA-4 ekspresyon düzeyine göre CTLA-4 negatif ve pozitif olgulardaki ilaç uygulamaları sonrası canlılık oranları.



Şekil 16. İHK incelemede saptanan PD-L1 ekspresyon düzeyine göre PD-L1 negatif ve pozitif olgulardaki ilaç uygulamaları sonrası canlılık oranları (%).

İlaç uygulamaları sonrası iyi yanıt oranı canlılıklardaki ortalanca düşüş (>%23'lük düşüş) düzeyleri baz alınarak belirlenmiştir. İmmün kontrol noktalarının İHK inceleme sonuçlarına göre iyi yanıt oranları Tablo 11'de verilmiştir. MMC ve Nivolumab uygulamaları sonrası PD-L1 pozitif olgularda negatif olgulara oranla daha yüksek iyi yanıt oranları saptanmıştır (Sırasıyla %66'ya karşı %0, p=0,045 ve %66'ya karşı %0, p=0,045) (Tablo 11).

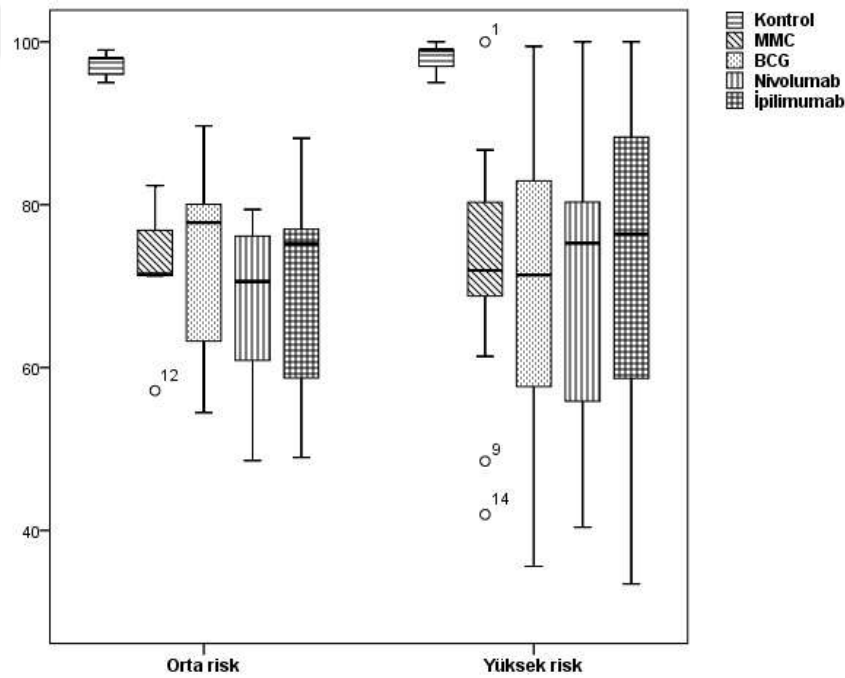
Tablo 11. İHK incelemede tümöral ve peritümöral immün kontrol noktası ekspresyon düzeylerine göre ilaç uygulamaları sonrası hücre kültürlerindeki iyi yanıt oranları.

İmmün kontrol noktaları	İHK boyama	n=20	İlaç uygulamaları sonrası iyi yanıt oranları			
			MMC	BCG	Nivolumab	İpilimumab
Tümöral CTLA-4	Negatif	18	11 (61,1)	9 (50)	10 (55,6)	7 (38,9)
	Pozitif	2	1 (50)	2 (100)	2 (100)	2 (100)
Peritümöral CTLA-4	Negatif	9	4 (44,4)	4 (44,4)	6 (66,7)	5 (55,6)
	Pozitif	11	8 (72,7)	7 (63,6)	6 (54,5)	4 (36,4)
Tümöral PD-1	Negatif	11	7 (63,6)	6 (54,5)	8 (72,7)	6 (54,5)
	Pozitif	9	5 (55,6)	5 (55,6)	4 (44,4)	3 (33,3)
Peritümöral PD-1	Negatif	7	3 (42,9)	3 (42,9)	4 (57,1)	3 (42,9)
	Pozitif	13	9 (69,2)	8 (61,5)	8 (61,5)	6 (46,2)
PD-L1	Negatif	2	0 (0) *	0 (0)	0 (0) *	0 (0)
	Pozitif	18	12 (66) *	11 (61,1)	12 (66) *	9 (50)
Tümöral PD-L2	Negatif	19	11 (57,9)	11 (57,9)	12 (63,2)	9 (47,4)
	Pozitif	1	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Peritümöral PD-L2	Negatif	16	8 (50)	8 (50)	9 (56,3)	7 (43,8)
	Pozitif	4	4 (100)	3 (75)	3 (75)	2 (50)

Kısaltmalar: CTLA-4= Cytotoxic T-lymphocyte Associated Antigen-4, PD-1= Programmed Death-1, PD-L1= Programmed Death-Ligand 1, PD-L2= Programmed Death-Ligand 2, İHK= İmmünohistokimya, MMC= Mitomisin C, BCG= Bacillus Calmette Guerin

* Ki-kare testi kullanılarak negatif ve pozitif İHK sonuçları arasında aynı ilacın iyi yanıt oranlarının karşılaştırılması. MMC ve Nivolumab uygulamaları sonrası PD-L1 pozitif ve negatif olgular arasında istatistiksel anlamlılık mevcuttu (p=0,045).

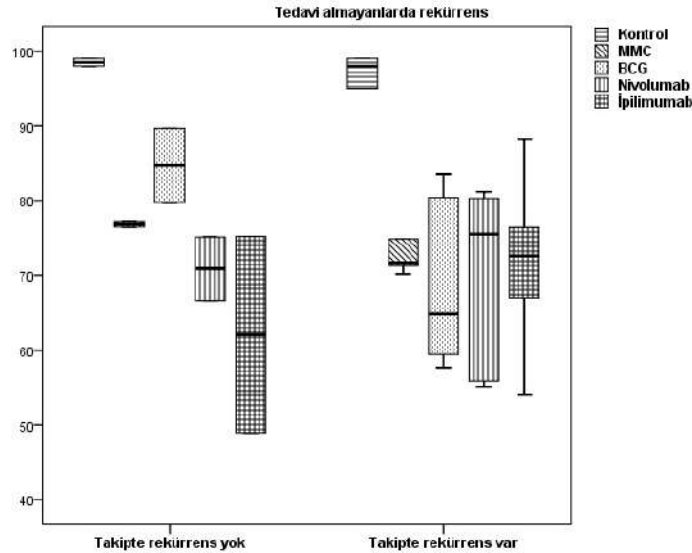
Hastaların patoloji sonuçlarına göre hücre kültürü ilaç yanıtlarına baktığımızda, patolojik T evreleri ve tümör dereceleri arasında ilaç yanıtlarının benzer olduğu gözlenmiştir. Buna göre Ta ve T1 tümörlerde sırası ile MMC canlılık düzeyleri $72,5 \pm 7,9$ vs $71,9 \pm 15,2$ ve BCG canlılık düzeyleri $72,6 \pm 12,7$ vs $69,9 \pm 18,5$ iken, Nivolumab canlılık düzeyleri $67,5 \pm 11,6$ vs $70 \pm 16,7$ ve İpilimumab canlılık düzeyleri $69,1 \pm 14,6$ vs $73,1 \pm 19,4$ saptandı. MMC ve BCG sonrası hücre canlılık oranları T1 tümörlerde, Nivolumab ve İpilimumab sonrası ise Ta tümörlerde kısmen daha düşük saptanmıştır ($p > 0.05$). Düşük ve yüksek dereceli tümörlerde ise sırası ile MMC canlılık düzeyleri $73,6 \pm 8$ vs $71,1 \pm 15,6$ ve BCG canlılık düzeyleri $73,9 \pm 12,3$ vs $68,8 \pm 18,8$ iken, Nivolumab canlılık düzeyleri $68,5 \pm 11,1$ vs $69,6 \pm 17,4$ ve İpilimumab canlılık düzeyleri $70,5 \pm 14,1$ vs $72,5 \pm 20,1$ saptandı. Buna göre, MMC ve BCG sonrası hücre canlılık oranları yüksek dereceli tümörlerde, Nivolumab ve İpilimumab oranları ise düşük dereceli tümörlerde kısmen daha iyi saptanmıştır ($p > 0.05$). Benzer şekilde, EORTC risk sınıflamasına göre orta ve yüksek riskli tümörlerde de benzer bulgular gözlenmiştir (Şekil 17).



Şekil 17. EORTC risk sınıflamasına göre orta risk ve yüksek risk gruplarında ilaç uygulamaları sonrası elde edilen hücre canlılık oranları.

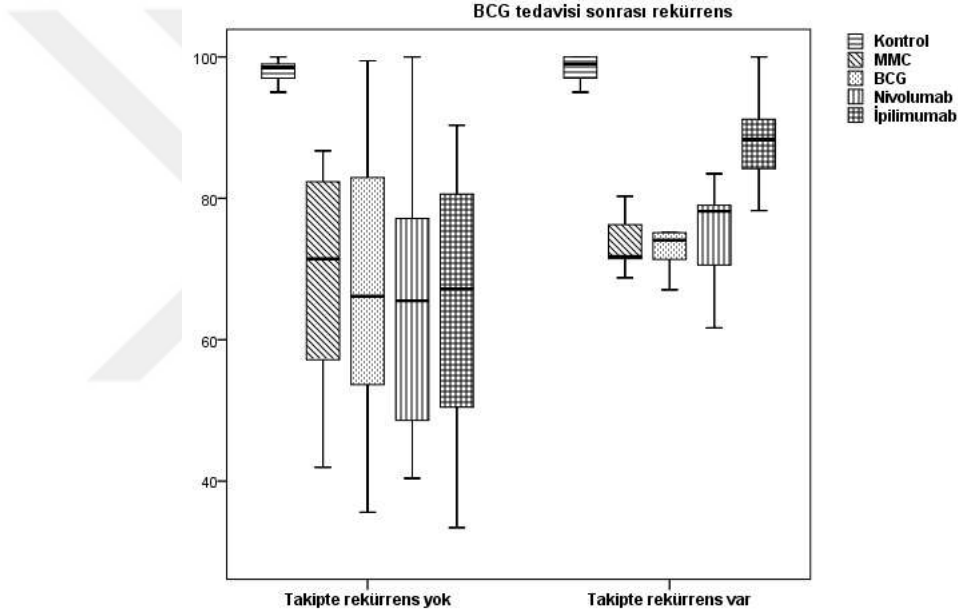
EORTC risk sınıflaması ve patolojik bulgulara göre immün belirteçlerin İHK incelemelerindeki ekspresyon düzeyleri incelendiğinde, tümöral PD-1 pozitifliği sırasıyla orta-risk grubu tümörlere (%14,3) kıyasla yüksek-risk grubu tümörlerde (%61,5), Ta evre tümörlere (%14,3) kıyasla T1 evre tümörlerde (%61,5) ve düşük dereceli tümörlere (%12,5) kıyasla yüksek dereceli tümörlerde (% 66,7) daha yüksek saptandı (p değerleri sırasıyla 0,043, 0,043 ve 0,017 saptandı). Fakat, PD-L1 pozitifliği orta-risk ve yüksek-risk gruplarında benzer saptanmıştır (%92,3 vs %85,7; p=0,589).

Takip verileri incelendiğinde, tedavi almamış 8 hastanın 6'sında takipte rekürrens olduğu gözlemlendi. Rekürrens olan ve olmayan hastalar arasında İHK sonuçları incelendiğinde herhangi bir istatistiksel anlamlı farklılık gözlenmedi. Fakat, peritümöral PD-1 rekürrens gözlenmeyen 2 hastanın 2'sinde de (%100) pozitif iken, rekürrens gözlenen 6 hastanın sadece 2'sinde (%33,3) pozitif saptanmıştır (p=0,102). Rekürrens gözlenen ve gözlenmeyen olgularda ilaç uygulamaları sonrası hücre canlılık oranları Şekil 18'de verilmiştir. İyi ilaç yanıt oranlarına baktığımızda ise, rekürrens olan 2 hastanın 2'sinde de MMC uygulaması sonrası hücre kültüründe iyi yanıt oranı saptanmazken, rekürrens olan 6 hastanın 5'inde MMC uygulaması sonrası iyi yanıt gözlemlendi (p=0,035).



Şekil 18. Tedavi görmemiş ve takipte rekürrens gözlenen ve gözlenmeyen olgularda ilaç uygulamaları sonrası hücre canlılık oranları.

Öte yandan, BCG ile tedavi edilen 11 hastanın 5'inde izlemde rekürrens saptanmıştır. BCG sonrası rekürrens gözlenen ve gözlenmeyen hastalar arasında İHK sonuçları açısından herhangi bir istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır. BCG tedavisi sonrası takipte rekürrens gözlenen ve gözlenmeyen olgularda ilaç uygulamaları sonrası hücre canlılık oranları Şekil 19'da verilmiştir. İyi ilaç yanıt oranlarına baktığımızda ise, BCG sonrası rekürrens gözlenen 5 hastanın 2'sinde BCG ve Nivolumab uygulamaları sonrası iyi yanıt oranı gözlenirken, İpilimumab uygulaması sonrası ise hiç bir hastada iyi yanıt oranı izlenmemiştir ($p>0,05$).



Şekil 19. BCG ile tedavi görmüş ve takipte rekürrens gözlenen ve gözlenmeyen olgularda ilaç uygulamaları sonrası hücre canlılık oranları.

Ayrıca, orta-risk ya da yüksek-risk gruplarında İHK bulguları arasında immünoterapötik ilaç yanıtları benzer saptanmışken, MMC uygulaması sonrası iyi yanıt oranları sadece yüksek riskli peritümöral PD-1 pozitif olgularda, negatif olgulara göre daha yüksek saptanmıştır (%87,5'e karşı %20, $p=0,032$).

5. TARTIŞMA

Çalışmamızı kısaca özetleyecek olursak, tüm immünoterapötik ve kemoterapötik ajanlar hücre kültürlerinde kendi kontrollerine oranla daha düşük canlılık oranlarına neden olmuştur. Beklendiği gibi, hastalık takibinde BCG tedavisi gördükten sonra rekürrens gözlenmeyen bazı hastaların (MS4 ve MS13) hücre kültürlerinde BCG uygulaması sonrası canlılık oranları takipte rekürrens gözlenen hastalardan (MS3, MS18, MS22 ve MS25) daha düşük saptandı. Bu durum bize BCG tedavisinden fayda gören ya da rekürrens gözlenen hastalardaki BCG yanıtının hücre kültürüne de yansıdığını göstermiştir. Ancak, paradoksal olarak BCG tedavisi sonrası rekürrens gözlenmeyen bazı hastalarda (MS14 ve MS21) rekürrens gözlenen hastalara (MS3, MS18 ve MS22) kıyasla BCG sonrası hücre canlılıklarının daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Ayrıca, bu hastalardan birinin (MS14) hücre kültürlerinde kemoterapötik bir ajan olan MMC sonrası hücre canlılıklarının diğer immünoterapötiklere göre daha düşük olduğu gözlenmiştir. Bu bulgular bize benzer klinikopatolojik özelliklere sahip hastaların birbirinden farklı sonuçlar sergileyebileceğini göstermiştir. Bu da hastalık yönetiminde bireyselleştirilmiş tedavinin önemini tekrar aklımıza getirmektedir.

KİOMK yönetiminde, hastalığın yüksek rekürrens ve progresyon riski nedeniyle bazı intravezikal tedavi modaliteleri önerilmektedir. Ancak, bu tedavilere rağmen KİOMK hem hastalar hem de klinisyenler için problem olmaya devam etmektedir. Güncel olarak kılavuzlarda, düşük riskli ve düşük rekürrens oranı ve skoruna sahip orta riskli KİOMK hastalarında TUR-Mt sonrası MMC ya da Epirubisin ile ISI rutin olarak önerilmektedir (2,75-77). Ayrıca, orta riskli ve yüksek riskli KİOMK hastalarında TUR-Mt sonrası adjuvan intravezikal MMC ve BCG tedavileri önerilmektedir (2,5). Ancak, özellikle BCG refraktör KİOMK hastalarında, hastalık yönetimi hala net değildir. Bu bağlamda, intravezikal gempitabin, mikrodalga hipertermi ile MMC, rekombinan adenovirüs IFN- α / Syn3 (rAd-IFN α /Syn3 (Adstiladrin)), dosetaksel kombinasyonları, interlökin-15 süper agonisti (ALT-803) ve immün kontrol noktası inhibitörleri olası tedavi seçenekleri olarak karşımızda durmaktadır (2,3,11,78-81). Güncel KİOMK yönetim resmine baktığımızda bu çalışmada standart tedavi seçeneklerinden BCG ve MMC'yi ve güncel tedavi

seçeneklerinden olan immün kontrol noktası inhibitörlerinden Nivolumab ve İpilimumab'ı değerlendirmeyi amaçladık.

Mesane kanseri hücre kültürü *ex-vivo* araştırmaları için daha önce tanımlanan mesane kanseri hücre dizileri (T24, JMSU-1 ve 5637 hücre hatları gibi) veya hastaların kanser dokusu ya da üriner eksfoliye edilmiş mesane kanseri hücrelerinden elde edilen primer hücre kültürleri kullanılmaktadır (13,14,65-68). Bu çalışmada, daha önce tanımladığımız onkogram yöntemini kullanarak mesane kanseri dokusundan elde ettiğimiz primer mesane kanseri hücre kültürlerinden ilaç yanıt oranlarını araştırdık (13).

nceki çalışmalarda, lokalize mesane kanserlerinin çoğunda immün kontrol noktası reseptörlerinin veya ligandlarının (CTLA-4, PD-1 ve PD-L1) ekspresyonlarının mesane kanseri tümör hücrelerinde ve tümörü infiltrate eden immün hücrelerde gözlemlendiği bildirilmiştir (3). Ancak, İHK değerlendirmesinde farklı yöntemlerin veya antikor klonlarının kullanılmış olması istatistiksel analizlerde farklı sonuçlar ortaya çıkar mıştır (3). PD-L1 pozitifliği (literatürde %7-69 aralığında tanımlan mıştır) ve CTLA-4 pozitifliği ilerlemiş hastalık ve kötü sağkalım sonuçları ile ilişkili saptan mıştır. PD-1 pozitifliği (%8-53) ise T evresi ile ilişkilendirilmiştir (3,11). PD-L2 ise esas olarak antijen sunan hücrelerde eksprese edilmektedir (11). Bu nedenle CTLA-4, PD-1, PD-L1 ve PD-L2 ekspresyon oranlarını TUR-Mt patolojilerinde İHK ile tümöral ve peritümöral alanlarda ayrı ayrı değerlendirdik.

İmmün kontrol noktası inhibitörleri, immün sistem aktivasyonundan ziyade immün sistem inhibisyonunu inhibe ederek etki göstermektedirler. Bu ilaçlardan biri olan Atezolizumab (TECENTRIQ®) hem tümör hücre si hem de T lenfositleri aktive eden dendritik antijen sunan hücre yüzeyindeki PD-L1'e bağlanarak T hücre inhibisyonunu inhibe etmektedir. Atezolizumab metastatik mesane kanserinde endikasyon olarak Sisplatin dirençli hastalıkta kullanıma girmiştir. Aynı aileden ve benzer etki mekanizmasına sahip Avelumab (BAVENCIO®) da PD-L1 üzerinden etki göstermektedir. PD-1 inhibitörleri ise Pembrolizumab, Nivolumab ve Durvalumab olarak sıralanmaktadır. Nivolumab (OPDIVO®) ve Pembrolizumab (KEYTRUDA®) da benzer etki mekanizmasıyla T hücre yüzeyindeki PD-1'i inhibe ederek T lenfosit proliferasyonunu ve aktivitesini yeniden aktive ederek antitümör bağışıklığı arttırırlar.

Bir diğ er immün kontrol noktası inhibitörü olan İpilimumab (YERVOY®), T hücre yüzeyinde bulunan CTLA-4'  inhibe ederek dendritik antijen sunan hücrenin T lenfositini inhibe etmesini engelleyerek etki etmektedir (82,83). PD-L2, PD-1'in hedeflenebilir başka bir ligandı olmakla birlikte prognostik önemi halen tartışmalıdır (83). Bu be  immünoterapötik ajan, sisplatin bazlı kemoterapi sırasında veya sonrasında progresyon gösteren ve immünoterapi için uygun PD-L1 pozitif hastalarda  u anda ikinci basamak tedavide kullanılmaktadır. Ek olarak, immün kontrol noktası inhibitörlerinin kullanımı metastatik ürotelyal karsinom için birinci basamak tedavide, K MK için radikal sistektomi öncesi neoadjuvan tedavide ve BCG'ye dirençli K MK için gündemdedir (84). İmmün kontrol noktası inhibitörleri arasında, özellikle pembrolizumab, sistektomi için uygun olmayan BCG'ye yanıtız CIS ve yüksek riskli K MK'lu hastaların tedavisi için FDA tarafından onaylanmıştır (85). KEYNOTE-676  alı masında, BCG indüksiyonundan sonra persistan ya da rekürren yüksek riskli K MK'lu hastalarda randomize kontrollü bir Faz III  alı ması olarak, pembrolizumab içeren veya içermeyen BCG tedavileri planlanmıştır (86). Kombinasyon kolunda, 3 haftada bir intravenöz 200 mg Pembrolizumab ve 6 hafta boyunca haftada bir kez intravezikal 50 mg BCG indüksiyon tedavisi uygulanmıştır. Yazarlar tarafından, yüksek riskli hastalar için kombinasyon tedavisinin daha etkili bir seçenek olduğu bildirilmiştir (86). Öte yandan, tedavi almamış K MK'lu hastalar için İHK sonuçlarına göre Nivolumab ve İpilimumab'ın farklı koşullardaki etkinliği henüz netle memi tir. Ayrıca bulguların netle mesi için de her bir ilaç için hem primer K MK hastalarında hem de BCG immünoterapisi ya da intravezikal kemoterapi gören fakat bu tedavilere direnç geliştiren hastalarda ek bulgular ile araştırılması önem arz etmektedir. Bu noktada ek İHK bulgularının ve hücre kültürü *ex-vivo* (onkogram) sonuçlarının kullanılmasıyla ki iselle tirilmi  tedavinin K MK yönetimine dahil edilebileceği düşünülebilir. Belirtilen noktaya paralel olarak, İHK ve *ex-vivo* hücre kültürü (onkogram) testi ile hangi hastaya hangi ilaç sorusuna cevap verecek şekilde hipotezimizi planladık. Ayrıca, yeni immünoterapötik ajanların hücresel düzeydeki etkilerini de gözlemlene imkânını da elde etmiş olduk.

Çalışmamızın İHK bulgularına baktığımızda, tüm vakaların 18'inde (%90) PD-L1 pozitifliği saptadık. Tümöral ve perit moral CTLA-4 pozitiflikleri %10 ve %55

oranlarında saptandı. Ek olarak, vakaların %45'i tümöral PD-1 pozitif ve %65'i peritümöral PD-1 pozitif. Tümöral ve peritümöral PD-L2 pozitiflikleri tüm vakaların sadece %5 ve %20'sinde görüldü. Bunlar arasında, tümöral PD-1 pozitifliğinin daha kötü patolojik sonuçlarla (T1, yüksek dereceli veya yüksek riskli hastalar) ilişkili olduğunu literatürle uyumlu olacak şekilde gözlemledik. Hücre kültürlerine MMC ve Nivolumab uygulamalarından sonra ilaçlara iyi yanıt oranları, PD-L1 pozitif olgularda PD-L1 negatif olgulara kıyasla anlamlı olarak daha yüksek bulundu (her iki ilaç grubunda da benzer şekilde %66'ya karşı %0; $p=0,045$). Ayrıca tüm immünoterapötik ajan (BCG, Nivolumab ve İpilimumab) uygulamaları sonrasında hücre canlılık oranlarının tümöral CTLA-4 pozitif olgularda negatif olgulara kıyasla istatistiksel olarak anlamsız olmakla birlikte bir miktar daha düşük olduğunu tespit ettik. Ek olarak, MMC sonrası iyi yanıt oranı, özellikle peritümöral PD-1 pozitif olan yüksek riskli KİOMK alt grubunda PD-1 negatiflere göre daha yüksek saptandı (%87,5'e karşı %20, $p=0,032$).

Takip verilerine baktığımızda, adjuvan intravezikal herhangi bir tedavi almamış ve takipte rekürrens gözlenmiş 6 hastanın 5'inin hücre kültürlerinde MMC uygulaması sonrası iyi yanıt oranı saptandı ($p=0,035$). Bu bulgu bize gösteriyor ki, bu hastalar TUR-Mt sonrası adjuvan MMC tedavisi almış olsalardı rekürrens gözlenmeyebilirdi. Öte yandan, adjuvan BCG tedavisinden sonra takipte rekürrens gözlenen vakaların çoğunda hücre kültürlerindeki ilaç uygulamalarından sonra tüm ilaçlar için iyi yanıt oranının olmadığı gözlenmiştir. Yani, BCG yanıtı olmayan hastalardaki hücre kültürlerindeki BCG yanıtı sızlığı uyumlu saptanmıştır. Bununla birlikte bu hasta grubunda, hücre kültürlerindeki BCG yanıtı sızlığı ile diğer immünoterapötik ajanların yanıtı sızlığı benzer şekilde ilişkilendirilebilir gibi görünmektedir. Buna göre, BCG başarısızlığı sonrası Nivolumab ve İpilimumab tedavileri planlanan hastalarda tedavi öncesinde İHK ve onkogramdaki ilaç yanıt oranlarına göre seçim yapılması en uygun yaklaşım gibi görünmektedir.

Bu çalışmanın en büyük kısıtlılığı, Pembrolizumab ve Atezolizumabın ilaç erişim sorunları nedeniyle çalışmada araştırılmamış olmasıdır. Ayrıca, ilaçlara sınırlı erişim nedeniyle Nivolumab ve İpilimumab kombinasyonu da incelenememiştir. Diğer bir sınırlama, bazı vakaların bazı takip verilerinin sınırlı olmasıdır. Bununla

birlikte, çalışma, KİOMK için immün kontrol noktası inhibitörlerini *in vitro* olarak değerlendiren ilk çalışma olmakla birlikte ex-vivo ilaç yanıtlarını ve ek İHK sonuçlarını içeren bir onkogram çalışmasıdır. Ayrıca, çalışma günlük rutinde KİOMK'un kişiselleştirilmiş tedavisi için bu yöntemin uygulanabilirliğini de değerlendiren ilk çalışmadır. Ek olarak, daha geniş ve kapsamlı onkogram çalışmamız daha fazla ilaç ve ek İHK analizlerinin yanı sıra yeni nesil dizi analizi ile devam etmektedir.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Hücre kültürü uygulamalarında kullanılacak ilaçların dozları hem T24 hücre hattında hem de mesane kanseri primer hücre kültüründe MMC için 60µM, BCG için 8 µg/ml, Nivolumab için 5 µg/ml ve İpilimumab için 10 µg/ml saptanmıştır.

İlaç uygulamaları sonrası WST-1 canlılık testine göre canlılık düzeyleri kontrol grubunda 97,8±1,8 (95-100), MMC grubunda 72,1±12,9 (41,9-100), BCG grubunda 70,8±16,4 (35,6-99,4), Nivolumab grubunda 69,1±14,9 (40,4-100) ve İpilimumab grubunda 71,7±17,6 (33,4-100) saptanmıştır. Ortanca canlılık düzeyindeki düşüşler MMC için %23,6, BCG için %25,9, Nivolumab için %23,8 ve İpilimumab için %22,7 saptanmıştır. Buna göre tüm tek doz ilaç uygulamalarında 24. saatte ortalama yaklaşık %23 oranında canlılık kaybı gözlenmiştir. Bu azalma, her ilaç kendi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (tüm ilaçlarda $p<0,001$). İyi yanıt oranı, canlılık düzeyindeki >23 'lük azalma olarak belirlenmiştir. Rutin patolojik inceleme sonrası yapılmış olan İHK inceleme sonucunda PD-L1 pozitiflik oranı %90, tümöral ve peritümöral PD-1 pozitiflikleri %45 ve %65, tümöral ve peritümöral PD-L2 pozitiflikleri %5 ve %20, ve tümöral ve peritümöral CTLA-4 pozitiflikleri %10 ve %55 saptanmıştır. Bunlar arasında, tümöral PD-1 pozitifliğinin daha kötü patolojik sonuçlarla (T1, yüksek dereceli veya yüksek riskli hastalar) ilişkili olduğunu literatürle uyumlu olacak şekilde gözlemledik. Hücre kültürlerine MMC ve Nivolumab uygulamalarından sonra ilaçlara iyi yanıt oranları, PD-L1 pozitif olgularda PD-L1 negatif olgulara kıyasla anlamlı olarak daha yüksek bulundu (her iki ilaç grubunda da benzer şekilde %66'ya karşı %0; $p=0,045$). Ayrıca tüm immünoterapötik ajan (BCG, Nivolumab ve İpilimumab) uygulamaları sonrasında hücre canlılık oranlarının tümöral CTLA-4 pozitif olgularda negatif olgulara kıyasla bir miktar daha düşük olduğunu tespit ettik. Ek olarak, MMC sonrası iyi yanıt oranı, özellikle peritümöral PD-1 pozitif olan yüksek riskli KİOMK alt grubunda PD-1 negatiflere göre daha yüksek saptandı.

Sonuç olarak, MMC, BCG, Nivolumab ve İpilimumab ilaçlarının *ex-vivo* uygulamalarından elde edilen ilaç yanıtları, onkogram sonuçları, kendi kontrollerine göre önemli ölçüde farklılık gösterse de hasta bazında bazı farklılık göstermektedir. Özellikle PD-L1 pozitif hastalarda Nivolumab yanıt oranının daha iyi olduğu

gözlenmiştir. Buna göre *ex-vivo* ilaç uygulamaları sonrasında gözlenen ilaç yanıtlarının hastaların klinik özellikleri, histopatolojik ve immünohistokimyasal inceleme sonuçları ile birlikte değerlendirilmesi ve bulguların orta riskli ve yüksek riskli KİOMK hastalarında intravezikal tedavi öncesi hastaya en uygun immünoterapötik ilaç seçiminde (bireyselleştirilmiş tedavi) önemli bilgiler sağlayabileceği söylenebilir.



7. KAYNAKLAR

1. Witjes JA, Bruins HM, Cathomas R, Comp  rat EM, Cowan NC, Gakis G, et al. European Association of Urology Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer: Summary of the 2020 Guidelines. *Eur Urol.* 2021; 79: 82-104.
2. Babjuk M, Burger M, Comp  rat EM, Gontero P, Mostafid AH, Palou J, et al. European Association of Urology Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (TaT1 and Carcinoma In Situ) - 2019 Update. *Eur Urol.* 2019; 76: 639-657.
3. Hahn NM, Necchi A, Loriot Y, Powles T, Plimack ER, Sonpavde G, et al. Role of Checkpoint Inhibition in Localized Bladder Cancer. *Eur Urol Oncol.* 2018; 1: 190-198.
4. Stein JP, Skinner DG. Radical cystectomy for invasive bladder cancer: long-term results of a standard procedure. *World J Urol.* 2006; 24: 296-304.
5. Ślusarczyk A, Zap  la P, Zap  la Ł, Piecha T, Radziszewski P. Prediction of BCG responses in non-muscle-invasive bladder cancer in the era of novel immunotherapeutics. *Int Urol Nephrol.* 2019; 5: 1089-1099.
6. Balar AV, Castellano D, O'Donnell PH, Grivas P, Vuky J, Powles T, et al. First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2017; 18: 1483-1492.
7. Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE, Powles T, Petrylak DP, Bellmunt J, et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet.* 2017; 389: 67-76.
8. Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, Fradet Y, Lee JL, Fong L, et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med.* 2017; 376: 1015-1026.
9. Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T, van der Heijden MS, Balar AV, Necchi A, et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet.* 2016; 387: 1909-1920.
10. Sharma P, Retz M, Siefker-Radtke A, Baron A, Necchi A, Bedke J, et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2017; 18: 312-322.
11. Jamil ML, Deebajah M, Sood A, Robinson K, Rao K, Sana S, Alanee S. Protocol for phase I study of pembrolizumab in combination with Bacillus Calmette-Gu  rin for patients with high-risk non-muscle invasive bladder cancer. *BMJ Open.* 2019; 9: e028287.
12. Miura T, Kubota Y, Sakuramoto T, Hosaka M. A trial of the in vitro sensitivity test of anti-cancer drugs using primary cultured urogenital cancer cells. *Urol Res.* 1987; 15: 187-190.
13. Celik S, Sari H, Mungan UM, Yorukoglu K, Celebi I, Aktas S. Assessment of ex-vivo efficacy (oncogram) of immunotherapeutic and chemotherapeutic agents in bladder cancer: A pilot study of personalized treatment. *J BUON.* 2020; 25: 295-301.

14. Özcan Y, Çağlar F, Celik S, Demir AB, Erçetin AP, Altun Z, Aktas S. The role of cancer stem cells in immunotherapy for bladder cancer: An in vitro study. *Urol Oncol*. 2020; 38: 476-487.
15. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2021. doi: 10.3322/caac.21660.
16. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 2020. Available from: <https://gco.iarc.fr/today> or <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/792-turkey-fact-sheets.pdf>. Accessed [07 Feb 2021].
17. T.C Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Kanser Dairesi Başkanlığı. 2016 Yılı Türkiye Kanseri İstatistikleri. Available from: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/istatistik/Trkiye_Kanser_statistikleri_2016.pdf. Accessed [07 Feb 2021].
18. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 2020. Available from: <https://gco.iarc.fr/today> or <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/840-united-states-of-america-fact-sheets.pdf>. Accessed [07 Feb 2021].
19. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 2020. Available from: <https://gco.iarc.fr/today> or <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/926-western-europe-fact-sheets.pdf>. Accessed [07 Feb 2021].
20. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics. *CA Cancer J Clin*. 2021; 71(1): 7-33.
21. Ries LAG, Reichman ME, Lewis DR, Hankey BF, Edwards BK. Cancer survival and incidence from the surveillance, epidemiology, and end results (SEER) program. *Oncologist*. 2003; 8:541-552.
22. Olfert SM, Felknor SA, Delclos GL. An updated review of the literature: risk factors for bladder cancer with focus on occupational exposures. *South Med J*. 2006; 99(11): 1256-1263.
23. Stenzl A, Cowan NC, De Santis M, Jakse G, Kuczyk MA, Merseburger AS, et al. Update of the Clinical Guidelines of the European Association of Urology on muscle-invasive and metastatic bladder carcinoma. *Actas urológicas españolas*. 2010; 34: 51-62.
24. Moore LE, Smith AH, Eng C, Kalman D, DeVries S, Bhargava V, et al. Arsenic-related chromosomal alterations in bladder cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2002; 94: 1688-1696.
25. Levine LA, Richie JP. Urological complications of cyclophosphamide. *J Urol*. 1989; 141:1063-1069.
26. Silverman DT, Hartge P, Morrison AS, Devesa SS. Epidemiology of bladder cancer. *Hematol Oncol Clin North Am*. 1992;6(1): 1-30.
27. Montironi R, Cheng L, Scarpelli M, Lopez-Beltran A. Pathology and Genetics: Tumours of the Urinary System and Male Genital System: Clinical Implications

- of the 4th Edition of the WHO Classification and Beyond. *Eur Urol.* 2016; 70(1): 120-123.
28. Humphrey PA, Moch H, Cubilla AL, Ulbright TM, Reuter VE. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part B: Prostate and Bladder Tumours. *Eur Urol.* 2016; 70(1): 106-119.
 29. Magers MJ, Lopez-Beltran A, Montironi R, Williamson SR, Kaimakliotis HZ, Cheng L. Staging of bladder cancer. *Histopathology.* 2019; 74(1): 112-134.
 30. Lawrence MS, Stojanov P, Polak P, Kryukov GV, Cibulskis K, Sivachenko A, et al. Mutational heterogeneity in cancer and the search for new cancer-associated genes. *Nature.* 2013; 499: 214-218.
 31. Donin NM, Lenis AT, Holden S, Drakaki A, Pantuck A, Belldegrun A, Chamie K. Immunotherapy for the Treatment of Urothelial Carcinoma. *J Urol.* 2017; 197(1): 14-22.
 32. Morales A, Eidinger D, Bruce AW. Intracavitary bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. *J Urol.* 1976; 116: 180-183.
 33. Calmette A, Guerin C, Boquet A, et al. La Vaccination Preventive contre la Tuberculose par le "BCG". Paris: Masson et Cie 1927.
 34. Old LJ, Clarke DA, Benacerraf B. Effect of bacillus Calmette-Guerin infection on transplanted tumours in the mouse. *Nature.* 1959; 184: 291-292.
 35. deKernion JB, Golub SH, Gupta RK, Silverstein M, Morton DL. Successful transurethral intralesional BCG therapy of a bladder melanoma. *Cancer.* 1975; 36: 1662-1667.
 36. Lamm DL, Thor DE, Harris SC, Reyna JA, Stogdill VD, Radwin HM. Bacillus Calmette-Guerin immunotherapy of superficial bladder cancer. *J Urol.* 1980; 124: 38-40.
 37. Redelman-Sidi G, Glickman MS, Bochner BH. The mechanism of action of BCG therapy for bladder cancer: a current perspective. *Nat Rev Urol.* 2014; 11: 153-162.
 38. Powles T, Eder JP, Fine GD, Braithwaite FS, Loriot Y, Cruz C, et al. MPDL3280A (anti-PD-L1) treatment leads to clinical activity in metastatic bladder cancer. *Nature.* 2014; 515: 558-562.
 39. Petrylak DP, Powles T, Bellmunt J, Braithwaite FS, Loriot Y, Zambrano CC, et al. A phase Ia study of MPDL3280A (anti-PDL1): updated response and survival data in urothelial bladder cancer (UBC). *J Clin Oncol.* 2015; 33:15_suppl, 4501-4501.
 40. Çelik S, Altun ZS, Aktaş S. Effects and Mechanisms of Checkpoint Inhibitors (CTLA-4, PD-1 and PD-L1 Inhibitors) as New Immunotherapeutic Agents for Bladder Cancer. *Bull Urooncol.* 2018; 17: 18-25.
 41. Kwon ED, Drake CG, Scher HI, Fizazi K, Bossi A, van den Eertwegh AJ, et al. Ipilimumab versus placebo after radiotherapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer that had progressed after docetaxel chemotherapy (CA184-043): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014; 15: 700-712.
 42. Carthon BC, Wolchok JD, Yuan J, Kamat A, Ng Tang DS, Sun J, et al. Preoperative CTLA-4 blockade: tolerability and immune monitoring in the setting of a presurgical clinical trial. *Clin Cancer Res.* 2010; 16: 2861-2871.
 43. Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, Sharpe AH. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. *Annu Rev Immunol.* 2008; 26: 677-704.

44. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer*. 2012; 12: 252-264.
45. Dong H, Strome SE, Salomao DR, Tamura H, Hirano F, Flies DB, et al. Tumor associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis: a potential mechanism of immune evasion. *Nat Med*. 2002; 8: 793-800.
46. Inman BA, Sebo TJ, Frigola X, Dong H, Bergstralh EJ, Frank I, et al. PD-L1 (B7-H1) expression by urothelial carcinoma of the bladder and BCG-induced granulomata: associations with localized stage progression. *Cancer*. 2007; 109: 1499-1505.
47. Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T, van der Heijden MS, Balar AV, Necchi A, et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet*. 2016; 387: 1909-1920.
48. Loriot Y. Atezolizumab (atezo) in platinum (plat)-treated locally advanced/metastatic urothelial carcinoma (mUC): updated OS, safety and biomarkers from the Ph II IMvigor210 study. ESMO; 2016, Copenhagen, Denmark: Proceedings; 2016. Abstr 783.
49. Plimack ER, Gupta S, Bellmunt J, Berger R, Montgomery B, Gonzalez EJ, et al. A phase 1B study of pembrolizumab (Pembro; MK-3475) in patients with advanced urothelial tract cancer. *Ann Oncol*. 2014; 25: 1. DOI: doi.org/10.1093/annonc/mdu438.24
50. Plimack ER. Pembrolizumab (MK-3475) for advanced urothelial cancer: Updated results and biomarker analysis from KEYNOTE-012. ASCO; 2015, Chicago, IL: Proceedings; 2015. Abstr 4502.
51. Balar A. Pembrolizumab (pembro) as first-line therapy for advanced/unresectable or metastatic urothelial cancer: preliminary results from the phase 2 KEYNOTE-052 study. ESMO; 2016, Copenhagen, Denmark: Proceedings; 2016. Abstr LBA32_PR.
52. Bellmunt J. Keynote-045: open-label, phase III study of pembrolizumab versus investigator's choice of paclitaxel, docetaxel, or vinflunine for previously treated advanced urothelial cancer. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Annual Meeting; 2016, National Harbor, MD: Proceedings; 2016. Abstr 470.
53. Sharma P, Callahan MK, Bono P, Kim J, Spiliopoulou P, Calvo E, et al. Nivolumab monotherapy in recurrent metastatic urothelial carcinoma (CheckMate 032): a multicentre, open-label, two-stage, multi-arm, phase 1/2 trial. *Lancet Oncol*. 2016; 17: 1590-1598.
54. Galsky MD. Efficacy and safety of nivolumab monotherapy in patients with metastatic urothelial cancer (mUC) who have received prior treatment: Results from the phase II CheckMate 275 study. ESMO; 2016, Copenhagen, Denmark: Proceedings; 2016. Abstr LBA31_PR.
55. Massard C, Gordon MS, Sharma S, Rafii S, Wainberg ZA, Luke J, et al. Safety and efficacy of durvalumab (MEDI4736), an anti-programmed cell death ligand-1 immune checkpoint inhibitor, in patients with advanced urothelial bladder cancer. *J Clin Oncol*. 2016; 34: 3119-3125.
56. Boyerinas B, Jochems C, Fantini M, Heery CR, Gulley JL, Tsang KY, Schlom J. Antibody-dependent cellular cytotoxicity activity of a novel anti-PD-L1 antibody

- avelumab (MSB0010718C) on human tumor cells. *Cancer Immunol Res.* 2015; 3: 1148-1157.
57. Patel MR. Avelumab (MSB0010718C; anti-PD-L1) in patients with metastatic urothelial carcinoma progressed after platinum-based therapy or platinum ineligible. European society for medical oncology. ESMO; 2016, Copenhagen, Denmark: Proceedings; 2016. Abstr 777PD.
 58. Ott PA, Hodi FS, Robert C. CTLA-4 and PD-1/PD-L1 blockade: new immunotherapeutic modalities with durable clinical benefit in melanoma patients. *Clin Cancer Res.* 2013; 19: 5300–5309.
 59. Boorjian SA, Sheinin Y, Crispen PL, Farmer SA, Lohse CM, Kuntz SM, et al. T-cell coregulatory molecule expression in urothelial cell carcinoma: clinicopathologic correlations and association with survival. *Clin Cancer Res.* 2008; 14: 4800-4808.
 60. Dash A, Pettus JA 4th, Herr HW, Bochner BH, Dalbagni G, Donat SM, et al. A role for neoadjuvant gemcitabine plus cisplatin in muscle- invasive urothelial carcinoma of the bladder: A retrospective experience. *Cancer.* 2008; 113: 2471-2477.
 61. Faraj SF, Munari E, Guner G, Taube J, Anders R, Hicks J, et al. Assessment of tumoral PD-L1 expression and intratumoral CD8+ T cells in urothelial carcinoma. *Urology.* 2015; 85(3): 703.e1-6.
 62. Bellmunt J, Mullane SA, Werner L, Fay AP, Callea M, Leow JJ, et al. Association of PD-L1 expression on tumor-infiltrating mononuclear cells and overall survival in patients with urothelial carcinoma. *Ann Oncol.* 2015; 26: 812-817.
 63. Nakanishi J, Wada Y, Matsumoto K, Azuma M, Kikuchi K, Ueda S. Over expression of B7-H1 (PD-L1) significantly associates with tumor grade and postoperative prognosis in human urothelial cancers. *Cancer Immunol Immunother.* 2007; 56: 1173-1182.
 64. Wang Y, Zhuang Q, Zhou S, Hu Z, Lan R. Costimulatory molecule B7-H1 on the immune escape of bladder cancer and its clinical significance. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci.* 2009; 29: 77-79.
 65. Okuyama H, Yoshida T, Endo H, Nakayama M, Nonomura N, Nishimura K, Inoue M. Involvement of Heregulin/HER3 in the Primary Culture of Human Urothelial Cancer. *J Urol.* 2013; 190: 302-310.
 66. Burgues JP, Gomez L, Pontones JL, Vera CD, Jiménez-Cruz JF, Ozonas M. A chemosensitivity test for superficial bladder cancer based on three-dimensional culture of tumour spheroids. *Eur Urol.* 2007; 51: 962-970.
 67. Celis A, Rasmussen HH, Celis P, Basse B, Lauridsen JB, Ratz G, et al. Short-term culturing of low-grade superficial bladder transitional cell carcinomas leads to changes in the expression levels of several proteins involved in key cellular activities. *Electrophoresis.* 1999; 20(2): 355-361.
 68. Okuno H, Kakehi Y, Ozdemir E, Terachi T, Okada Y, Yoshida O. Association of in vitro growth potential of urinary exfoliated cells with tumor localization and intraluminal recurrence rates of urothelial cancers. *J Urol.* 1997; 158: 1996-1999.
 69. Crallan RA, Georgopoulos NT, Southgate J. Experimental models of human bladder carcinogenesis. *Carcinogenesis.* 2006; 27(3): 374-381.

70. Masters JR, Hepburn PJ, Walker L, Highman WJ, Trejdosiewicz LK, Povey S, et al. Tissue culture model of transitional cell carcinoma: characterization of twenty-two human urothelial cell lines. *Cancer Res.* 1986; 46(7): 3630-3636.
71. Raghavan D, Russell PJ, Brown JL. Experimental models of histogenesis and tumor cell heterogeneity in bladder cancer. *Semin Surg Oncol.* 1992; 8(5): 279-284.
72. Lieber MM. In vitro culture and chemotherapy sensitivity testing of human transitional cell carcinoma. *Urol Clin North Am.* 1984; 11(4): 725-733.
73. Black PC, Goebell PJ, Kamat AM, Nawroth R, Seiler R, Williams SB, Schmitz-Dräger BJ. Editorial: Basic research in bladder cancer-refining the tools. 3rd IBCN seminars series. *Urol Oncol.* 2020; 38(12): 855-857.
74. Yoshida T, Kates M, Sopko NA, Liu X, Singh AK, Bishai WR, et al. Ex vivo culture of tumor cells from N-methyl-N-nitrosourea-induced bladder cancer in rats: Development of organoids and an immortalized cell line. *Urol Oncol.* 2018; 36(4): 160.e23-160.e32.
75. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol.* 2006; 49(3): 466-5; discussion 475-7.
76. Pan JS, Slocum HK, Rustum YM, Greco WR, Gaeta JF, Huben RP. Inhibition of implantation of murine bladder tumor by thiotepa in cauterized bladder. *J Urol.* 1989; 142: 1589-1593.
77. Soloway MS, Masters S. Urothelial susceptibility to tumor cell implantation: influence of cauterization. *Cancer.* 1980; 46: 1158-1163.
78. Prasanna T, Craft P, Balasingam G, Haxhimolla H, Pranavan G. Intravesical Gemcitabine versus Intravesical Bacillus Calmette–Guérin for the Treatment of Non-Muscle Invasive Bladder Cancer: An Evaluation of Efficacy and Toxicity. *Front Oncol.* 2017; 7: 260.
79. Shore ND, Boorjian SA, Canter DJ, Ogan K, Karsh LI, Downs TM, et al. Intravesical rAd-IFN α /Syn3 for Patients with High-Grade, Bacillus Calmette-Guerin-Refractory or Relapsed Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Phase II Randomized Study. *J Clin Oncol.* 2017; 35: 3410-3416.
80. Brooks NA, O'Donnell MA. Combination Intravesical Therapy. *Urol Clin North Am.* 2020; 47: 83-91.
81. Meng MV, Gschwend JE, Shore N, Grossfeld GD, Mostafid H, Black PC. Emerging Immunotherapy Options for bacillus Calmette-Guérin Unresponsive Nonmuscle Invasive Bladder Cancer. *J Urol.* 2019; 202: 1111-1119.
82. Massari F, Santoni M, Ciccicarese C, Santini D. The immunocheckpoints in modern oncology: the next 15 years. *Expert Opin Biol Ther.* 2015; 15: 917-921.
83. Yang H, Zhou X, Sun L, Mao Y. Correlation Between PD-L2 Expression and Clinical Outcome in Solid Cancer Patients: A Meta-Analysis. *Front Oncol.* 2019; 9: 47.
84. Lenfant L, Aminsharifi A, Seisen T, Rouprêt M. Current status and future directions of the use of novel immunotherapeutic agents in bladder cancer. *Curr Opin Urol.* 2020; 30: 428-440.
85. Wright KM. FDA Approves Pembrolizumab for BCG-Unresponsive NMIBC. *Oncology (Williston Park).* 2020; 34(2): 44.

86. Kamat AM, Shore N, Hahn N, Alane S, Nishiyama H, Shariat S, et al. KEYNOTE-676: Phase III study of BCG and pembrolizumab for persistent/recurrent high-risk NMIBC. *Future Oncol.* 2020; 16: 507-516.



8. EKLER

EK-1. Etik Kurul Onayı

	Karar No:2017/24-23	Tarih:12.10.2017				
KARAR BİLGİLERİ	Prof.Dr.Tugba YAVUZŞEN'in sorumlusu olduğu "Mesane Kanseri Yeni İmmünoterapi Ajanların Etkinliği" isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, etik açıdan çalışmanın gerçekleştirilmesinin uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.					
ETİK KURUL BİLGİLERİ						
ÇALIŞMA ESASI	Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu					
ETİK KURUL ÜYELERİ						
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsi yet	Araştırma ile ilişkili mi?		İmza
Prof.Dr.Banu ÖNVURAL (Başkan)	Tıbbi Biyokimya	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Ş.Reyhan UÇKU (Başkan Yardımcısı)	Halk Sağlığı	DEU Tıp Fakültesi Halk Sağlığı A.D.	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Nejat SARIOŞMANOĞLU	Kalp Damar Cerrahisi	DEU Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Sevinç ERASLAN	Endokrinoloji	DEU Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Ayşe Aydan ÖZKÜTÜK	Tıbbi Mikrobiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Müge KIRAY	Fizyoloji	DEU Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Sevda ÖZKARDEŞLER	Anesteziyoloji	DEU Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D.	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Sülen SARIOĞLU	Patoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji A.D.	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Bilge KARA	Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	DEU Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksek Okulu	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Sefa KIZILDAĞ	Tıbbi Biyoloji ve Genetik	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik A.D.	Erkek	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.M.Aylin ARICI	Tıbbi Farmakoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Ayhan ABACI	Pediyatrik Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları	DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Murat BEKTAŞ	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği	DEU Hemşirelik Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği	Erkek	E ☐	H ☒	
Uzm.Dr.Ahmet Can BILGIN	Hukuk	DEU Tıp Tarihi ve Etik A.D.	Erkek	E ☐	H ☒	
Mehmet Erhan ÖZKUL	Sağlık mensubu olmayan üye	D.E.U Tıp Fakültesi İdari Mali İşler	Erkek	E ☐	H ☒	

Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu Karar Formu

EK-2. Tez ile İlişkili Makale 1

JBUON 2020; 25(1): 295-301
ISSN: 1107-0625, online ISSN: 2241-6293 • www.jbuon.com
Email: editorial_office@jbuon.com

ORIGINAL ARTICLE

Assessment of *ex-vivo* efficacy (oncogram) of immunotherapeutic and chemotherapeutic agents in bladder cancer: A pilot study of personalized treatment

Serdar Celik^{1,2}, Hilmi Sari³, Mehmet Ugur Mungan³, Kutsal Yorukoglu⁴, İlhan Celebi⁵, Safiye Aktas²

¹Health Sciences University, İzmir Bozyaka Training and Research Hospital, Department of Urology, İzmir, Turkey; ²Dokuz Eylül University, Institute of Oncology, Department of Basic Oncology, İzmir, Turkey; ³Dokuz Eylül University, School of Medicine, Department of Urology, İzmir, Turkey; ⁴Dokuz Eylül University, School of Medicine, Department of Pathology, İzmir, Turkey.

Summary

Purpose: To investigate the *ex-vivo* efficacy of immunotherapeutics and chemotherapeutics in bladder cancer primary cell cultures, to assess the applicability of the method according to the results and to evaluate suitability of the oncogram method for personalized treatment of bladder cancer.

Methods: After receiving ethics committee approval, tumor tissue was obtained from patients with transurethral resection performed due to bladder tumor from 2015 to 2017. Primary culture was produced from the obtained fresh tissue. Each culture was divided into 6 groups. The control group had only medium applied, while the other groups had Bacillus Calmette Guérin (BCG), Interferon- α (IFN- α), Gemcitabine, BCG+IFN- α and BCG+Gemcitabine, respectively. Viability tests in the 24th hour were performed on each culture. The results of all cases were compared with their own controls. Also, results of each case were compared between the cases with similar pathologic results.

Results: The study assessed 24 bladder cancer cases. Mean patient age was 66.2 $\pm$ 11.7 years (34-83), with 19 male (79.5%) and 5 female patients (20.5%). When data were compared between the groups, viability percentages were 31.2%, 30.9%, 27.7%, 32.1% and 29.4% in the BCG, IFN- α , Gemcitabine, BCG+IFN- α and BCG+Gemcitabine groups compared with their own controls (73.1%), respectively ($p<0.001$). In addition, we found that viability results were not similar in all cases.

Conclusions: Cell cultures produced from bladder cancer tissue might help to determine sensitivity to treatment. This *ex-vivo* method (oncogram) is a simple and applicable method that can be used for personalized treatment before intravesical or systemic therapy.

Key words: Bacillus Calmette Guérin (BCG), bladder cancer, cell culture, gemcitabine, interferon- α (IFN- α), oncogram

Introduction

Urothelial carcinoma of the bladder (UC) is a highly morbid and mortal carcinoma among urogenital malignancies [1]. At initial diagnosis, over 70% of patients have non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC) and are treated with transurethral resection of the bladder tumor (TUR-BT) with or without additional intravesical chemotherapy or immunotherapy [2]. About 30% of the patients

have muscle-invasive bladder cancer (MIBC), and are treated with standard treatment of radical cystectomy (RC) with or without neoadjuvant and adjuvant chemotherapy [1].

For the management of NMIBC, different treatment modalities and follow-up procedures are recommended after TUR-BT according to European Organization for Research and Treatment

Corresponding author: Serdar Celik, MD, FEBU, sPhD. Health Sciences University, Bozyaka Training and Research Hospital, Department of Urology and Dokuz Eylül University, Institute of Oncology, Department of Basic Oncology, İzmir, Turkey.

Received: 18/04/2019; Accepted: 29/05/2019

 This work by JBUON is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License.



Laboratory-Bladder cancer

The role of cancer stem cells in immunotherapy for bladder cancer:
An in vitro study

Yegane Özcan, M.D., Ph.D.^a, Fulya Çağlar, Mo.Sc.^a, Serdar Celik, M.D., F.E.B.U., Ph.D.^{a,b,*},
Ayşe Banu Demir, Ph.D.^{a,c}, Ayşe Pınar Erçetin, Ph.D.^a, Zekiye Altun, M.D., Ph.D.^a,
Safiye Aktas, M.D., Ph.D.^a

^a Department of Basic Oncology, Institute of Oncology, Dokuz Eylül University, İzmir, Turkey

^b Department of Urology, İzmir Bozyaka Research and Training Hospital, Health Science University, İzmir, Turkey

^c Department of Medical Biology, Faculty of Medicine, İzmir University of Economics, İzmir, Turkey

Received 22 May 2019; received in revised form 25 January 2020; accepted 17 February 2020

Abstract

Objective: Bladder cancer is characterized by frequent recurrence and progression. CD44+ cancer stem cells (CSCs) might be one of the main reasons for recurrence. Although Bacillus Calmette Guerin (BCG) has become a gold standard immunotherapy, after treatment recurrence frequently occur. Based on this knowledge, the aim of this study was to evaluate the changes in cytokine and chemokine expressions in bladder cancer and CSCs cultures in vitro with BCG only and in combination with IL2 and lymphocyte (MNCs) applications.

Material and methods: In this study, 3 cell lines of human bladder cancer cells with different characteristics (T24, 5637, and JMSU-1) and CD44+ bladder CSCs isolated by magnetic bead isolation (Miltenyl Magtech) were used. Bladder cancer cell lines and bladder CSCs in complete medium were cultured under humidified conditions of 37°C temperature in 5% CO₂. BCG only and its combination with IL2 and MNCs were applied to bladder cancer cell lines and bladder CSCs for 24, 48, and 72 hours. Annexin V-PI was used to detect the percentages of apoptotic and necrotic cells in treatment groups and control groups. After treatments, total RNAs were isolated and converted to cDNA for each group and controls. Quantitative fold changes in terms of gene expression were measured by RT2-PCR array and fold changes for expression levels of genes were compared among groups. Eighty-four genes were analyzed in standard array of chemokines and cytokines (Biorad).

Results: BCG treatment with 7.32 µg/ml dose alone and in combination with IL2 (1000 IU/ml) and MNCs (1000 cells/ml) were found to be most effective on bladder cancer cells. When BCG and its combinations were applied to CSCs of the 3 cell lines, BCG treatment showed cytotoxic effect on CSCs as well as cancer cells. CSCs of 3 cell lines over expressed CXCL5, CCL8, CNTF, and CSF2 compared with cancer cells. Cancer cells over expressed IL6, TNSFF11, FASLG, and CXCL9 compared with CSCs. In all 3 cell lines, BCG application increased expression of CXCL5 and LTB and also decreased CCL20 and IL6. When BCG was combined with IL2 and MNCs, CXCL10, CXCL5, and IFNG were increased and CXCL12, IL6, and TNSF11 were decreased. BCG treatment of CSCs caused increases in ADIPOQ, CXCL10, and XCL1 and a decrease in CCL8. When IL2 and MNCs were combined with BCG, the expression of many cytokines and chemokines decreased.

Conclusion: BCG treatment changes the expression of many cytokines and chemokines in bladder cancer. The expression differs in 3 different cell lines and their CSCs. Immune modulation of each case differs from each other. The effectivity of BCG-based immunotherapy in bladder cancer on CSCs might decrease in combination with IL2. Our results indicate that recurrence after BCG treatment for bladder cancer may not occur mainly based on the CSCs hypothesis considering bladder cancer occurs at different loci of surface epithelium. © 2020 Elsevier Inc. All rights reserved.

Keywords: Bladder cancer; Bacillus Calmette Guerin (BCG); Cancer stem cells (CSCs); In vitro cell lines

1. Introduction

Urothelial carcinoma (UC) of the bladder developing from transitional epithelium is a highly morbid and mortal carcinoma among urogenital malignancies [1]. Bladder

Funding: This study was supported by Dokuz Eylül University Scientific Research Project funding (Project No: 2014.KB.SAG.052).

<https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2020.02.021>

1078-1439/© 2020 Elsevier Inc. All rights reserved.



Effects and Mechanisms of Checkpoint Inhibitors (CTLA-4, PD-1 and PD-L1 Inhibitors) as New Immunotherapeutic Agents for Bladder Cancer

● Serdar Çelik MD^{1,2}, ● Zekiye Sultan Altun MD², ● Safiye Aktaş MD²

¹Izmir Bozyaka Training and Research Hospital, Clinic of Urology, Izmir, Turkey

²Dokuz Eylül University Faculty of Medicine, Institute of Oncology, Department of Oncology, Izmir, Turkey

Abstract

Since intravesical Bacillus Calmette-Guerin (BCG) began to be used for bladder cancer, our understanding of the importance of immune mechanisms in bladder cancer has steadily grown. With developments in immunotherapy in recent years, the use of new immunotherapeutic agents for bladder cancer, especially chemotherapy-resistant invasive and metastatic cancers, has opened the way for research in this area. Of these new therapeutic agents, this article reviews studies published on PubMed or listed on the ClinicalTrials.gov website as of December 2017 regarding the effects and mechanisms of action of checkpoint inhibitors [cytotoxic T-lymphocyte associated protein-4, programmed cell death 1 receptor (PD-1) and PD-1 ligand inhibitors] on bladder cancer. Because checkpoint inhibitors were first used for chemotherapy-resistant bladder cancer after identification of positive expression in tumor cells and especially in tumor-infiltrating mononuclear cells, significant objective response rates and survival advantages have been reported. Research continues regarding the use of these agents as first- and second-line treatment for metastatic disease in combination with chemotherapy; their efficacy in neoadjuvant, adjuvant, and bladder-preserving approaches to muscle-invasive bladder cancer (MIBC) disease, and their use in non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC), especially BCG-refractory disease. Depending on the results of these ongoing studies, immunotherapy may direct the treatment of bladder cancer in the future.

Keywords: Bladder cancer, immunotherapy, PD-1, PD-L1, CTLA-4

Introduction

Bladder cancer ranks fifth among the most common types of cancer (1). Seventy-five percent of cases are identified as non-muscle-invasive bladder cancers (NMIBC) [(pathologic stage Ta, T1 and carcinoma *in situ* (CIS)] following transurethral resection. European Organization for Research and Treatment of Cancer risk groups have been defined to predict the recurrence and progression of NMIBC, and follow-up and treatment protocols are recommended based on this classification (2). Intravesical Bacillus Calmette-Guerin (BCG) therapy is the only agent that reduces recurrence and progression to muscle-invasive bladder cancer (MIBC), and is especially recommended for high-risk patients (2,3). The search for alternative treatments is ongoing due to the risk of toxicity or unresponsiveness to BCG therapy. Immunotherapy is the most important and newest of these research areas, yet is also the oldest (because it forms the basis of the BCG mechanism of action).

There are several reasons that immunotherapy is a favorable treatment modality for bladder cancer. Firstly, bladder cancer has one of the highest mutation rates among all cancers. Therefore, it has high antigenic potential (4). Secondly, because the tumor is surrounded by a large surface in the intravesical area, it is easily accessible and suitable for local treatment. Thirdly, follow-up is easy because response to treatment can be observed visually. Despite these advantages, however, treatment success in bladder cancer is not at the desired level. For this reason, it is also an important target in research on new immunotherapeutic agents (5).

The aim of this review is to discuss bladder cancer immunology and the role of new immunotherapeutic agents (inhibitors) in the treatment of bladder cancer in light of the current literature. The contents are presented within the following subheadings: Immunotherapy in bladder cancer, BCG and bladder cancer, and checkpoint inhibition and inhibitors. Substantial attention

Address for Correspondence: Serdar Çelik MD, İzmir Bozyaka Training and Research Hospital, Clinic of Urology, İzmir, Turkey
ORCID-ID: orcid.org/0000-0003-0939-9989

Received: 09.12.2017 Accepted: 18.12.2017

©Copyright 2018 by Urooncology Association Bulletin of Urooncology / Published by Galenos Yayınevi

EK-5. Tez ile İlişkili Makale 4 (Dergi Gönderim Belgesi)

24-Feb-2021

Dear Dr Çelik,

Congratulations your manuscript "Assessment of ex-vivo efficacy of immunotherapeutic agents in intermediate-risk and high-risk non-muscle invasive bladder cancer" has been successfully submitted online to the International Journal of Clinical Practice and will be assessed by the Editor-in-Chief shortly.

Your manuscript ID is IJCP-02-21-0639.

If you have any queries please feel free to contact me by email or phone, quoting the manuscript ID above. To change your contact details at any time, please log in to Manuscript Central at <http://mc.manuscriptcentral.com/ijcp> and edit your user information as appropriate.

You can also view the status of your manuscript at any time by checking your Author Center after logging in to <http://mc.manuscriptcentral.com/ijcp>.

Thank you for submitting your manuscript to the International Journal of Clinical Practice.

Best wishes,

Yuvalatha Loganathan
Editorial Assistant

on behalf of

Dr Charles Young MRCP
Editor-in-Chief,
International Journal of Clinical Practice



EK-6. Tez ile İlişkili Sözlü Bildiri Özeti 1



5. ÜROLOJİK CERRAHİ KONGRESİ

"Ürolojinin Geleceği"
7-10 Kasım 2020



O-SS 91 - ORTA VE YÜKSEK RİSKLİ KAS İNVAZİV OLMAYAN MESANE KANSERİNDE İMMÜNÖTERAPÖTİK AJANLARIN EX-VIVO ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

SERDAR ÇELİK¹, AYLİN EROL², ÖZDE GÖKBAYRAK², KUTSAL YÖRÜKOĞLU³, HİLMİ SARI⁴, BATUHAN YILMAZ⁵, MEHMET UĞUR MÜNGAN⁴, GÜVEN ASLAN⁴, İLHAN ÇELEBİ⁴, ZEKİYE ALTUN³, TUĞBA YAVUZŞEN³, SAFİYE AKTAŞ²

- 1- SBÜ İZMİR BOZYAKA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ, ÜROLOJİ KLİNİĞİ VE DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ ONKOLOJİ ENSTİTÜSÜ TEMEL ONKOLOJİ ANABİLİM DALI
- 2- DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ ONKOLOJİ ENSTİTÜSÜ TEMEL ONKOLOJİ ANABİLİM DALI
- 3- DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI
- 4- DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ÜROLOJİ ANABİLİM DALI
- 5- DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ MEDİKAL ONKOLOJİ ANABİLİM DALI

AMAC:

Çalışmamızın amacı orta ve yüksek riskli KİOMK'de Mitomisin C (MMC), Bacillus Calmette Guerin (BCG), Nivolumab (PD-1 inhibitörü) ve İpilimumab (CTLA-4 inhibitörü) gibi kemoterapötik ve immünoterapötiklerin ex-vivo etkinliğini immün belirteçler üzerinden değerlendirmek ve hasta bazında en uygun tedaviyi belirlemektir.

GEREÇ-YÖNTEM:

2018-2019 yılları arasında DEÜ'ne başvuran ve mesane tümörü nedeni transüretral rezeksiyon (TUR-M) uygulanan 20 hastadan taze tümör dokusu ve tam kan örneği elde edildi. Taze tümör dokusundan mesane kanseri primer hücre kültürü oluşturuldu. Primer hücrelerin yanı sıra T24 hücre hatları da hücre kültür ortamında çoğaltıldı. T24 mesane kanseri hücre hatlarında hücre kültürüne uygun ilaç doz aralıkları WST-1 canlılık testi ile belirlendi. Oluşturulan primer kültürler ise pasajlama sonrası 5 gruba ayrıldı. Kontrol grubuna (Grup 1) medium ve mononükleer hücreler eklendi. Diğer gruplara medium ve mononükleer hücrelerin yanı sıra sırasıyla 60mM MMC (Grup 2), 8 mg/ml BCG (Grup 3), 5 mg/ml Nivolumab (Grup 4) ve 10 mg/ml İpilimumab (Grup 5) uygulandı. Her ilaç uygulaması sonrası 24. saatte tripan blue ve WST-1 kullanılarak hücre canlılıkları test edildi. İlaç uygulamaları sonrası canlılıklardaki düşüş düzeyine göre kesim değeri ile ilaca iyi yanıt düzeyi belirlendi. TUR-M işlemi sonrası rutin histopatolojik inceleme için yanı sıra parafin blokta immünohistokimyasal (İHK) PD-1, PD-L1, PD-L2 ve CTLA-4 ekspresyon düzeyleri incelendi. Hastaların primer kültürdeki ilaç yanıtları, klinikopatolojik bulguları ve İHK ekspresyonları karşılaştırıldı.

BULGULAR:

Çalışmada 18'i (%90) erkek, 2'si (%10) kadın olan 20 primer mesane kanserli hasta değerlendirildi. Ortalama tümör çapı 58.5mm, ortalama sayısı 3.8 olan hastaların 13'ünde (%65) patolojik olarak T1 tümör, 12'sinde (%60) yüksek dereceli tümör ve 5'inde eş zamanlı karsinoma in-situ (CIS) saptandı. Bulgulara göre hastaların 7'si (%35) orta risk grubunda iken, 13'ü (%65) yüksek risk grubundaydı. Hücre kültürü ve ilaç uygulamaları sonrası ortalama canlılık oranları Tablo'da verilmiştir. İyi yanıt oranı, canlılık düzeyinde gerçekleşen %23'lük azalma olarak belirlendi. İlaç gruplarında kendi kontrollerine oranla ortalama %23'lük canlılık azalması gözlemlendi (p<0,001) (Tablo). İHK incelemede 18 (%90) hastada PD-L1 pozitifliği saptandı. İki hastada tümöral CTLA-4 pozitif iken, 11 hastada peritümöral CTLA-4 pozitifliği saptandı. Ayrıca 9 hastada tümöral PD-1 pozitif, 13 hastada peritümöral PD-1 pozitif, 1 hastada tümöral PD-L2 pozitif ve 4 hastada peritümöral PD-L2 pozitif saptandı. PD-L1 pozitif hastalarda MMC ve Nivolumab uygulamaları sonrası PD-L1 negatif hastalara göre daha yüksek iyi yanıt oranı saptandı (her iki ilaç grubunda %66 vs %0; p=0,045).

SONUÇ:

Primer mesane kanseri hücre kültürüne uygulanan ex-vivo MMC, BCG, nivolumab ve ipilimumab uygulamaları sonrası elde edilen ilaç yanıtları kontrol grubuna göre anlamlı saptanmakla birlikte hasta bazında farklılıklar göstermektedir. Özellikle PD-L1 pozitif hastalarda nivolumab yanıtının daha iyi olduğu saptanmıştır.

EK-7. Tez ile İlişkili Sözlü Bildiri Özeti 1 Ödül Belgesi

5.
ÜROLOJİK CERRAHİ
KONGRESİ **online**
"Uluslararası Katılımlı"
7-15 Kasım 2020



2010
Ürolojik
Cerrahi
Derneği



ÖDÜL SERTİFİKASI

O-SS 91 SERDAR ÇELİK, AYLİN EROL, ÖZDE GÖKBAYRAK ve ARK.

**ORTA VE YÜKSEK RİSKLİ KAS İNVAZİV OLMAYAN MESANE KANSERİNDE
İMMÜNÖTERAPÖTİK AJANLARIN EX-VIVO ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

başlıklı bildirisiyle
7 - 15 Kasım 2020 tarihleri arasında online düzenlenen
"5. Ürolojik Cerrahi Kongresi" "Üroonkoloji" bildiri dalında **ikinci** olmuştur.



Prof. Dr. N. Aydın Mungan
Ürolojik Cerrahi Derneği Başkanı



Prof. Dr. H. Serkan Doğan
Kongre Sekreteri

EK-8. Tez ile İlişkili Sözlü Bildiri Özeti 2

1. TEMEL ONKOLOJİ SEMPOZYUMU

09-11 Mayıs 2018 / İzmir

SS-6

MESANE KANSERİNDE İMMÜNOTERAPÖTİK VE KEMOTERAPÖTİKLERİN EX-VIVO ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ (ONKOGRAM)

Serdar ÇELİK¹, Hilmi SARI², Mehmet Uğur MÜNGAN², Kutsal YÖRÜKOĞLU³, İlhan ÇELEBİ², Safiye AKTAŞ¹

¹Dokuz Eylül Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü Temel Onkoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

²Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

³Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Amaç: Bu çalışmadaki amacımız mesane kanseri hücre kültüründe immünoterapötik ve kemoterapötiklerin ex-vivo etkinliğini canlılık testi ile ölçmek ve çıkan sonuçlara göre yöntemin uygulanabilirliğini değerlendirmektir.

Gereç-Yöntem: Etik kurul onayı alındıktan sonra, 2015-2017 yılları arasında mesanede kitle nedeni transüretral rezeksiyon (TUR-Mt) uygulanan hastalardan 0,5 mm taze donmuş tümör dokusu elde edildi. Elde edilen taze dokudan primer kültür oluşturuldu. İlk pasaj sonrası her kültür 6 gruba ayrıldı. Kontrol grubuna sadece medium, diğer gruplara sırasıyla Bacillus Calmette Guérin (BCG, Onco-tice®), İnterferon- α 2b (INF- α , Intron-A®), Gempitabin (Gemko®), BCG+INF- α ve BCG+Gempitabin uygulandı. Her bir kültürde 24. saatte tripan blue ve WST-1 ile canlılık test edildi. Her işlem üçer kez uygulandı. İstatistiksel analizde Wilcoxon ve Mann-Whitney U testleri kullanıldı.

Bulgular: Çalışmada 24 mesane kanserli olgu değerlendirildi. Ortalama yaşı $66,2 \pm 11,7$ (34-83) yıl olan hastalardan 19'u (%79,5) erkek, 5'i (%20,5) kadındı. Gruplar arası verileri karşılaştırdığımızda, BCG, INF- α , Gempitabin, BCG+INF- α ve BCG+Gempitabin uygulananlarda kendi kontrollerine oranla düşük canlılık yüzdeleri gözlemlendi (Tablo).

Tablo: İlaç uygulamaları sonrası gruplardaki canlılık oranları ve karşılaştırmalı sonuçları

Gruplar	n	Canlılık Oranları (%)	p*
Kontrol	24	73,1 $\pm$ 13,3 (42-91)	-
BCG	24	31 $\pm$ 21,8 (3-97)	<0,001
INF- α	24	30,9 $\pm$ 21,3 (5-80)	<0,001
Gempitabin	24	27,7 $\pm$ 20,8 (3-82)	<0,001
BCG + INF- α	24	32,1 $\pm$ 22,2 (0-86)	<0,001
BCG + Gempitabin	24	29,4 $\pm$ 21,4 (0-80)	<0,001

* kontrol grubuna göre diğer gruplardaki canlılık oranlarının analizi Wilcoxon test kullanılarak yapılmıştır.

Sonuç: Mesane kanseri dokusundan üretilen hücre kültürlerine uygulanan ilaçlar tedavi duyarlılığını göstermekte, mesane kanseri hücreleri hızlı ve kolay primer kültür oluşturmaktadır. Bu ex-vivo yöntem (onkogram) tedavi öncesi kullanılabilecek basit ve uygulanabilir bir yöntemdir.

Anahtar Kelimeler: Mesane kanseri, hücre kültürü, onkogram, canlılık testi

EK-9. Tez ile İlişkili Sözlü Bildiri Özeti 2 Ödül Belgesi



ÖDÜL BELGESİ

SÖZLÜ BİLDİRİ BİRİNCİLİK ÖDÜLÜ

Sayın
Serdar ÇELİK, Hilmi SARI, Mehmet Uğur Mungan, Kutsal YÖRÜKOĞLU, İlhan ÇELEBİ, Safiye AKTAŞ
09-11 Mayıs 2018 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Kurucu Öğretim Üyeleri Konferans Salonu, İzmir’de gerçekleştirilmiş
olan **1. TEMEL ONKOLOJİ SEMPOZYUMU**’nda sunmuş olduğunuz
“MESANE KANSERİNDE İMMÜNOTERAPÖTİK VE KEMOTERAPÖTİKLERİN EX-VİVO ETKİNLİĞİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ (ONKOGRAM)”
başlıklı bildiriniz “Sözlü Bildiri Birincilik Ödülü” kazanmıştır.



Prof. Dr. Safiye AKTAŞ
Sempozyum Başkanı

EK-10. Tez ile İlişkili Yurtdışı Poster Bildiri Özeti

EACR-AACR-ASPIG Conference 2020

Poster Presentations: Inflammation, Cancer Immunity and the TME

Abstract: P-170

Understanding of Non-muscle Invasive Bladder Cancer Immune Microenvironment For Potential Targets

A. EROL¹, Ö. Gökbayrak¹, S. Çelik², T. Aktaş¹, S. Aktaş¹

¹Dokuz Eylül University Institute of Oncology, Basic Oncology, Izmir, Turkey

²University of Health Sciences Izmir Bozyaka Education and Research Hospital, Urology, Izmir, Turkey

Introduction

Urothelial carcinoma of the bladder (UC) is a highly morbid and mortal carcinoma among urogenital malignancies. At initial diagnosis, over 70% of patients have non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC) and are treated with transurethral resection of the bladder tumor (TUR-BT) with or without additional intravesical chemotherapy or immunotherapy. However, it has a high recurrence rate and a high progression rate to muscle-invasive bladder cancer.

The tumor microenvironment impacts tumor progression and individual cells, including T cells, immune checkpoints, inflammation markers and vascularisation factors which have been detected in bladder cancer tissues.

The aim of this study is to evaluate immune microenvironment related protein expressions in NMIBC.

Material and Methods

Immunohistochemical expression of PD-1, PD-L1, PD-L2, CTLA-4, LAG3, CD47, CD20, CD4, CD8, FOXP3, CD163, NCR1, EGFR, Ang1, Ang2 were automatically detected on sections of 25 NMIBC by the streptavidin-biotin method. Expression percentages were evaluated and statistically compared to clinical and pathological data.

Results and Discussions

This study included 25 NMIBC. The mean age was 70±9.9 years and 23 were male. Eleven cases were stage pTa and 14 cases were pT1 after TUR-BT. Twenty-one cases were in papillary histology. Twelve cases were low grade and 13 cases were high-grade tumors. According to the EORTC risk classification; 8 cases were at low risk; 4 cases were in intermediate-risk and 13 cases were in high-risk groups. High expressed markers were Lag 3 (96%); PD-L1 (88%), PD-1 (92%), PD-L2 (%92), CD4 (76%) and EGFR (84%). CD47 (Don't eat me marker), Ang-1, Ang-2 were expressed in the stroma of the tumor tissues in all cases. Tumor-associated M2 macrophages (CD163) were observed in all cases in low numbers in the stroma. Low expressed markers are CTLA4 (8%), FoxP3 (Treg cells) (8%), CD8 (12%), NCR1 (NK cell marker) (44%).

Conclusion

Determining of the immune microenvironment of NMIBC showed high ratios of targeted therapy and immunotherapy related protein expressions. Our results promise new options for personalized therapy for bladder cancer.

Katkı

	T.C. DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi	16 Şubat 2021
Sayı :		
Konu :		
Sayın, Prof.Dr. Tuğba YAVUZŞEN SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ		
Üniversitemiz Özgelirlerinden desteklenen 2019.KB.SAG.007 numaralı projenizin 04/07/2020 tarihinde süresi bitmiş olup, Sonuç raporu 07/01/2021 tarihli BAP Komisyon toplantısında uygun bulunarak proje sonlandırılmıştır. Söz konusu projeye ilişkin bilgiler aşağıda verilmiştir. Başarılı çalışmalarınızın devamını dilerim.		
Proje Konusu	: "Mesane Kanserinde Yeni İmmünoterapi Ajanların Etkinliği"	
Proje Numarası	: 2019.KB.SAG.007	
Proje Yürütücüsü	: Prof.Dr. Tuğba YAVUZŞEN	
Proje Başlangıç Bitiş Tarihi	: 04/01/2019 / 04/07/2020	
Proje Ekibi Araştırmacı	: Doktora Ders Aşaması Serdar Çelik Prof.Dr. Kutsal Yörükoğlu Uzm.Dr. Hilmi Sarı Prof.Dr. Mehmet Uğur Mungan	
Cumhuriyet Bulv. No:144 35210 İZMİR-TÜRKİYE Tel: 0 232 412 13 50 Fax: 0 232 464 81 65 & 421 84 54 e-posta : arastirma@deu.edu.tr Elektronik Ağ:http://web.deu.edu.tr/bap		
		

Özgeçmiş



SERDAR ÇELİK

Kişisel Bilgiler

İletişim Bilgileri

İletişim Adresi

Telefon

E-posta

İnternet Sayfası

Bozyaka Education And Research Hospital, Department Of Urology, Bozyaka,

Öğrenim Bilgileri

01 Eylül 2017 - Şu Anda (3 yıl 6 ay)
Doktora, Doktora, DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ, TÜRKİYE
ONKOLOJİ ENSTİTÜSÜ, TEMEL ONKOLOJİ ANABİLİM DALI

01 Kasım 2009 - 01 Aralık 2014 (5 yıl 2 ay)
Tıpta Uzmanlık, Anadal/Normal Öğretim, DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ, TÜRKİYE
TIP FAKÜLTESİ, CERRAHİ TIP BİLİMLERİ BÖLÜMÜ
Tez Başlığı: Çocuk Hastalarda Üreteral Jet Akım Hızının Üriner Sistem Taş
Oluşumundaki Etkisi
Tez Konusu: Çocuk Hastalarda Üreteral Jet Akım Hızının Üriner Sistem Taş
Oluşumundaki Etkisi
Tarih: 2014
Tez Danışmanı: ÖMER DEMİR

01 Eylül 2002 - 01 Haziran 2009 (6 yıl 10 ay)
Lisans, Anadal/Normal Öğretim, EGE ÜNİVERSİTESİ, TÜRKİYE
TIP FAKÜLTESİ, TIP PR.

01 Eylül 1998 - 01 Haziran 2002 (3 yıl 10 ay)
MILLİ EĞİTİM BAKANLIĞI İL MILLİ EĞİTİM MÜDÜRLÜKLERİ VE OKULLAR
DIYARBAKIR İLİNDEKİ OKULLAR YENİŞEHİR İLÇESİNDEKİ OKULLAR REKABET
KURUMU CUMHURİYET FEN LİSESİ, TÜRKİYE

Deneyim / İşyeri Bilgileri



Yabancı Dil Bilgileri

İTALYANCA (Okuma: Başlangıç, Yazma: Başlangıç, Konuşma: Başlangıç)

İNGİLİZCE (Okuma: İyi, Yazma: İyi, Konuşma: İyi)

ALMANCA (Okuma: Başlangıç, Yazma: Başlangıç, Konuşma: Başlangıç)

Bilimsel Teknolojik Faaliyet Alanları

Anahtar Kelimeler

Üroloji
Üroonkoloji
Böbrek Tümörü
Moleküler Üroloji
Mesane Kanseri
Prostat Kanseri

Ar-Ge Yetkinlik

Kitaplar

S. ÇELİK & M. U. MÜNGAN, Metastatik Renal Hücreli Karsinomda Cerrahi Endikasyonları, Sonuçları Ve Komplikasyonları, M. Y. BEDÜK, N. L. TÜRKERİ, A. Ç. ÇAL & A. H. ÖZEN [Editörler], Üroonkoloji Kitabı, ISBN: 978-975-01697-3-1, TÜRKİYE: Pelin Ofset Tipo Matbaacılık, 22 Ekim 2017, Kitapta Bölüm.

Makaleler

E. SEFİK, I. H. BOZKURT, G. Y. OGUZDOĞAN, S. ÇELİK, I. BASMACI, S. N. GÖRGEL, E. AYDIN, Z. H. ADİBELİ, E. VARDAR, B. GÜNLÜSOY & T. DEĞİRMENÇİ, Predictive Value of Additional Clinical and Radiological Parameters for Discrimination of Malignancy in Bosniak 3 Cysts, UROLOGIA INTERNATIONALIS, 2021, 0042-1138, 105, 1-2, 118-123.

S. ÇELİK, H. SARI, M. U. MÜNGAN, K. YÖRÜKOĞLU, İ. ÇELEBİ & S. AKTAŞ, Assessment of ex-vivo efficacy (oncogram) of immunotherapeutic and chemotherapeutic agents in bladder cancer: A pilot study of personalized treatment, Journal of BUON, 2020, 1107-0625, 25, 1, 295-301.

G. ASLAN, S. ÇELİK, S. SOZEN, B. AKDOĞAN, V. İZOL, C. Y. BİLEN, B. SAHİN & L. TÜRKERİ, Comparison of TRUS and combined MRI-targeted plus systematic prostate biopsy for the concordance between biopsy and radical prostatectomy pathology, INTERNATIONAL JOURNAL OF CLINICAL PRACTICE, 2020, 1368-5031.

F. KIZILAY, S. ÇELİK, T. S. SÖZEN, B. ÖZVEREN, S. Y. ESKİÇORAPÇI, M. B. ÖZGEN, A. H. ÖZEN, B. AKDOĞAN, G. ASLAN, K. F. NARTER, Ç. ÇAL & L. TÜRKERİ, Correlation of Prostate-Imaging Reporting and Data Scoring System scoring on multiparametric prostate magnetic resonance imaging with histopathological factors in radical prostatectomy material in Turkish prostate cancer patients: a multicenter study of the Urooncology Association, Prostate International, 2020, 2287-8882, 8, 1, 10-15.

İ. BASMACI, İ. H. BOZKURT, S. ÇELİK, E. ŞEFİK, A. EKER, B. GÜNLÜSOY & T. DEĞİRMENÇİ, EFFICACY OF PEROPERATIVE FLUOROSCOPY IMAGE IN DETECTION OF RESIDUAL FRAGMENTS AFTER PCNL OPERATION, İzmir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi, 2020, 1305-5151, 24, 1, 49-54.

S. ÇELİK, G. ASLAN, T. S. SÖZEN, A. H. ÖZEN, B. AKDOĞAN, S. BALTACI, V. İZOL, M. Z. TANSUĞ & L. TÜRKERİ, Factors Affecting Surgical Margin Positivity after Radical Prostatectomy in the Turkish Population: A Multicenter Study of the Urooncology Association, Urologia Internationalis, 2020, 0042-1138.

S. ÇELİK, A. EKER, İ. H. BOZKURT, D. BOLAT, İ. BASMACI, E. ŞEFİK, T. DEĞİRMENÇİ & B. GÜNLÜSOY, Factors affecting biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy in patients with positive and negative surgical margin, PROSTATE INTERNATIONAL, 2020, 2287-8882, 8, 4, 178-184.

S. ÇELİK, T. ACAR, C. ŞİMŞEK, A. YEŞİLOVA, İ. H. BOZKURT, Y. K. TOPÇU, E. ŞEFİK, İ. BASMACI, İ. C. TERCAN, S. YARIMOĞLU, T. DEĞİRMENÇİ & A. USLU, Predictive Value of Ureteral Jet Dynamics to Differentiate Postrenal Obstruction After Renal Transplantation: A Prospective Cohort Study, JOURNAL OF UROLOGICAL SURGERY, 2020, 2148-9580, 7, 4, 302-308.

S. ÇELİK, T. ACAR, C. ŞİMŞEK, A. YEŞİLOVA, E. TATAR, İ. H. BOZKURT, Y. K. TOPÇU, E. ŞEFİK, İ. BASMACI, B. GÜNLÜSOY, T. DEĞİRMENÇİ & A. USLU, The course of alterations in ureteral jet dynamics following kidney transplantation: a prospective observational cohort study, Revista da Associação Médica Brasileira, 2020, -, 66, 2, 153-159.

E. ŞEFİK, A. EKER, B. GÜNLÜSOY, S. ÇELİK, İ. H. BOZKURT, İ. BASMACI, S. POLAT, T. DEĞİRMENÇİ & Y. CEYLAN, The effect of alpha blocker treatment prior to prostate biopsy on voiding functions, pain scores and health-related quality-of-life outcomes: A prospective randomized trial, PROGRES EN UROLOGIE, 2020, 1166-7087, 30, 4, 198-204.

Y. ÖZCAN, F. ÇAĞLAR, S. ÇELİK, A. B. DEMİR, A. P. ERÇETİN ÖZDEMİR, Z. S. ALTUN & S. AKTAŞ, The role of cancer stem cells in immunotherapy for bladder cancer. An in vitro study, Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations, 2020, 1078-1439, 38, 5, 476-487.

E. ŞEFİK, S. ÇELİK, B. GÜNLÜSOY, İ. BASMACI, İ. H. BOZKURT & T. DEĞİRMENÇİ, The significance of preoperative estimated glomerular filtration rate on survival outcomes in patients who underwent radical cystectomy and non-continent urinary diversion, International Braz J Urol, 2020, 1677-5538, 46, 4, 566-574.

E. ŞEFİK, İ. H. BOZKURT, G. Y. OĞUZDOĞAN, M. E. AYDIN, S. ÇELİK, İ. BASMACI, S. N. GÖRGEL, B. GÜNLÜSOY & T. DEĞİRMENÇİ, Bosniak kategori 3 küçük kitlelerde malignite göstergesi olarak lezyon boyutunun önemi, Yeni Üroloji Dergisi, 2019, 1305-2489, 14, 3, 189-193.

S. ÇELİK, A. YEŞİLOVA, T. ACAR, C. ŞİMŞEK, E. TATAR, İ. H. BOZKURT, Y. K. TOPÇU, E. ŞEFİK, İ. BASMACI, S. YARIMOĞLU, İ. C. TERCAN, B. GÜNLÜSOY, T. DEĞİRMENÇİ & A. USLU, BÖBREK NAKİLLİ HASTALARDA AKUT REJEKSİYON İLE AKUT DÖNEM SONRASI ÜRETERAL JET DİNAMİĞİ ARASINDAKİ İLİŞKİ: PROSPEKTİF KOHORT ÇALIŞMA, İzmir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi, 2019, 1305-5151, 23, 3, 236-242.

T. DEĞİRMENÇİ, İ. H. BOZKURT, S. ÇELİK, S. YARIMOĞLU, İ. BASMACI & E. ŞEFİK, Does leaving residual fragments after percutaneous nephrolithotomy in patients with positive stone culture and/or renal pelvic urine culture increase the risk of infectious complications?, UROLITHIASIS, 2019, 2194-7228, 47, 4, 371-375.

S. ÇELİK, O. BOZKURT, İ. BAŞARA AKIN, Ö. GÜRBOĞA, Ö. DEMİR, M. SEÇİL & A. A. ESEN, Effects of Laser Probes and Computed Tomography Findings on

Ureterorenoscopic Laser Lithotripsy Success Rate, Laser Time, Laser Energy Level and Operative Time for Distal Ureteral Stones, Journal of Urological Surgery, 2019, 2148-9580, 6, 3, 201-206.

İ. BASMACI, S. ÇELİK, E. ŞEFİK, E. AYDIN, S. YARIMOĞLU, İ. H. BOZKURT & T. DEĞİRMENCİ, Evaluation of the Prognostic Value of Preoperative Neutrophil-to-lymphocyte Ratio in Renal Cell Carcinoma, Journal of Urological Surgery, 2019, 2148-9580, 6, 3, 218-224.

E. ŞEFİK, S. ÇELİK, B. GÜNLÜSOY, İ. BASMACI, S. YARIMOĞLU, İ. H. BOZKURT, T. DEĞİRMENCİ & Ç. DİNÇEL, Influence of preoperative hydronephrosis and ureteral orifice involvement in the survival of patients undergoing radical cystectomy: A retrospective comparative study, Türk Üroloji Dergisi/Turkish Journal of Urology, 2019, 2149-3235, 45, -1, 49-55.

E. ŞEFİK, A. EKER, İ. BASMACI, S. ÇELİK, B. GÜNLÜSOY, Y. CEYLAN, A. KÖŞKDERELİOĞLU, S. YARIMOĞLU, İ. H. BOZKURT & T. DEĞİRMENCİ, PRIMER PROSTAT BİYOPSİSİ SONRASI RE-BİYOPSİ ÖNERİLEN HASTALARDA ANKSİYETE VE DEPRESYONUN DEĞERLENDİRİLMESİ, İzmir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi, 2019, 1305-5151, 23, 2, 155-160.

T. YONGUÇ, E. ŞEFİK, İ. İNCİ, Ö. Y. KÜSBECİ, S. ÇELİK, M. E. AYDIN & S. POLAT, Randomized, controlled trial of fesoterodine fumarate for overactive bladder in Parkinson's disease, WORLD JOURNAL OF UROLOGY, 2019, 0724-4983.

İ. H. BOZKURT, E. ŞEFİK, İ. BASMACI & S. ÇELİK, Re: Comparison of Gleason upgrading rates in transrectal ultrasound systematic random biopsies versus US-MRI fusion biopsies for prostate cancer, International braz j urol, 2019, 1677-6119, 45, 3, 646-647.

E. ŞEFİK, İ. H. BOZKURT, İ. BASMACI & S. ÇELİK, Re: Perioperative Oral Nutrition Supplementation Reduces Prevalence of Sarcopenia following Radical Cystectomy: Results of a Prospective Randomized Controlled Trial, JOURNAL OF UROLOGY, 2019, 0022-5347, 202, 4, 819-819.

İ. H. BOZKURT, A. EKER, E. ŞEFİK, İ. BASMACI, S. ÇELİK, S. YARIMOĞLU, B. GÜNLÜSOY & T. DEĞİRMENCİ, Senkron Bilateral Testis Tümörü? Olgu: Saf Seminomun Eşlik Ettiği Mikst Germ Hücreli Tümör, Yeni Üroloji Dergisi, 2019, 1305-2489, 14, 2, 141-143.

E. ŞEFİK, İ. H. BOZKURT, Z. H. ADİBELLİ, M. E. AYDIN, S. ÇELİK, G. Y. OĞUZDOĞAN, İ. BASMACI, S. N. GÖRGEL, E. VARDAR, B. GÜNLÜSOY & T. DEĞİRMENCİ, The Histopathologic Correlation of Bosniak 3 Cyst Subclassification, UROLOGY, 2019, 0090-4295, 129, 1, 126-131.

S. ÇELİK, C. ALTAY, O. BOZKURT, G. UZ, Ö. DEMİR & M. SEÇİL, Ureteral Jet Flow Dynamics Can Provide Information About the Mechanism of Stone Formation, Journal of Urological Surgery, 2019, 2148-9580, 6, 1, 57-58.

E. ŞEFİK, S. ÇELİK, B. GÜNLÜSOY, İ. BASMACI, İ. H. BOZKURT & T. DEĞİRMENCİ, What is the best cut-off time to prevent worsening prognosis in muscle-invasive bladder cancer?, Kuwait Medical Journal, 2019, 0023-5776.

S. ÇELİK, E. ŞEFİK, İ. BASMACI, İ. H. BOZKURT, M. E. AYDIN, T. YONGUÇ & T. DEĞİRMENCİ, A novel method for prediction of stone composition: the average and difference of Hounsfield units and their cut-off values, INTERNATIONAL UROLOGY AND NEPHROLOGY, 2018, 0301-1623, 50, 8, 1397-1405.

İ. BASMACI, İ. H. BOZKURT, E. ŞEFİK, S. ÇELİK, S. YARIMOĞLU & T. DEĞİRMENCİ, A novel use of attenuation value (Hounsfield unit) in non-contrast CT: diagnosis of urinary tract infection, INTERNATIONAL UROLOGY AND NEPHROLOGY, 2018, 0301-1623, 50, 9, 1557-1562.

D. BOLAT, S. CELİK, M. E. AYDIN, O. AYDOĞDU, B. GÜNLÜSOY, T. DEĞİRMENÇİ & C. DİNCEL, Assessment of the quality of life and sexual functions of patients followed-up for non-muscle invasive bladder cancer: preliminary results of the prospective-descriptive study, TURKISH JOURNAL OF UROLOGY, 2018, 2149-3235, 44, 5, 393-398.

S. CELİK, İ. BASMACI, E. ŞEFİK, S. YARIMOĞLU, İ. H. BOZKURT, T. YONGUÇ, B. GÜNLÜSOY & T. DEĞİRMENÇİ, Association Between Postoperative 3rd Month Renal Function After Radical Cystectomy and Preoperative Factors, Oncologic Outcomes, and Complications, UROONKOLOJİ BÜLTENİ-BULLETIN OF UROONCOLOGY, 2018, 2147-2270, 17, 4, 127-132.

E. ŞEFİK, S. ÇELİK, İ. BASMACI, S. YARIMOĞLU, İ. H. BOZKURT, T. YONGUÇ & B. GÜNLÜSOY, Effect Of Variant Histology Presence And Squamous Differentiation On Oncological Results And Patient's Survival After Radical Cystectomy., Archivio Italiano di Urologia e Andrologia, 2018, 2282-4197, 90, 3, 172-175.

S. ÇELİK, Z. S. ALTUN & S. AKTAŞ, Effects And Mechanisms Of Checkpoint Inhibitors (ctla-4, Pd-1 And Pd-l1 Inhibitors) As New Immunotherapeutic Agents For Bladder Cancer., BULLETIN OF UROONCOLOGY, 2018, 2667-4610, 17, 1, 18 - 25.

S. CELİK, O. BOZKURT, O. DEMİR, O. GURBOĞA, B. TUNA, K. YORUKOĞLU & G. ASLAN, Effects of perineural invasion in prostate needle biopsy on tumor grade and biochemical recurrence rates after radical prostatectomy, KAOHSIUNG JOURNAL OF MEDICAL SCIENCES, 2018, 1607-551X, 34, 7, 385-390.

E. ŞEFİK, S. ÇELİK, İ. BASMACI, B. GÜNLÜSOY, S. YARIMOĞLU, T. YONGUÇ, İ. H. BOZKURT & Ç. DİNCEL, Kas İnvaziv Mesane Kanseri Nedeniyle Radikal Sistektomi Yapılan Hastalarda Hasta Yaşının Onkolojik Ve Sağkalım Sonuçları Üzerine Etkisi, The New Journal of Urology, 2018, 1305-2489, 13, 2, 48-52.

S. CELİK, O. BOZKURT, H. A. YILDIZ, O. DEMİR, B. TUNA, K. YORUKOĞLU & G. ASLAN, Predictive Value of Hormonal Evaluation Before Prostate Needle Biopsy on Prostate Cancer T Stage and Prognosis, UROONKOLOJİ BÜLTENİ-BULLETIN OF UROONCOLOGY, 2018, 2147-2270, 17, 1, 9-13.

S. ÇELİK, A. EKER, E. ŞEFİK, İ. BASMACI, İ. H. BOZKURT, Y. CEYLAN, S. YARIMOĞLU, A. KÖŞKDERELİOĞLU & B. GÜNLÜSOY, Prostat Biyopsisi Öncesi Prostat Spesifik Antijen Ve Hormonal Verilerin İşlem Öncesi Ve Sonrası Anksiyete Ve Depresyon İle İlişkisi, Medical Journal of İzmir Hospital, 2018, 2148-6190, 22, 1, 1-6.

İ. H. BOZKURT, İ. BASMACI, E. ŞEFİK & S. ÇELİK, Re: Concordance Of Renal Stone Culture: Pmuc, Rpuç, Rsc And Post-pcnl Sepsis-a Non-randomized Prospective Observation Cohort Study., International Urology and Nephrology, 2018, 1573-2584, 50, 6, 1067.

İ. BASMACI, S. ÇELİK, E. ŞEFİK, M. E. AYDIN, İ. H. BOZKURT, B. GÜNLÜSOY & T. DEĞİRMENÇİ, Renal Hücreli Kanserde Ast/alt Ve Albumin/globülin Oranının Prognostik Belirteç Olarak Değerlendirilmesi, Medical Journal of İzmir Hospital, 2018, 2148-6190, 22, 3, 111-117.

K. COMEZ, S. CELİK, O. BOZKURT, O. DEMİR, G. ASLAN, K. YORUKOĞLU & İ. CELEBİ, Risk Factors for Adrenal Invasion in Renal Cell Carcinoma, UROONKOLOJİ BÜLTENİ-BULLETIN OF UROONCOLOGY, 2018, 2147-2270, 17, 3, 79-83.

S. CELİK, F. AKDENİZ, M. A. YILDIRIM, O. BOZKURT, M. G. BULUT, M. L. HACIHASANOĞLU & O. DEMİR, Tadalafil versus alpha blockers (alfuzosin, doxazosin, tamsulosin and silodosin) as medical expulsive therapy for < 10 mm distal and proximal ureteral stones, ARCHIVIO ITALIANO DI UROLOGIA E ANDROLOGIA, 2018, 1124-3562, 90, 2, 117-122.

S. ÇELİK, H. H. ÖZGÜR, K. YÖRÜKOĞLU & M. U. MÜNGAN, Urethral Squamous Cell Papilloma. A Rare Case Report And Review Of The Literature., JOURNAL OF UROLOGICAL SURGERY, 2018, 2148-9580, 5, 2, 123-125.

E. ŞEFİK, A. YEŞİLOVA, İ. BASMACI, S. ÇELİK, S. YARIMOĞLU, T. YONGUÇ & B. GÜNLÜSOY, Ürotelyal Mesane Kanseri Nedeniyle Radikal Sistektomi Yapılan 14 Kadın Hastanın Onkolojik Sonuçları Ve Sağkalım Verilerinin Değerlendirilmesi, Medical Journal of İzmir Hospital, 2018, 2148-6190, 22, 1, 23-25.

E. ŞEFİK, İ. BASMACI, A. YEŞİLOVA, S. ÇELİK, S. YARIMOĞLU, D. BOLAT & B. GÜNLÜSOY, Ürotelyal Mesane Kanseri Nedeniyle Radikal Sistektomi Yapılan Hastalarda Preoperatif Hidronefroz İleri Evre Hastalığı Öngörebilir, Medical Journal of İzmir Hospital, 2018, 2148-6190, 22, 2, 59-62.

S. YARIMOĞLU, M. E. AYDIN, E. ŞEFİK, S. ÇELİK, İ. BASMACI, İ. H. BOZKURT & T. DEĞİRMENÇİ, Üst Ve Alt Kaliks Böbrek Taşlarının Tedavisinde Uygulanan Perkütan Nefrolitotominin Komplikasyonlarına Yaklaşım, Medical Journal of İzmir Hospital, 2018, 2148-6190, 22, 1, 7-13.

S. CELİK, F. AKDENİZ, M. A. YILDIRIM, O. BOZKURT, M. G. BULUT, M. L. HACIHASANOĞLU & O. DEMİR, Computed tomography findings predicting the success of silodosin for medical expulsive therapy of ureteral stones, KAOHSIUNG JOURNAL OF MEDICAL SCIENCES, 2017, 1607-551X, 33, 6, 290-294.

A. EKER, Y. K. TOPÇU, Y. CEYLAN, V. ŞEN, S. ÇELİK, E. ŞEFİK, D. BOLAT, B. GÜNLÜSOY & T. DEĞİRMENÇİ, Eğitim Seviyesinin Erkeklerde Alt Üriner Sistem Semptomları Ve İpss İle Olan İlişkisi, Medical Journal of İzmir Hospital, 2017, 2148-6190, 21, 4, 95-97.

O. DEMİR, O. BOZKURT, S. CELİK, K. COMEZ, G. ASLAN, U. MÜNGAN, İ. CELEBİ & A. ESEN, Partial nephrectomy vs. radical nephrectomy for stage I renal cell carcinoma in the presence of predisposing systemic diseases for chronic kidney disease, KAOHSIUNG JOURNAL OF MEDICAL SCIENCES, 2017, 1607-551X, 33, 7, 339-343.

M. SECİL, S. KARAKOC, S. CELİK, O. BOZKURT, O. DEMİR, A. KEFİ, G. ASLAN, B. TUNA, K. YORUKOĞLU & A. ESEN, Perivascular Epithelioid Cell Tumor of the Kidney: A Rare Case Report, JOURNAL OF UROLOGICAL SURGERY, 2017, 2148-9580, 4, 3, 145-148.

S. CELİK, O. BOZKURT, G. ASLAN, O. DEMİR, B. TUNA, K. YORUKOĞLU & M. U. MÜNGAN, Relationship Between Tumor Density in Radical Prostatectomy Material, Preoperative Predictive Factors and Biochemical Recurrence, UROONKOLOJİ BÜLTENİ-BULLETIN OF UROONCOLOGY, 2017, 2147-2270, 16, 2, 46-50.

S. CELİK, C. ALTAY, O. BOZKURT, F. G. KAYA, O. DEMİR & M. SECİL, The Role of Computed Tomography Findings in Prediction of Stone Composition, JOURNAL OF UROLOGICAL SURGERY, 2017, 2148-9580, 4, 2, 91-93.

S. CELİK, O. BOZKURT, H. A. YILDIZ, O. DEMİR, B. TUNA, K. YORUKOĞLU & G. ASLAN, Association between Hormonal Evaluation Before Prostate Needle Biopsy and Locally Advanced Prostate Cancer, UROONKOLOJİ BÜLTENİ-BULLETIN OF UROONCOLOGY, 2016, 2147-2270, 15, 2, 52-56.

C. ALTAY, S. CELİK, O. BOZKURT, F. C. CELİK, G. UZ, A. SOYLU, A. KEFİ, S. KAVUKCU, M. SECİL & O. DEMİR, Evaluation of ureteral jet dynamics in pediatric kidney stone formers: A cross-sectional study, JOURNAL OF PEDIATRIC UROLOGY, 2016, 1477-5131, 12, 6.

K. COMEZ, S. CELİK, O. BOZKURT, O. DEMİR, G. ASLAN & A. ESEN, Partial Nephrectomy for Stage I Renal Cell Carcinoma: On-clamp or Off-clamp?, JOURNAL OF UROLOGICAL SURGERY, 2016, 2148-9580, 3, 2, 38-41.

S. ÇELİK, S. KARAKOÇ, O. BOZKURT, O. DEMİR & A. A. ESEN, Penile Fracture and Early Repair Outcomes, JOURNAL OF UROLOGICAL SURGERY, 2016, 2148-9580, 3, 2, 45-47.

S. ÇELİK, O. BOZKURT, O. DEMİR, B. TUNA, K. YORUKOĞLU & G. ASLAN, Preoperative Factors Related to Stage and Grade Increase in D'Amico Low-Risk and Intermediate-Risk Group Patients, UROONKOLOJİ BULTENİ-BULLETIN OF UROONCOLOGY, 2016, 2147-2270, 15, 4, 148-153.

S. ÇELİK, O. BOZKURT, H. A. YILDIZ, O. DEMİR, B. TUNA, K. YORUKOĞLU & G. ASLAN, Significance of Pretreatment Testosterone Levels in Prostate Cancer Risk Groups, UROONKOLOJİ BULTENİ-BULLETIN OF UROONCOLOGY, 2016, 2147-2270, 15, 3, 98-102.

S. ÇELİK, O. BOZKURT, F. G. KAYA, S. KARAKOÇ, F. Ç. ÇELİK, Ö. DEMİR, M. SEÇİL & A. KEFİ, Bilgisayarlı Tomografi Bulgularının Çocuklarda Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy Başarısını Öngörmadaki Rolü, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 2015, 2602-3148, 29, 2, 71-77.

S. ÇELİK, K. ÇÖMEZ, O. BOZKURT, Ö. DEMİR, E. B. TUNA, M. SEÇİL, K. YORUKOĞLU & İ. ÇELEBİ, Böbreğin Epiteloid Anjiyomiyolipomu: 17ki Olgu Sunumu Ve Literatür Derlemesi, bulletin of urooncology, 2015, 2667-4610, 14, 3, 330-332.

O. BOZKURT, S. ÇELİK, O. DEMİR, O. GURBOĞA, B. TUNA, K. YORUKOĞLU & G. ASLAN, Clinical Significance of Perineural Invasion in Prostate Needle Biopsy in Patients Diagnosed with Extraprostatic Extension and Seminal Vesicle Invasion after Radical Prostatectomy, UROONKOLOJİ BULTENİ-BULLETIN OF UROONCOLOGY, 2015, 2147-2270, 14, 1, 5-7.

S. ÇELİK, O. BOZKURT, F. G. KAYA, S. EGRİBOYUN, O. DEMİR, M. SEÇİL & İ. ÇELEBİ, Evaluation of computed tomography findings for success prediction after extracorporeal shock wave lithotripsy for urinary tract stone disease, INTERNATIONAL UROLOGY AND NEPHROLOGY, 2015, 0301-1623, 47, 1, 69-73.

S. ÇELİK, O. BOZKURT, S. ONGUN, O. CİNAR, B. TUNA, K. YORUKOĞLU & O. DEMİR, Penile Schwannoma: A Rare Case Report, UROONKOLOJİ BULTENİ-BULLETIN OF UROONCOLOGY, 2015, 2147-2270, 14, 1, 71-73.

S. ÇELİK, Prostat Kanseri Hastalarında Diyet Ve Yaşam Stili Önerileri, BULLETIN OF UROONCOLOGY, 2015, 2667-4610, 14, 88, 93.

S. ONGUN, S. ÇELİK, G. GÜL NİFLİOĞLU, G. ASLAN, E. B. TUNA, M. U. MÜNGAN, S. ÜNER & K. YORUKOĞLU, Are Active Surveillance Criteria Sufficient For Predicting Advanced Stage Prostate Cancer Patients?, ACTAS UROLOGICAS ESPANOLAS, 2014, 0210-4806, 38, 8, 499-505.

S. ÇELİK, C. ALTAY, O. BOZKURT, G. UZ, S. ONGUN, O. DEMİR, M. SEÇİL & G. ASLAN, Association Between Ureteral Jet Dynamics and Nonobstructive Kidney Stones: A Prospective-controlled Study, UROLOGY, 2014, 0090-4295, 84, 5, 1016-1020.

S. ONGUN, S. ÇELİK, G. ASLAN, K. YORUKOĞLU & A. ESEN, Cavernous Hemangioma of the Female Urethra: A Rare Case Report, UROLOGY JOURNAL, 2014, 1735-1308, 11, 2, 1521-1523.

Bildiriler

İ. BASMACI, E. ŞEFİK, A. EKER, S. ÇELİK & İ. H. BOZKURT, FACTORS AFFECTING FAILURE OF ONE-SHOT DILATATION METHOD IN PERCUTANEOUS NEPHROLITHOTOMY: A PROSPECTIVE, RANDOMIZED TRIAL, Sözlü Sunum, 6. Minimal İnvaziv Urolojik Cerrahi Kongresi, 05 Mart 2020, 08 Mart 2020, 138 - 140.

A. EROL, Ö. GÖKBAYRAK, S. ÇELİK, T. AKTAŞ & S. AKTAŞ, Understanding of Non-muscle Invasive Bladder Cancer Immune Microenvironment For Potential Targets, Poster Sunumu, EACR-AACR-ASPIG Conference 2020-Tumor Microenvironment,

02 Mart 2020, 04 Mart 2020.

A. EKER, G. CESUR, S. ÇELİK, E. ŞEFİK, D. BOLAT, İ. H. BOZKURT, B. GÜNLÜSOY & T. DEĞİRMENCİ, Biyopsi Öncesi Hormonal Verilerin Prostat Kanseri Saptamadaki Öngörü Değeri: Prospektif Kohort Çalışmanın Ara Sonucu, Poster Sunumu, 14. Üroonkoloji Kongresi, 06 Kasım 2019, 10 Kasım 2019, 2667-4610, 18, 346 - 347.

A. EKER, G. CESUR, S. ÇELİK, E. ŞEFİK, D. BOLAT, İ. H. BOZKURT, B. GÜNLÜSOY & T. DEĞİRMENCİ, Böbrek Tümörlerinde Yeni Nesil Moleküler Yöntemler ile Mutasyon Ve Biyobelirteç Analizi: Çalışma Protokolü, Sözlü Sunum, 14. Üroonkoloji Kongresi, 06 Kasım 2019, 10 Kasım 2019, 2667-4610, 18, 88 - 90.

A. EKER, G. CESUR, S. ÇELİK, E. ŞEFİK, D. BOLAT, İ. H. BOZKURT, B. GÜNLÜSOY & T. DEĞİRMENCİ, Geriatrik Hastalarda TUR-MT'de Monopolar-Bipolar Tekniklerin Etkinlik Ve Güvenilirliklerinin Karşılaştırılması, Poster Sunumu, 14. Üroonkoloji Kongresi, 06 Kasım 2019, 10 Kasım 2019, 2667-4610, 18, 299 - 300.

A. EKER, G. CESUR, S. ÇELİK, E. ŞEFİK, D. BOLAT, İ. H. BOZKURT, B. GÜNLÜSOY & T. DEĞİRMENCİ, Germ Hücreli Testis Kanseriinde AST/ALT Oranı Metastatik Hastalığı Öngörebilir Mi?, Poster Sunumu, 14. Üroonkoloji Kongresi, 06 Kasım 2019, 10 Kasım 2019, 2667-4610, 18, 369 - 372.

A. EKER, G. CESUR, S. ÇELİK, E. ŞEFİK, D. BOLAT, İ. H. BOZKURT, B. GÜNLÜSOY & T. DEĞİRMENCİ, Germ Hücreli Testis Kanseriinde AST/ALT Oranı Retroperitoneal Lenf Nodu Tutulumunu Öngörebilir Mi?, Poster Sunumu, 14. Üroonkoloji Kongresi, 06 Kasım 2019, 10 Kasım 2019, 2667-4610, 18, 365 - 368.

A. EKER, G. CESUR, S. ÇELİK, E. ŞEFİK, D. BOLAT, İ. H. BOZKURT, B. GÜNLÜSOY & T. DEĞİRMENCİ, Klinik Önemsiz Prostat Kanseri İçin Önerilen Kriterler 12 Kor Biyopsi İçin Yeterli Midir?, Sözlü Sunum, 14. Üroonkoloji Kongresi, 06 Kasım 2019, 10 Kasım 2019, 2667-4610, 18, 15 - 17.

A. EKER, G. CESUR, S. ÇELİK, E. ŞEFİK, D. BOLAT, İ. H. BOZKURT, B. GÜNLÜSOY & T. DEĞİRMENCİ, Mesane Tümörü Nedeniyle TUR Yapılan Hastalarda Kas Örnekleme Açısından Monopolar-Bipolar Rezeksiyonun Karşılaştırılması, Poster Sunumu, 14. Üroonkoloji Kongresi, 06 Kasım 2019, 10 Kasım 2019, 2667-4610, 18, 294 - 295.

D. BOLAT, M. E. AYDIN, T. YONGUÇ, S. YARIMOĞLU, S. ÇELİK, A. EKER, G. CESUR & T. DEĞİRMENCİ, Monopolar Ve Bipolar Re-TUR Sonrası Gelişen Komplikasyonların Clavien-Dindo Sınıflamasına Göre Karşılaştırılması, Poster Sunumu, 14. Üroonkoloji Kongresi, 06 Kasım 2019, 10 Kasım 2019, 18, 288 - 289.

A. EKER, G. CESUR, S. ÇELİK, E. ŞEFİK, D. BOLAT, İ. H. BOZKURT, B. GÜNLÜSOY & T. DEĞİRMENCİ, Multiparametrik Prostat MRG'deki PIRADS Sisteminin Radikal Prostatektomi'deki Histopatolojik Faktörlerle Korelasyonu, Sözlü Sunum, 14. Üroonkoloji Kongresi, 06 Kasım 2019, 10 Kasım 2019, 2667-4610, 18, 66 - 67.

A. EKER, G. CESUR, S. ÇELİK, E. ŞEFİK, D. BOLAT, İ. H. BOZKURT, B. GÜNLÜSOY & T. DEĞİRMENCİ, RETUR-MT Monopolar Ve Bipolar TUR'un Peroperatif Komplikasyonlar Ve Postoperatif Sonuçlarının Karşılaştırılması, Sözlü Sunum, 14. Üroonkoloji Kongresi, 06 Kasım 2019, 10 Kasım 2019, 2667-4610, 18, 36 - 37.

A. EKER, G. CESUR, S. ÇELİK, E. ŞEFİK, D. BOLAT, İ. H. BOZKURT, B. GÜNLÜSOY & T. DEĞİRMENCİ, Radikal Prostatektomi Sonrası Cerrahi Sınır Negatif Hastalarda Tümörün Sınıra Uzaklığının Biyokimyasal Nükse Etkisi, Sözlü Sunum, 14. Üroonkoloji Kongresi, 06 Kasım 2019, 10 Kasım 2019, 2667-4610, 18, 22 - 23.

A. EKER, G. CESUR, S. ÇELİK, E. ŞEFİK, D. BOLAT, İ. H. BOZKURT, B. GÜNLÜSOY & T. DEĞİRMENCİ, Radikal Prostatektomi Sonrası Cerrahi Sınır Pozitif Hastalarda Biyokimyasal Nükse Etki Eden Faktörler, Poster Sunumu, 14. Üroonkoloji Kongresi, 06 Kasım 2019, 10 Kasım 2019, 2667-4610, 18, 235 - 237.

A. EKER, G. CESUR, S. ÇELİK, E. ŞEFİK, D. BOLAT, İ. H. BOZKURT, B. GÜNLÜSOY & T. DEĞİRMENÇİ, Radikal Sistektomi Sonrası Raporlanan Lenfovasküler İnvazyonun Sağkalıma Etkisi, Sözlü Sunum, 14. Üroonkoloji Kongresi, 06 Kasım 2019, 10 Kasım 2019, 2667-4610, 18, 196 – 199.

A. EKER, G. CESUR, S. ÇELİK, E. ŞEFİK, D. BOLAT, İ. H. BOZKURT, B. GÜNLÜSOY & T. DEĞİRMENÇİ, Türk Hasta Popülasyonunda Radikal Prostatektomi Sonrası Cerrahi Sınır Pozitifliğine Etki Eden Faktörler, Sözlü Sunum, 14. Üroonkoloji Kongresi, 06 Kasım 2019, 10 Kasım 2019, 2667-4610, 18, 18 – 21.

A. EKER, G. CESUR, S. ÇELİK, E. ŞEFİK, D. BOLAT, İ. H. BOZKURT, B. GÜNLÜSOY & T. DEĞİRMENÇİ, İnvaziv Mesane Kanserininde Primer veya Sekonder Oluşunun Radikal Sistektomi Sonrası Onkolojik Sonuçlar Üzerindeki Etkisi, Sözlü Sunum, 14. Üroonkoloji Kongresi, 06 Kasım 2019, 10 Kasım 2019, 2667-4610, 18, 39 – 41.

M. E. AYDIN, D. BOLAT, S. ÇELİK, E. ŞEFİK, İ. BASMACI, A. EKER & T. DEĞİRMENÇİ, Comparing the Efficiency and Reliability of Monopolar and Bipolar Transurethral Resection of Bladder Tumors in Geriatric Patients: A Prospective-Randomized Study, Sözlü Sunum, 9th Eurasian Uro-oncology Congress, 16 Ekim 2019, 18 Ekim 2019, 2687-1955.

M. E. AYDIN, D. BOLAT, S. ÇELİK, E. ŞEFİK, İ. BASMACI, A. EKER & T. DEĞİRMENÇİ, External Validation of a New Nomogram for Prediction of Cancer Specific and All-Cause Mortality in Bladder Cancer Patients Undergoing Radical Cystectomy, Sözlü Sunum, 9th Eurasian Uro-oncology Congress, 16 Ekim 2019, 18 Ekim 2019, 2687-1955, 108 – 109.

İ. BASMACI, İ. H. BOZKURT, S. ÇELİK, E. ŞEFİK, A. YEŞİLOVA, S. YARIMOĞLU & T. DEĞİRMENÇİ, The Effect of Tumor Size on Recurrence in Malignant Bosniak 3 and 4 Cystic Masses, Sözlü Sunum, 9th Eurasian Uro-oncology Congress, 16 Ekim 2019, 18 Ekim 2019, 2687-1955, 72 – 72.

İ. BASMACI, İ. H. BOZKURT, S. ÇELİK, E. ŞEFİK, A. YEŞİLOVA, S. YARIMOĞLU & T. DEĞİRMENÇİ, The Importance of Lesion Size as an Indicator of Malignancy in Bosniak Category 3 Cystic Renal Masses, Sözlü Sunum, 9th Eurasian Uro-oncology Congress, 16 Ekim 2019, 18 Ekim 2019, 2687-1955, 85 – 87.

İ. BASMACI, İ. H. BOZKURT, S. ÇELİK, E. ŞEFİK, A. YEŞİLOVA, S. YARIMOĞLU & T. DEĞİRMENÇİ, Use of Common Terminology Criteria for Adverse Events after radical cystectomy, Sözlü Sunum, 9th Eurasian Uro-oncology Congress, 16 Ekim 2019, 18 Ekim 2019, 2687-1955, 107 – 107.

Y. K. TOPÇU, S. YARIMOĞLU, E. ŞEFİK, S. ÇELİK, D. BOLAT, İ. H. BOZKURT, B. GÜNLÜSOY & T. DEĞİRMENÇİ, Üreter orifisini tutan mesane ürotelyal kanserlerde bipolar ve monopolar sistemle rezeksiyonun fonksiyonel ve onkolojik sonuçlarının karşılaştırılması, Poster Sunumu, 28. Ulusal Üroloji Kongresi, 10 Ekim 2019, 13 Ekim 2019.

M. E. AYDIN, S. YARIMOĞLU, Y. CEYLAN, G. CESUR, S. ÇELİK, B. GÜNLÜSOY & T. DEĞİRMENÇİ, EREKTİL DİSFONKSİYON İLE MONOSİT SAYISI ARASINDAKİ İLİŞKİ, Poster Sunumu, 13. Ulusal Androloji Kongresi, 18 Nisan 2019, 21 Nisan 2019.

M. E. AYDIN, S. YARIMOĞLU, Y. CEYLAN, G. CESUR, S. ÇELİK, T. YONGUÇ, B. GÜNLÜSOY & T. DEĞİRMENÇİ, EREKTİL DİSFONKSİYONDA ORTALAMA TROMBOSİT HACMI VE TROMBOSİT SAYISININ DEĞERLENDİRİLMESİ, Poster Sunumu, 13. Ulusal Androloji Kongresi, 18 Nisan 2019, 21 Nisan 2019.

S. YARIMOĞLU, İ. H. BOZKURT, S. ÇELİK, İ. BASMACI, E. ŞEFİK, M. E. AYDIN & T. DEĞİRMENÇİ, Bazal böbrek fonksiyon rezervine göre peruktan nefrolitotominin böbrek fonksiyonlarına erken ve geç etkileri, Sözlü Sunum, 13. Ulusal Endüroloji Kongresi, 11 Nisan 2019, 14 Nisan 2019.

M. E. AYDIN, İ. H. BOZKURT, E. ŞEFİK, İ. BASMACI, S. ÇELİK, S. YARIMOĞLU, Y. K. TOPÇU, B. GÜNLÜSOY & T. DEĞİRMENÇİ, Bilateral duplike üreter anomalisi: Aynı anda üç toplayıcı sistemin taşla obstrüksiyonu, olgu sunumu, Sözlü Sunum, 13. Ulusal Endüroloji Kongresi, 11 Nisan 2019, 14 Nisan 2019.

S. YARIMOĞLU, İ. H. BOZKURT, M. E. AYDIN, A. EKER, S. ÇELİK, İ. BASMACI, E. ŞEFİK & T. DEĞİRMENÇİ, Preoperatif glomerüler filtrasyon hızının peruktan nefrolitotomi sonuçları üzerine etkisi, Sözlü Sunum, 13. Ulusal Endüroloji Kongresi, 11 Nisan 2019, 14 Nisan 2019.

İ. H. BOZKURT, İ. BASMACI, M. E. AYDIN, E. ŞEFİK, S. ÇELİK, S. YARIMOĞLU, Y. K. TOPÇU & T. DEĞİRMENÇİ, Transplante böbrekte PNL operasyonu: olgu sunumu, Sözlü Sunum, 13. Ulusal Endüroloji Kongresi, 11 Nisan 2019, 14 Nisan 2019.

S. ÇELİK, D. BOLAT, E. ŞEFİK, İ. BASMACI, S. YARIMOĞLU, İ. H. BOZKURT, B. GÜNLÜSOY & T. DEĞİRMENÇİ, Lokalize prostat kanseri nedeni radikal prostatektomi olan hastalarda cerrahi sınır pozitifliğine etki eden faktörler, Sözlü Sunum, 6. Disiplinler Arası Üroonkoloji Toplantısı, 14 Aralık 2018, 16 Aralık 2018.

S. ÇELİK, D. BOLAT, İ. BASMACI, E. ŞEFİK, S. YARIMOĞLU, İ. H. BOZKURT, T. DEĞİRMENÇİ & B. GÜNLÜSOY, Ss008 Lokalize Prostat Kanser Nedenli Radikal Prostatektomi Uygulanan Hastalarda Biyokimyasal Rekürrensi Öngören Faktörler, Sözlü Sunum, 6. Disiplinler Arası Üroonkoloji Toplantısı, 14 Aralık 2018, 16 Aralık 2018.

T. YONGUÇ, E. ŞEFİK, S. ÇELİK & S. YARIMOĞLU, Bilateral Komplet Duplike Üreter Anomalisi Aynı Anda Üç Üreterin Taşla Obstrüksiyonu, Poster Sunumu, 4. Ürolojik Cerrahi Kongresi, 31 Ekim 2018, 04 Kasım 2018.

Y. CEYLAN, S. ÇELİK, B. GÜNLÜSOY, S. YARIMOĞLU, T. YONGUÇ & T. DEĞİRMENÇİ, Erektile disfonksiyonda Nötrofil-Lenfosit Oranının Rolü, Poster Sunumu, 4. Ürolojik Cerrahi Kongresi, 31 Ekim 2018, 04 Kasım 2018.

S. POLAT, T. YONGUÇ, E. ŞEFİK, A. EKER, S. ÇELİK & M. E. AYDIN, Karışık tipte idrar kaçırma nedeniyle transobturator tape (TOT) uygulanan hastalarda eş zamanlı prolapsus onanının postoperatif aşırı aktif mesane semptomlarına etkisi, Sözlü Sunum, 4. Ürolojik Cerrahi Kongresi, 31 Ekim 2018, 04 Kasım 2018.

A. EKER, İ. H. BOZKURT, E. ŞEFİK, İ. BASMACI, S. ÇELİK, M. E. AYDIN, B. GÜNLÜSOY & T. DEĞİRMENÇİ, Nadir Bir Vaka Olarak Paratestiküler Rabdomyosarkom, Poster Sunumu, 4. Ürolojik Cerrahi Kongresi, 31 Ekim 2018, 04 Kasım 2018.

T. YONGUÇ, E. ŞEFİK, S. ÇELİK, Ö. Y. KÜSBECİ & İ. İNCİ, Orta-İleri Düzey Parkinson Hastalarında Aşırı Aktif Mesane Semptomlarının Şiddeti Ve Hayat Kalitesi Üzerine Etkileri, Poster Sunumu, 4. Ürolojik Cerrahi Kongresi, 31 Ekim 2018, 04 Kasım 2018.

T. YONGUÇ, E. ŞEFİK, M. E. AYDIN, İ. İNCİ, Ö. Y. KÜSBECİ, S. ÇELİK & S. POLAT, Parkinson hastalarındaki aşırı aktif mesane semptomlarının tedavisinde fesoterodin fumaratın etkinlik ve güvenliliği: randomize, plasebo kontrollü çalışma, Sözlü Sunum, 4. Ürolojik Cerrahi Kongresi, 31 Ekim 2018, 04 Kasım 2018.

S. ÇELİK, A. EKER, İ. H. BOZKURT, İ. BASMACI, E. ŞEFİK, Y. CEYLAN, T. YONGUÇ, B. GÜNLÜSOY & T. DEĞİRMENÇİ, Prostat İğne Biyopsisi Öncesi Hormonal Verilerin Prostat Biyopsisi Gleason Skorunu, Pozitif Kor Sayısını, ISUP Ve D'Amico Risk Sınıflamasını Öngörmekteki Yeri: Prospektif Kohort Çalışmanın Ön Sonuçları, Poster Sunumu, 4. Ürolojik Cerrahi Kongresi, 31 Ekim 2018, 04 Kasım 2018.

S. ÇELİK, A. EKER, İ. H. BOZKURT, İ. BASMACI, E. ŞEFİK, S. YARIMOĞLU & B. GÜNLÜSOY, Prostat İğne Biyopsisi Öncesi Hormonal Verilerin Prostat Kanser Tanısında Öngörü Değeri: Prospektif Kohort Çalışmanın Ön Sonuçları, Poster Sunumu, 4. Ürolojik Cerrahi Kongresi, 31 Ekim 2018, 04 Kasım 2018.

S. ÇELİK, T. ACAR, C. ŞİMŞEK, A. YEŞİLOVA, İ. H. BOZKURT, Y. K. TOPÇU, E. ŞEFİK, İ. BASMACI, İ. C. TERCAN, S. YARIMOĞLU, T. DEĞİRMENCİ & A. USLU, Renal transplantasyon yapılan hastalarda üreteral jet akım dinamiklerinin postrenal obstrüksiyonu öngörü değeri: prospektif kör kohort çalışma, Sözlü Sunum, 4. Ürolojik Cerrahi Kongresi, 31 Ekim 2018, 04 Kasım 2018.

M. E. AYDIN, Y. CEYLAN, G. CESUR, E. ŞEFİK, S. ÇELİK, B. GÜNLÜSOY & T. DEĞİRMENCİ, Ss-059 Penil Protez Implantasyonu: Klinik Deneyimimiz, Sözlü Sunum, 4. Ürolojik Cerrahi Kongresi, 31 Ekim 2018, 04 Kasım 2018.

S. POLAT, T. YONGUÇ, S. YARIMOĞLU, S. ÇELİK & M. E. AYDIN, Transobtürator Tape Sonrası Persistan Sıkışma Tipi İdrar Kaçırma: Öngören Faktörler, Sözlü Sunum, 4. Ürolojik Cerrahi Kongresi, 31 Ekim 2018, 04 Kasım 2018.

Y. CEYLAN, S. ÇELİK, B. GÜNLÜSOY, S. YARIMOĞLU, T. YONGUÇ & T. DEĞİRMENCİ, Trombosit Dağılım Hacmi, Eretil Disfonksiyonun Bir Belirteci Olarak Kullanılabilir Mi?, Poster Sunumu, 4. Ürolojik Cerrahi Kongresi, 31 Ekim 2018, 04 Kasım 2018.

T. YONGUÇ, E. ŞEFİK, S. ÇELİK, Ö. Y. KUSBECİ & İ. İNCİ, Urge İnkontinansı Olan Parkinson Hastalarında Kullanılan Günlük Ped Sayısının Hayat Kalitesi Üzerine Olan Etkisi, Poster Sunumu, 4. Ürolojik Cerrahi Kongresi, 31 Ekim 2018, 04 Kasım 2018.

T. YONGUÇ, E. ŞEFİK, S. ÇELİK, İ. BASMACI, S. YARIMOĞLU & S. POLAT, VB-15 Mini Sling Erozyonu Sonrası TOT Uygulanması, Poster Sunumu, 4. Ürolojik Cerrahi Kongresi, 31 Ekim 2018, 04 Kasım 2018.

T. YONGUÇ, E. ŞEFİK, S. ÇELİK, Y. CEYLAN & S. POLAT, VB-21 Prolapsus Olgusuna Sakrospinöz Fiksasyon Uygulanması, Poster Sunumu, 4. Ürolojik Cerrahi Kongresi, 31 Ekim 2018, 04 Kasım 2018.

T. YONGUÇ, İ. KUÇÜKTÜRKMEN, S. ÇELİK, T. DEĞİRMENCİ & Y. CEYLAN, VB-24 Penil Klemp Kullanımı Sonrası Nadir Bir Komplikasyon: Üretra Divertikülü, Poster Sunumu, 4. Ürolojik Cerrahi Kongresi, 31 Ekim 2018, 04 Kasım 2018.

T. YONGUÇ, S. ÇELİK, E. ŞEFİK, S. YARIMOĞLU & S. POLAT, VS-11 Çalışmayan Artifiyel Üriner Sfinkter Sonrası Male Sling Uygulanması, Sözlü Sunum, 4. Ürolojik Cerrahi Kongresi, 31 Ekim 2018, 04 Kasım 2018.

T. YONGUÇ, E. ŞEFİK, S. ÇELİK, İ. İNCİ, Ö. Y. KUSBECİ, Y. CEYLAN & S. POLAT, Üroloji Polikliniğine Refere Edilen Alt Üriner Sistem Semptomu Olan Parkinson Hastalarında Ereksiyon Kalitesinin Değerlendirilmesi, Poster Sunumu, 4. Ürolojik Cerrahi Kongresi, 31 Ekim 2018, 04 Kasım 2018.

T. YONGUÇ, E. ŞEFİK, S. ÇELİK, Ö. Y. KUSBECİ, İ. İNCİ & S. POLAT, Üroloji polikliniğine refere edilen ve alt üriner sistem semptomları olan parkinson hastalarında görülen üriner enfeksiyon patojenleri, Sözlü Sunum, 4. Ürolojik Cerrahi Kongresi, 31 Ekim 2018, 04 Kasım 2018.

M. E. AYDIN, Y. CEYLAN, M. V. TUNCER, S. ÇELİK, E. ŞEFİK, S. YARIMOĞLU, B. GÜNLÜSOY & T. DEĞİRMENCİ, Eretil Disfonksiyonda Platelet-Lenfosit Oranının Rolü, Poster Sunumu, 27. Ulusal Üroloji Kongresi, 26 Ekim 2018, 29 Ekim 2018.

E. ŞEFİK, S. ÇELİK, B. GÜNLÜSOY, İ. BASMACI, İ. H. BOZKURT, T. DEĞİRMENCİ & Ç. DİNÇEL, Kas invaziv mesane kanserinde kötü prognoza gidişi gösteren ideal cut-off zamanı ne olmalı?, Poster Sunumu, 27. Ulusal Üroloji Kongresi, 26 Ekim 2018, 29 Ekim 2018.

E. ŞEFİK, S. ÇELİK, B. GÜNLÜSOY, İ. BASMACI, S. YARIMOĞLU, İ. H. BOZKURT & T. DEĞİRMENCİ, Kontinan olmayan üriner diversiyon uygulanarak radikal sistektomi yapılan hastalarda, preoperatif tahmini glomerular filtrasyon oranının sağ kalım üzerine olan etkisi, Sözlü Sunum, 27. Ulusal Üroloji Kongresi, 26 Ekim 2018, 29

Ekim 2018.

Y. K. TOPÇU, İ. H. BOZKURT, M. E. AYDIN, E. ŞEFİK, S. ÇELİK, İ. BASMACI, S. YARIMOĞLU, M. V. TUNCER, B. GÜNLÜSOY & T. DEĞİRMENCİ, Platelet-lenfosit oranı renal hücreli kanserde organa sınırlı hastalık ve patolojik sonuçları tahmin edebilir tek merkezli retrospektif bir çalışma, Poster Sunumu, 27. Ulusal Üroloji Kongresi, 26 Ekim 2018, 29 Ekim 2018.

E. ŞEFİK, İ. BASMACI, A. EKER & S. ÇELİK, Prostat biyopsisi patoloji sonucu benign ve malign gelen hastalarda biyopsi öncesi ve sonrası anksiyete ve depresyon ölçeklerinin karşılaştırılması, Sözlü Sunum, 27. Ulusal Üroloji Kongresi, 26 Ekim 2018, 29 Ekim 2018.

E. ŞEFİK, A. EKER, İ. BASMACI, S. ÇELİK, A. YEŞİLOVA, Y. CEYLAN, A. KÖŞKDERELİOĞLU, İ. H. BOZKURT & B. GÜNLÜSOY, Prostat biyopsisi uygulanan hastalarda anksiyete ve depresyon düzeylerine etki eden faktörlerin değerlendirilmesi, Poster Sunumu, 27. Ulusal Üroloji Kongresi, 26 Ekim 2018, 29 Ekim 2018

A. YEŞİLOVA, M. E. AYDIN, E. ŞEFİK, İ. H. BOZKURT, S. ÇELİK, D. BOLAT, İ. BASMACI, A. EKER & T. DEĞİRMENCİ, As a Rare Case Paratesticular Rhabdomyosarcoma, Poster Sunumu, 8th Eurasian Uro-oncology Congress, 28 Haziran 2018, 01 Temmuz 2018, 240 - null.

A. EKER, E. ŞEFİK, İ. BASMACI, S. YARIMOĞLU, F. TAŞLI, S. EZİRMİK, S. ÇELİK, T. DEĞİRMENCİ, B. GÜNLÜSOY & İ. H. BOZKURT, As a rare case primary epididymal adenocarcinoma, Poster Sunumu, 8th Eurasian Uro-oncology Congress, 28 Haziran 2018, 01 Temmuz 2018, 236 - null.

M. E. AYDIN, İ. H. BOZKURT, A. EKER, Y. K. TOPÇU, E. ŞEFİK, S. YARIMOĞLU, S. ÇELİK & T. DEĞİRMENCİ, Can Platelet/Lymphocyte Ratio Be Used to Predict General Survival in Renal Cell Carcinoma, Poster Sunumu, 8th Eurasian Uro-oncology Congress, 28 Haziran 2018, 01 Temmuz 2018, 313 - 315.

A. YEŞİLOVA, M. E. AYDIN, E. ŞEFİK, İ. H. BOZKURT, S. ÇELİK, D. BOLAT, İ. BASMACI, A. EKER & T. DEĞİRMENCİ, Inguinoscrotal bladder and contralateral ureter herniation: a case report, Poster Sunumu, 8th Eurasian Uro-oncology Congress, 28 Haziran 2018, 01 Temmuz 2018, 254 - null.

E. ŞEFİK, S. ÇELİK, B. GÜNLÜSOY, İ. BASMACI, İ. H. BOZKURT, T. DEĞİRMENCİ & Ç. DİNÇEL, Is the optimal waiting time from transurethral bladder tumor resection to radical cystectomy is shorter than 6 weeks to prevent progression in muscle invasive bladder cancer?, Sözlü Sunum, 8th Eurasian Uro-oncology Congress, 28 Haziran 2018, 01 Temmuz 2018, 88 - 89.

A. YEŞİLOVA, M. E. AYDIN, E. ŞEFİK, İ. H. BOZKURT, S. ÇELİK, D. BOLAT, İ. BASMACI, A. EKER & T. DEĞİRMENCİ, Leydig cell tumor: A case report, Poster Sunumu, 8th Eurasian Uro-oncology Congress, 28 Haziran 2018, 01 Temmuz 2018, 254 - null.

M. E. AYDIN, İ. H. BOZKURT, A. EKER, Y. K. TOPÇU, E. ŞEFİK, S. YARIMOĞLU, S. ÇELİK & T. DEĞİRMENCİ, Platelet-Lymphocyte Ratio Predicts Organ Confined Disease and Pathological Outcomes in Patients with Renal Cell Carcinoma, Poster Sunumu, 8th Eurasian Uro-oncology Congress, 28 Haziran 2018, 01 Temmuz 2018, 311 - 312.

M. E. AYDIN, İ. H. BOZKURT, A. EKER, Y. K. TOPÇU, E. ŞEFİK, S. YARIMOĞLU, S. ÇELİK & T. DEĞİRMENCİ, Presacral schwannoma: A Rare Case, Poster Sunumu, 8th Eurasian Uro-oncology Congress, 28 Haziran 2018, 01 Temmuz 2018, 257 - null.

E. ŞEFİK, S. ÇELİK, B. GÜNLÜSOY, İ. BASMACI, İ. H. BOZKURT, T. DEĞİRMENÇİ & Ç. DİNÇEL, The Influence Of Preoperative Hydronephrosis And Ureteral Orifice Involvement On Survival Of Patients Undergoing Radical Cystectomy Due To Urothelial Bladder Cancer: A Comparative Study, Sözlü Sunum, 8th Eurasian Uro-oncology Congress, 28 Haziran 2018, 01 Temmuz 2018, 1305-2489, 100 - 100.

S. ÇELİK, H. SARI, M. U. MÜNGAN, K. YÖRÜKOĞLU, İ. ÇELEBİ & S. AKTAŞ, Mesane Kanseriinde İmmünoterapötik Ve Kemoterapötiklerin Exvivo Etkinliğinin Değerlendirilmesi (onkogram), Sözlü Sunum, 1. Temel Onkoloji Sempozyumu, 09 Mayıs 2018, 11 Mayıs 2018.

T. DEĞİRMENÇİ, İ. H. BOZKURT, S. ÇELİK, B. ARSLAN, T. YONGUÇ, E. ŞEFİK & Ç. DİNÇEL, Do Culture Positive Residual Fragments Have An Impact On Postoperative Sirs In Patients Undergoing Pnl?, Sözlü Sunum, 33rd Annual Eau Congress, 16 Mart 2018, 20 Mart 2018, 1569-9056, 17, 2, 1214 - 1215.

S. ÇELİK, İ. H. BOZKURT, T. DEĞİRMENÇİ, T. YONGUÇ, E. ŞEFİK, İ. BASMACI & Ç. DİNÇEL, Effects Of Stone Characteristics, Operation Findings And Laboratory Findings On Postoperative Sirs In Patients Undergoing Pnl, Sözlü Sunum, 33rd Annual Eau Congress, 16 Mart 2018, 20 Mart 2018, 1569-9056, 17, 2, 464 - 465.

S. ÇELİK, E. ŞEFİK, İ. BASMACI, İ. H. BOZKURT, M. E. AYDIN, T. YONGUÇ & T. DEĞİRMENÇİ, Perkütan nefrolitotomi öncesi bilgisayarlı tomografideki taş ölçümlerinin taş analiz sonuçlarını öngörmedeki yeri, Sözlü Sunum, 5. Ulusal Minimal İnvaziv Ürolojik Cerrahi Kongresi, 01 Mart 2018, 04 Mart 2018.

K. ÇÖMEZ, S. ÇELİK, İ. H. BOZKURT, Ö. DEMİR, G. ASLAN, K. YÖRÜKOĞLU & İ. ÇELEBİ, Radikal Nefrektomide Adrenal Tutulum Risk Faktörleri, Poster Sunumu, 13. Üroonkoloji Kongresi, 08 Kasım 2017, 12 Kasım 2017.

S. ÇELİK, C. ALTAY, M. D. DEĞER, Ö. DEMİR, E. B. TUNA, K. YÖRÜKOĞLU, M. SEÇİL & G. ASLAN, Sınıflandırılmayan Renal Hücreli Karsinomun Uzun Süreli Takip Sonuçları, Sözlü Sunum, 13. Üroonkoloji Kongresi, 08 Kasım 2017, 12 Kasım 2017.

M. E. AYDIN, D. BOLAT, S. ÇELİK, E. ŞEFİK, İ. BASMACI, A. EKER & Ç. DİNÇEL, Geriatrik Hastalarda Transüretral Mesane Tümörü Rezeksiyonunda Monopolar ve Bipolar Tekniklerin Etkinlik Ve Güvenilirliklerinin Karşılaştırılması: Prospektif-Randomize Çalışma, Poster Sunumu, 26. Ulusal Üroloji Kongresi, 12 Ekim 2017, 15 Ekim 2017.

M. E. AYDIN, E. ŞEFİK, Ö. AYDOĞDU, İ. BASMACI, S. ÇELİK, İ. H. BOZKURT, D. BOLAT, T. YONGUÇ, İ. KÜÇÜKTÜRKMEN & Ç. DİNÇEL, İksantogranulomatöz pyelonefrit olgusunda patognomik ayı pençesi görünümü: Olgu sunumu, Poster Sunumu, 26. Ulusal Üroloji Kongresi, 12 Ekim 2017, 15 Ekim 2017.

E. ŞEFİK, S. POLAT, T. YONGUÇ, İ. BASMACI, S. ÇELİK, İ. H. BOZKURT, D. BOLAT, M. E. AYDIN, İ. KÜÇÜKTÜRKMEN & Ç. DİNÇEL, Pelvik Travmalı Hastada Stres Üriner İnkontinans'ta Mini Sling Uygulaması, Poster Sunumu, 26. Ulusal Üroloji Kongresi, 12 Ekim 2017, 15 Ekim 2017.

E. ŞEFİK, M. E. AYDIN, T. YONGUÇ, İ. BASMACI, S. ÇELİK, İ. H. BOZKURT, D. BOLAT, S. POLAT & Ç. DİNÇEL, Primer Mukozal Greft Üzerine Sekonder Bulkkal Mukozal Greft Üretroplastisi: Bir Olgu, Poster Sunumu, 26. Ulusal Üroloji Kongresi, 12 Ekim 2017, 15 Ekim 2017.

E. ŞEFİK, M. E. AYDIN, T. YONGUÇ, İ. BASMACI, S. ÇELİK, İ. H. BOZKURT, D. BOLAT, Ö. AYDOĞDU & Ç. DİNÇEL, TOT uzun dönem komplikasyonu, 10 yıl sonra gelişen mea deformasyonu ve TOT başarısızlığı: Bir olgu, Poster Sunumu, 26. Ulusal Üroloji Kongresi, 12 Ekim 2017, 15 Ekim 2017.

M. E. AYDIN, E. ŞEFİK, İ. BASMACI, S. ÇELİK, Y. CEYLAN, T. YONGUÇ, D. BOLAT, Ö. AYDOĞDU & Ç. DİNÇEL, İnguinal mesane hernisi ile eş zamanlı kontralateral üreteral herniasyon: Nadir bir olgu, Poster Sunumu, 26. Ulusal Üroloji Kongresi, 12 Ekim 2017, 15 Ekim 2017.

S. ÇELİK, O. BOZKURT, Ö. DEMİR, E. B. TUNA, K. YÖRÜKOĞLU & G. ASLAN, D?Amico düşük risk grubundaki hastaların radikal prostatektomi patolojisinde saptanan evre ve derecede yükselme ile ilişkili preoperatif faktörler, Poster Sunumu, 3. Ulusal Ürolojik Cerrahi Kongresi, 02 Kasım 2016, 06 Kasım 2016.

S. ÇELİK, O. BOZKURT, Ö. DEMİR, E. B. TUNA, K. YÖRÜKOĞLU & G. ASLAN, D?Amico orta risk grubundaki hastaların radikal prostatektomi patolojisinde saptanan evre ve derecede yükselme ile ilişkili preoperatif faktörler, Poster Sunumu, 3. Ulusal Ürolojik Cerrahi Kongresi, 02 Kasım 2016, 06 Kasım 2016.

S. ÇELİK, O. BOZKURT, İ. BAŞARA AKIN, Ö. GÜRBOĞA, Ö. DEMİR, M. SEÇİL & A. A. ESEN, Üreter taşlarında bilgisayarlı tomografi ve üreterorenoskopik lazer litotripsi verileri ile bu verilerin operasyon başarıları ve double j stent takılma oranlarına etkileri, Poster Sunumu, 3. Ulusal Ürolojik Cerrahi Kongresi, 02 Kasım 2016, 06 Kasım 2016.

S. ÇELİK, O. BOZKURT, İ. BAŞARA AKIN, Ö. GÜRBOĞA, Ö. DEMİR, M. SEÇİL & A. A. ESEN, Üreter taşlarında bilgisayarlı tomografideki taş ölçümlerinin üreterorenoskopik lazer litotripsi uygulamalarındaki süre ve enerji oranlarına etkileri, Poster Sunumu, 3. Ulusal Ürolojik Cerrahi Kongresi, 02 Kasım 2016, 06 Kasım 2016.

K. ÇÖMEZ, O. BOZKURT, Ş. ONGÜN, S. ÇELİK, M. SEÇİL, C. ALTAY & Ö. DEMİR, Üreteral jet akımların üreter taşlarında spontan pasajı değerlendirme açısından prediktivitesi, Sözlü Sunum, 3. Ulusal Ürolojik Cerrahi Kongresi, 02 Kasım 2016, 06 Kasım 2016.

S. ÇELİK, F. AKDENİZ, M. A. YILDIRIM, O. BOZKURT, M. GURSOY BULUT, M. L. HACIHASANOĞLU & Ö. DEMİR, Computed tomography findings predicting the success of silodosin for medical expulsive therapy of ureteral stones, Sözlü Sunum, EAU 12th South Eastern European Meeting (SEEM), 23 Eylül 2016, 24 Eylül 2016, 15, 10, 1279 - 1280.

S. ÇELİK, F. AKDENİZ, M. A. YILDIRIM, O. BOZKURT, M. GURSOY BULUT, M. L. HACIHASANOĞLU & Ö. DEMİR, Tadalafil versus alpha blockers (alfuzosin, doksazosin, tamsulosin and silodosin) as medical expulsive therapy for distal and proximal ureteral stones, Sözlü Sunum, EAU 12th South Eastern European Meeting (SEEM), 23 Eylül 2016, 24 Eylül 2016, 15, 10, 1277 - 1278.

S. ÇELİK, F. AKDENİZ, M. A. YILDIRIM, O. BOZKURT, M. GURSOY BULUT, M. L. HACIHASANOĞLU & Ö. DEMİR, Distal ve proksimal üreter taşlarında medikal ekspulsif tedavide tadalafil ve alfa blokerlerin yeri, Poster Sunumu, 4. Ulusal Minimal İnvaziv Ürolojik Cerrahi Kongresi, 03 Mart 2016, 06 Mart 2016.

S. ÇELİK, F. AKDENİZ, M. A. YILDIRIM, O. BOZKURT, M. GURSOY BULUT, M. L. HACIHASANOĞLU & Ö. DEMİR, Üreter taşlarında silodosin'in medikal ekspulsif tedavi başarılarını ongormede bilgisayarlı tomografinin yeri, Poster Sunumu, 4. Ulusal Minimal İnvaziv Ürolojik Cerrahi Kongresi, 03 Mart 2016, 03 Mart 2016.

S. ÇELİK, O. BOZKURT, H. A. YILDIZ, Ö. DEMİR, E. B. TUNA, K. YÖRÜKOĞLU & G. ASLAN, Prostat iğne biyopsisi öncesi hormonal değerlendirmenin D?Amico risk sınıflamasına göre prostat kanseri üzerine etkileri, Poster Sunumu, 12. Üroonkoloji Kongresi, 18 Kasım 2015, 22 Kasım 2015.

S. ÇELİK, O. BOZKURT, H. A. YILDIZ, Ö. DEMİR, E. B. TUNA, K. YÖRÜKOĞLU & G. ASLAN, Prostat iğne biyopsisi öncesi hormonal değerlendirmenin prostat kanseri evresi üzerine etkileri, Poster Sunumu, 12. Üroonkoloji Kongresi, 18 Kasım 2015.

22 Kasım 2015.

S. ÇELİK, O. BOZKURT, C. ALTAY, F. Ç. ÇELİK, G. UZ, A. SOYLU, A. KEFİ, S. KAVUKÇU, M. SEÇİL & Ö. DEMİR, Association Between Ureteral Jet Dynamics And Nonobstructive Kidney Stones In Children, Sözlü Sunum, The 33rd World Congress Of Endourology, 01 Ekim 2015, 04 Ekim 2015, 0892-7790.

S. ÇELİK, O. BOZKURT, Ö. DEMİR, Ö. GÜRBOĞA, E. B. TUNA, K. YÖRÜKOĞLU & G. ASLAN, Radikal prostatektomi materyalinde ekstraprostatik yayılım ve seminal vezikül invazyonu saptanan hastaların prostat iğne biyopsi patolojilerindeki perinöral invazyon pozitifliği ve klinik önemi, Poster Sunumu, Disiplinlerarası Üroonkoloji Toplantısı, 28 Kasım 2014, 30 Kasım 2014.

K. ÇÖMEZ, S. ÇELİK, O. BOZKURT, Ö. DEMİR, G. ASLAN & A. A. ESEN, Akık parsiyel nefrektomi: iskemili mi? iskemisiz mi?, Poster Sunumu, 2. Ulusal Ürolojik Cerrahi Kongresi, 05 Kasım 2014, 09 Kasım 2014.

S. ÇELİK, S. KARAKOÇ, H. SARI, O. BOZKURT, Ö. DEMİR & İ. ÇELEBİ, Perkutan nefrolitotomide interkostal ya da subkostal girişin komplikasyon oranları üzerine etkileri, Poster Sunumu, 2. Ulusal Ürolojik Cerrahi Kongresi, 05 Kasım 2014, 09 Kasım 2014.

S. ÇELİK, O. BOZKURT, Ö. DEMİR, Ö. GÜRBOĞA, E. B. TUNA, K. YÖRÜKOĞLU & G. ASLAN, Prostat iğne biyopsilerinde perinöral invazyon pozitifliğinin tümör evresi, cerrahi sınır, lenf nodu pozitifliği ve biyokimyasal nükse etkileri, Poster Sunumu, 2. Ulusal Ürolojik Cerrahi Kongresi, 05 Kasım 2014, 09 Kasım 2014.

S. ÇELİK, O. BOZKURT, Ö. DEMİR, Ö. GÜRBOĞA, E. B. TUNA, K. YÖRÜKOĞLU & G. ASLAN, Prostat iğne biyopsisindeki perinöral invazyon pozitifliğinin prostat kanseri d'amico risk sınıflaması ve özellikle orta risk grubundaki önemi, Poster Sunumu, 2. Ulusal Ürolojik Cerrahi Kongresi, 05 Kasım 2014, 09 Kasım 2014.

O. BOZKURT, S. ÇELİK, K. ÇÖMEZ, Ö. DEMİR & A. A. ESEN, R.E.N.A.L nefrometri skorunun parsiyel nefrektomi operasyon sonuçları üzerine etkisi, Poster Sunumu, 2. Ulusal Ürolojik Cerrahi Kongresi, 05 Kasım 2014, 09 Kasım 2014.

S. ÇELİK, O. BOZKURT, Ö. DEMİR, K. ÇÖMEZ & A. A. ESEN, Stres ve mikst tip idrar kaçırmaları olan hastalarda sigara kullanımının transobturator tape sonuçları üzerine etkisi, Sözlü Sunum, 2. Ulusal Ürolojik Cerrahi Kongresi, 05 Kasım 2014, 09 Kasım 2014.

S. ÇELİK, O. BOZKURT, C. ALTAY, F. Ç. ÇELİK, G. UZ, A. SOYLU, A. KEFİ, S. KAVUKÇU, M. SEÇİL & Ö. DEMİR, Çocuk hastalarda üreteral jet akım dinamiklerinin üriner sistem taş oluşumundaki etkisi, Sözlü Sunum, 2. Ulusal Ürolojik Cerrahi Kongresi, 05 Kasım 2014, 09 Kasım 2014.

S. ÇELİK, O. BOZKURT, İ. BAŞARA AKIN, Ö. DEMİR, Ö. GÜRBOĞA, M. SEÇİL & A. A. ESEN, Üreter taşlarında bilgisayarlı tomografi bulguları ile üreterorenoskopik lazer litotripsi sonrası double j stent gerekliliği öngörülebilir mi?, Poster Sunumu, 2. Ulusal Ürolojik Cerrahi Kongresi, 05 Kasım 2014, 09 Kasım 2014.

S. ÇELİK, O. BOZKURT, İ. BAŞARA AKIN, Ö. DEMİR, Ö. GÜRBOĞA, M. SEÇİL & A. A. ESEN, Üreter taşlarında bilgisayarlı tomografi bulgularının üreterorenoskopik lazer litotripsi uygulamalarındaki süre ve enerji oranlarına etkileri, Poster Sunumu, 2. Ulusal Ürolojik Cerrahi Kongresi, 05 Kasım 2014, 09 Kasım 2014.

S. ÇELİK, S. KARAKOÇ, O. BOZKURT, Ö. DEMİR, A. KEFİ, G. ASLAN, M. SEÇİL, E. B. TUNA, K. YÖRÜKOĞLU & A. A. ESEN, Böbreğin perivasküler epitelioid hücre tümörü (pecoma): nadir bir olgu sunumu, Poster Sunumu, 11. Üroonkoloji Kongresi, 06 Kasım 2013, 10 Kasım 2013.

S. ÇELİK, K. ÇÖMEZ, O. BOZKURT, Ö. DEMİR, E. B. TUNA, G. ASLAN, M. SEÇİL, K. YÖRÜKOĞLU & A. A. ESEN, Böbreğin pleomorfik rabdomyosarkomu ve tedavi yaklaşımı-nadir bir olgu sunumu, Poster Sunumu, 11. Üroonkoloji Kongresi, 06 Kasım 2013, 10 Kasım 2013.

O. BOZKURT, Ö. DEMİR, S. ÇELİK, K. ÇÖMEZ, G. ASLAN & A. A. ESEN, Düşük böbrek klerensi olan evre 1 renal hücreli karsinom hastalarında parsiyel nefrektomi böbrek fonksiyonlarının korunması açısından radikal nefrektomiye göre avantajlı mıdır?, Poster Sunumu, 11. Üroonkoloji Kongresi, 06 Kasım 2013, 10 Kasım 2013.

O. BOZKURT, Ö. DEMİR, S. ÇELİK, K. ÇÖMEZ, G. ASLAN & İ. ÇELEBİ, Evre 1 renal hücreli karsinom hastalarında kronik böbrek hastalığı için predispozan sistemik hastalıkların varlığında parsiyel nefrektominin önemi, Sözlü Sunum, 11. Üroonkoloji Kongresi, 06 Kasım 2013, 10 Kasım 2013.

O. BOZKURT, Ö. DEMİR, S. ÇELİK, K. ÇÖMEZ, G. ASLAN & M. U. MÜNGAN, Evre 1 renal hücreli karsinomda parsiyel veya radikal nefrektominin böbrek fonksiyonları üzerine etkisi, Poster Sunumu, 11. Üroonkoloji Kongresi, 06 Kasım 2013, 10 Kasım 2013.

Ş. ONGÜN, S. ÇELİK, G. ASLAN, K. YÖRÜKOĞLU & A. A. ESEN, Kadın üretrasının kavernöz hemanjyonu: nadir bir olgu sunumu, Poster Sunumu, 11. Üroonkoloji Kongresi, 06 Kasım 2013, 10 Kasım 2013.

S. ÇELİK, K. ÇÖMEZ, O. BOZKURT, Ö. DEMİR, E. B. TUNA, G. ASLAN, M. SEÇİL, K. YÖRÜKOĞLU & İ. ÇELEBİ, Nefrektomi patolojisi mixt epitelyal stromal tümör (mest) olan 2 kadın olgu, Poster Sunumu, 11. Üroonkoloji Kongresi, 06 Kasım 2013, 10 Kasım 2013.

S. ÇELİK, K. ÇÖMEZ, O. BOZKURT, Ö. DEMİR, E. B. TUNA, G. ASLAN, M. SEÇİL, K. YÖRÜKOĞLU & A. A. ESEN, Nefrektomi sonrası retinal malign melanom tanısı alan olgu, Poster Sunumu, 11. Üroonkoloji Kongresi, 06 Kasım 2013, 10 Kasım 2013.

S. ÇELİK, C. ALTAY, Ş. ONGÜN, G. UZ, O. BOZKURT, Ö. DEMİR, M. SEÇİL & G. ASLAN, Comparison of ureteral jet flow parameters between healthy and affected sides in kidney stone formers, Sözlü Sunum, EAU 9th South Eastern European Meeting (SEEM), 01 Kasım 2013, 03 Kasım 2013, 12, 4, 1348240 - 1348240.

S. ÇELİK, C. ALTAY, Ş. ONGÜN, G. UZ, O. BOZKURT, Ö. DEMİR, M. SEÇİL & G. ASLAN, Impact Of Ureteral Jet Flow On Urinary Tract Stone Formation, Sözlü Sunum, The 31st World Congress Of Endourology, 22 Ekim 2013, 26 Ekim 2013, 0892-7790.

O. BOZKURT, S. ÇELİK, K. ÇÖMEZ, Ö. DEMİR & A. A. ESEN, Stres tipi idrar kaçırması olan hastalarda eş zamanlı sistosel onarımının transobturator tape sonuçları üzerine etkisi, Poster Sunumu, 3. İşlevsel Üroloji ve Kadın Ürolojisi Kongresi, 03 Ekim 2013, 06 Ekim 2013, 2146-2291, 3, 4, 42 - null.

S. ÇELİK, O. BOZKURT, K. ÇÖMEZ, Ö. DEMİR & A. A. ESEN, Tek merkezli orta üretral askı deneyimi: ICIQ-SF sorgulama formu ile uzun dönem takip, Poster Sunumu, 3. İşlevsel Üroloji ve Kadın Ürolojisi Kongresi, 03 Ekim 2013, 06 Ekim 2013, 2136-2291, 3, 4, 41 - null.

K. ÇÖMEZ, O. BOZKURT, S. ÇELİK, Ö. DEMİR & A. A. ESEN, İnkontinans Tipinin Transobturator Tape Sonuçları Üzerine Olan Etkisi, Poster Sunumu, 3. İşlevsel Üroloji ve Kadın Ürolojisi Kongresi, 03 Ekim 2013, 06 Ekim 2013, 2146-2291, 3, 4, 86 - null.

Ö. DEMİR, O. BOZKURT, S. ÇELİK, K. ÇÖMEZ & A. A. ESEN, Effect of Incontinence Type on Transobturator Tape Outcomes, Poster Sunumu, ICS 2013, 26 Ağustos 2013, 30 Ağustos 2013.

A. A. ESEN, O. BOZKURT, S. ÇELİK, K. ÇÖMEZ & Ö. DEMİR, Single Centre Midurethral Sling Experience Using Icq-sf Questionnaire: Long-term Follow-up, Sözlü Sunum, Ics-2013, 26 Ağustos 2013, 30 Ağustos 2013

A. A. ESEN, O. BOZKURT, S. ÇELİK, K. ÇÖMEZ & Ö. DEMİR, The effect of concomitant cystocele repair on outcome of transobturator tape mid-urethral sling surgery, Poster Sunumu, ICS 2013, 26 Ağustos 2013, 30 Ağustos 2013.

S. ÇELİK, Ö. DEMİR, E. B. TUNA, K. YÖRÜKOĞLU & A. A. ESEN, Retroperitoneal paraganglioma: olgu sunumu, Poster Sunumu, Disiplinler Arası Üroonkoloji Toplantısı, 23 Kasım 2012, 25 Kasım 2012.

Ş. ONGÜN, S. ÇELİK, G. G. NİFLİOĞLU, G. ASLAN, E. B. TUNA, M. U. MUNGAN, S. ÜNER & K. YÖRÜKOĞLU, Are active surveillance criteria sufficient for predicting advanced stage prostate cancer patients?, Sözlü Sunum, EAU 8th South Eastern European Meeting (SEEM), 26 Ekim 2012, 27 Ekim 2012, 11, 4, 143 - null.

S. ÇELİK, S. KARAKOÇ, F. G. KAYA, Ö. DEMİR, M. SEÇİL & A. KEFİ, Place of computed tomography before the treatment of extracorporeal shock wavelithotripsy in childrens urinary tract stones, Sözlü Sunum, EAU 8th South Eastern European Meeting (SEEM), 26 Ekim 2012, 27 Ekim 2012, 11, 4, 175 - null.

S. ÇELİK, S. EĞRİBOYUN, F. G. KAYA, Ö. DEMİR, M. SEÇİL & İ. ÇELEBİ, Radiologic imaging affects on the treatment plan for urinary tract stone disease, Sözlü Sunum, EAU 8th South Eastern European Meeting (SEEM), 26 Ekim 2012, 27 Ekim 2012, 11, 4, 175 - 176.

Ş. ONGÜN, S. ÇELİK, G. G. NİFLİOĞLU, G. ASLAN, E. B. TUNA, M. U. MUNGAN, S. ÜNER & K. YÖRÜKOĞLU, Aktif izlem Kriterleri İleri Evre Prostat Kanseri Hastaları Öngörmede Yeterli mi?, Sözlü Sunum, 1. Ulusal Ürolojik Cerrahi Kongresi, 03 Ekim 2012, 07 Ekim 2012.

S. ÇELİK, Ş. ONGÜN, G. ASLAN, A. A. ESEN, E. B. TUNA & K. YÖRÜKOĞLU, Germ hücreli kanser tedavisine yanıt veren indifferansiye mesane kanseri olgusu, Poster Sunumu, 1. Ulusal Ürolojik Cerrahi Kongresi, 03 Ekim 2012, 07 Ekim 2012.

S. ÇELİK, Ş. ONGÜN, Ö. ÇINAR, Ö. DEMİR, E. B. TUNA & K. YÖRÜKOĞLU, Penil schwannoma: nadir bir olgu sunumu, Poster Sunumu, 1. Ulusal Ürolojik Cerrahi Kongresi, 03 Ekim 2012, 07 Ekim 2012.

S. ÇELİK, S. KARAKOÇ, F. G. KAYA, Ö. DEMİR, M. SEÇİL & A. KEFİ, Çocuk üriner sistem taşlarında extracorporeal shock wave lithotripsy tedavisi öncesi bilgisayarlı tomografinin yeri, Poster Sunumu, 1. Ulusal Ürolojik Cerrahi Kongresi, 03 Ekim 2012, 07 Ekim 2012.

S. ÇELİK, S. EĞRİBOYUN, F. G. KAYA, Ö. DEMİR, M. SEÇİL & İ. ÇELEBİ, Üriner sistem taş hastalığında tedavi öncesi radyolojik görüntülemenin tedavi planına etkileri, Poster Sunumu, 1. Ulusal Ürolojik Cerrahi Kongresi, 03 Ekim 2012, 07 Ekim 2012.

V. ŞEN, S. ÇELİK, Ö. DEMİR, E. B. TUNA, K. YÖRÜKOĞLU & A. A. ESEN, Böbreğin metanefrik adenomu: laparoskopik radikal nefrektomi uygulanan nadir bir olgu, Poster Sunumu, 2. Ulusal Minimal İnvaziv Ürolojik Cerrahi Kongresi, 29 Mart 2012, 31 Mart 2012.

S. ÇELİK, Ö. DEMİR, E. MAMMADOV, H. B. SAATLI & A. A. ESEN, Vajinal sekonder insizyonla böbreğin dışarı alınması, laparoskopik radikal nefrektomi: olgu sunumu, Poster Sunumu, 2. Ulusal Minimal İnvaziv Ürolojik Cerrahi Kongresi, 29 Mart 2012, 31 Mart 2012.

S. ÇELİK, K. ÇÖMEZ, Ö. DEMİR & A. A. ESEN, Kadın hastalarda infravesikal obstrüksiyon ve akut üriner retansiyon yaklaşımı, Poster Sunumu, 2. Ulusal Kadın ve İşlevsel Üroloji Kongresi, 08 Aralık 2011, 11 Aralık 2011.

S. ÇELİK, K. ÇÖMEZ, Ö. DEMİR & A. A. ESEN, Stres inkontinans nedeniyle orta üretral askı ameliyatı sonrası değerlendirme, Poster Sunumu, 2. Ulusal Kadın ve İşlevsel Üroloji Kongresi, 08 Aralık 2011, 11 Aralık 2011.

S. ÇELİK, K. ÇÖMEZ, O. BOZKURT, Ö. DEMİR & A. A. ESEN, Laparoskopik parsiyel nefrektomi deneyimimiz, Poster Sunumu, 2. Ulusal Ürolojik Cerrahi Kongresi, 05 Kasım 2014, 09 Kasım 2011.

Ş. ONGUN, S. ÇELİK, G. G. NİFLİOĞLU, G. ASLAN, E. B. TUNA, M. U. MÜNGAN & K. YORUKOĞLU, Klinik Olarak Önemsiz Prostat Kanseri Radikal Prostatektomi Öncesi Öngörülebilir mi?, Sözlü Sunum, 10. Üroonkoloji Kongresi, 26 Ekim 2011, 30 Ekim 2011.

Yönetilen Tezler

A. EKER (Tez Yazarı) , T. DEĞİRMENÇİ (Tez Danışmanı) , S. ÇELİK (Tez Eş Danışmanı) , Hiperbarik oksijen tedavisinin erektil fonksiyona etkisi; prospektif, çift kontrollü, çift kör çalışma, CERRAHI TIP BİLİMLERİ BÖLÜMÜ, TIP FAKÜLTESİ, SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, TÜRKİYE, 2021.

Projeler

KURUMSAL (BAP V.B.), ARAŞTIRMACI, Mesane Kanseri Yeni İmmünoterapi Ajanların Etkinliği, Yürütülen Kuruluş: TEMEL ONKOLOJİ ANABİLİM DALI (Devam ediyor)

Ödüller

Diğer, Ulusal, Üroonkoloji Bildiri Dalında İkincilik Ödülü, 5. Ürolojik Cerrahi Kongresi Online, Üroonkoloji Bildiri Dalında İkincilik Ödülü , Ödül Alınan Kurum: Ürolojik Cerrahi Derneği (Sistemde kayıtlı olmayan kuruluş), TÜRKİYE, 15 Kasım 2020.

Diğer, Ulusal, En İyi Birinci Sözel Bildiri Ödülü, 6. Ulusal Minimal İnvaziv Ürolojik Cerrahi Kongresi En İyi Birinci Sözel Bildiri Ödülü, Ödül Alınan Kurum: Minimal İnvaziv Ürolojik Cerrahi Derneği (Sistemde kayıtlı olmayan kuruluş), TÜRKİYE, 07 Mart 2020.

Diğer, Ulusal, En İyi Sözlü Sunum Ödülü, 14. Üroonkoloji Kongresi En İyi Sözlü Sunum Ödülü, Ödül Alınan Kurum: Üroonkoloji Derneği (Sistemde kayıtlı olmayan kuruluş), TÜRKİYE, 10 Kasım 2019.

Diğer, Ulusal, En İyi Sözlü Sunum Birincilik Ödülü, Sözlü Sunum, Ödül Alınan Kurum: Temel Onkoloji Derneği (Sistemde kayıtlı olmayan kuruluş), TÜRKİYE, 11 Mayıs 2018.

Diğer, Ulusal, Kubilay 17nci Genç Akademisyen Konuşması Üçüncülük Ödülü, Kubilay 17nci Genç Akademisyen Konuşması, Ödül Alınan Kurum: Ürolojik Cerrahi Derneği (Sistemde kayıtlı olmayan kuruluş), TÜRKİYE, 06 Kasım 2016.

Diğer, Ulusal, En İyi Sözlü Sunum Birincilik Ödülü, Sözlü Sunum, Ödül Alınan Kurum: Üroonkoloji Derneği (Sistemde kayıtlı olmayan kuruluş), TÜRKİYE, 10 Kasım 2013.

TÜBİTAK Burs ve Destekleri

Panelistlik/İzleyicilik/Raportörlük Sayısı

Hakemlik/Panelistlik/Dış Danışmanlık Sayısı	ARDEB/BİDEB 0	TEYDEB 0	Toplam 0
İzleyicilik/Danışmanlık Sayısı	ARDEB/BİDEB 0	TEYDEB 0	Toplam 0
Raportörlük Sayısı	ARDEB/BİDEB 0	TEYDEB 0	Toplam 0