

# Akut Miyeloid Lösemi Hastalarında Çözünür Programlanmış Hücre Ölüm Ligandı-1 Düzeylerinin Tanımlanması

## Soluble Programme Death- Ligand 1 (sPDL-1) Identifiy Acute Myeloid Leukemia Patients

Esra TERZİ DEMİRSOY<sup>1</sup>, Elif BİRTAŞ ATEŞOĞLU<sup>2</sup>, Pınar TARKUN<sup>2</sup>, Özgür MEHTAP<sup>2</sup>  
Ayfer GEDÜK<sup>2</sup>, Abdullah HACIHANEFİOĞLU<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Kocaeli Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Kocaeli, Türkiye

<sup>2</sup> Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Kocaeli, Türkiye

### ÖZET

**Amaç:** Programlanmış hücre ölümü (PD)-1 ve programlanmış hücre ölümü ligandı (PDL-1) yoluğı bağışıklık sisteminin kontrol noktası moleküllerindedir. PD1/PDL-1 yoluğı; T-hücrelerinin sitokin üretimi dahil olmak üzere çoğalma, hayatta kalma ve efektör fonksiyonunu inhibe eder ve tümör hücrelerinin bağışıklık sisteminden kaçmasında rol oynar. Bununla birlikte, akut miyeloid lösemi (AML)'deki PD-1/PDL-1 yoluğının prognostik ve terapötik potansiyeli büyük ölçüde bilinmemektedir.

**Hastalar ve Yöntem:** Yeni tanı almış 42 AML hastasında; ELISA yöntemi kullanılarak serumda çözünebilir PDL-1 (sPDL1) düzeyleri ölçüldü. AML hastalarında; sPDL-1 için sPDL seviyesinin medyan değeri olan 0.82 ng/mL kesme değeri (cut-off) olarak belirledik.

**Bulgular:** sPDL-1 düzeyleri ile yüksek laktat dehidrogenaz (LDH), C-reaktif protein (CRP) ve nötrofil düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptandı. Sağkalım sonuçlarını tahmin etmek için sPDL-1 kesme (cut-off) değeri, AML hastalarında tespit edilen medyan değer 0.82 ng/mL kabul edildi. Yüksek sPDL-1 düzeylerine sahip olan AML hastalarının daha kısa genel sağkalıma sahip olduğı bulundu (6.6 ay-32.2 ay; p < 0.007). Çok değışkenli sağkalım analizinde, sPDL-1 > 0.82 ng/mL'nin üzerinde olmasının, ilk tedavi yanıtızlığının ve kötü ECOG skorunun, daha kısa tam sağkalım için bağımsız prognostik faktörler olduğı gösterildi.

**Sonuç:** Yüksek serum sPDL-1 düzeyine sahip hastalarda; tam sağkalımda anlamlı derecede azaldığını gösterdik. Bununla birlikte, PDL-1'in prognostik önemini açıklığa kavuşturmak için daha fazla hastayı içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Sözcükler:** Akut miyeloid lösemi; Programlanmış hücre ölüm ligandı-1; Bağışıklık kontrol noktaları

### ABSTRACT

**Objective:** Programmed cell death(PD)-1 and programmed cell death ligand (PDL-1) pathway are immune checkpoint molecules. PD1/PDL-1 pathway delivers a negative signal and inhibits the proliferation, survival and effector function including cytokine production of T-cells, and play a role in the immune escape of tumor cells. However, the prognostic and therapeutic potential of PD-1/PDL-1 pathway in AML is largely unknown.

**Patients and Methods:** We measured serum soluble PDL-1 (sPDL1) in 42 newly diagnosed AML patients by using ELISA. We determined a cut-off value for sPDL-1 to median value of the sPDL level in AML patients (0.82 ng/mL).

### Yazışma Adresi

Uzm. Dr. Esra TERZİ DEMİRSOY

Kocaeli Derince Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi,  
Hematoloji Kliniği,  
Kocaeli-Türkiye

Geliş: 24.09.2018 - Kabul: 15.10.2018

E-posta: esraterzi@gmail.com

**Results** sPDL-1 levels correlated positively with elevated lactate dehydrogenase (LDH), C-reactive protein (CRP), and neutrophil levels. The sPDL-1 cut-off value for predicting survival outcomes was 0.82 ng/mL that was detected median value in AML patients. AML patients with elevated sPDL-1 levels displayed shorter overall survival (6.6 vs. 32.2 month;  $p < 0.007$ ). In a multivariate survival analysis, sPDL-1 > 0.82 ng/mL, first treatment non-response and poor ECOG score were independent prognostic factors for shorter OS.

**Conclusion:** We showed that patients with high serum sPDL-1 level were associated with a significantly decreased overall survival. However, there is still a need for future studies enrolling more patients in order to clarify the prognostic significance of PDL-1.

**Key Words:** Acute myeloid leukemia; Programmed cell death ligand (PDL-1); Immune checkpoint

## GİRİŞ

Akut miyeloid lösemi (AML)'de standart tedavi, hastanın tekrarlama riskine bağlı olarak; konsolidasyon kemoterapisi veya allojenik hematopoietik kök hücre transplantasyonu (allo-HKHT) tedavisine geçmeden önce tam remisyon elde etmeyi amaçlayan yoğun indüksiyon kemoterapisidir. Kırk yıldan beri '7 + 3' yoğun indüksiyon rejimi halen standart tedavi olarak yerini korumaktadır (1). Son zamanlarda, AML'nin biyolojisi, moleküler genetiği daha iyi anlaşılması ve tedavisinde yapılan önemli gelişmelere rağmen AML hastalarının sağkalım sonuçlarında pek az ilerleme kaydedilmiştir. Altmış yaşın altındaki hastalarda, yoğun indüksiyon kemoterapisi sonrası tam yanıt oranları %60-70 gibi yüksek oranlar olmakla beraber, ortalama beş yıllık sağkalım oranları %25-40 civarındadır. İleri yaş ve hastalık risk sınıflamasına göre sağkalım oranları daha da azalmaktadır. Yüksek riskli veya 65 yaşın üstünde AML'li hastalar için beş yıllık sağkalım oranları %5-10 arasındadır (2-5). Bu nedenle, AML'de daha iyi sağkalım sonuçları için yeni tedavi yöntemleri araştırılmaktadır. Bu yeni nesil tedavilerden biri de, bağışıklık sistemi tedavilerini içermektedir. Bağışıklık sistemi tedavileri sınıfında yer alan aşılardan biri de, monoklonal antikorlar, hücre temelli tedaviler ve bağışıklık kontrol noktası inhibitörleri de diğer kanserlerde görülen başarıları nedeniyle akut lösemilerde de değerlendirilmektedir (1).

Tümör hücreleri ile bağışıklık sistemi arasında karmaşık bir etkileşim vardır. Özellikle tümör mikroçevresinde bulunan T-hücreleri, tümör gelişimini veya ilerlemesini engelleyebilir (6,7). Tümör hücreleri de, tümör spesifik T-hücrelerini azaltarak ve bağışıklık kontrol noktaları gibi inhibitör reseptörleri bağlayan ligandları üzerinde taşıyarak bağışıklık sistemine karşı gelmeye çalışır. Bu kontrol noktalarından biri olan Programlanmış Hücre Ölüm-1/Programlanmış Hücre Ölüm ligandı-1 [Programmed cell death and programmed cell death ligand (PD-1/PDL-1)] yolağının; tümörün bağışıklık sisteminden kaçışında önemli mekanizmalardan biri olduğu gösterilmiştir (6,8,9). PD-1, bağışıklık sisteminin düzenlenmesinde görev alan inhibitör reseptördür. PD-1; öncül T-hücreleri, aktive edilmiş T ve B hücreleri ve miyeloid hücrelerinde eksprese edilir. PD-1, PDL-1 ve PDL-2 olarak adlandırılan iki liganda bağlanır. PDL-1, düzenleyici T-hücreleri (Tregler), B-hücreleri, aktive CD4+

ve CD8+ T-hücreleri, NK hücreleri, DC'ler ve makrofajlar üzerinde eksprese edilir ve sitokinler özellikle interferon ile aktive edilir. PD-1 ve reseptör ligandlarının etkileşimi; T-hücre reseptör sinyallerini baskılayarak aktive edilmiş T lenfositlerinin apoptozu ile sonuçlanan süreçleri uyarır. Bunun sonucu olarak; T-hücre proliferasyonu ve aktivasyonu baskılanır (6,9,10). Fizyolojik koşullarda; PD-1/PDL-1 sinyal yolağını içeren bağışıklık sistem kontrol noktaları, patojenik enfeksiyona karşı gelişen doğal immün yanıtla ilgili gelişebilecek doku hasarının önlenmesinde ve vücudun kendi kendine karşı tolerans gelişiminde yani otoimmünite gelişiminin önlenmesinde çok önemlidir (6,11). PD-1/PDL-1'in ekspresyon artışı, çeşitli hematolojik ve solid kanserlerde arttığı gösterilmiştir. Foliküler lenfoma, Hodgkin lenfoma dahil çeşitli lenfoma türlerinde, akut lösemilerde hem tümör hücreleri hem de tümör mikroçevresindeki tümör-infiltrate eden T-lenfositler üzerinde PD-1/PDL-1'in ekspresyon artışı çeşitli çalışmalarda gösterildi (9,12,13). Akut lösemilerde yapılan çalışmalarda; PD-1 ve PDL-1 düzeyleri kemik iliği ve/veya periferik kanda hem blast üzerinde hem T-lenfosit üzerinde akış sitometrisi, immünohistokimyasal yöntemler ve/veya polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) kullanılarak m-RNA ekspresyon düzeyleri tespit edilmiştir (14-16). Bununla beraber, periferik kanda dolaşımdaki çözünür (solubl) PD-1(sPD-1) ve çözünür (solubl) PDL-1 (sPDL-1) düzeyleri de ölçülebilir. Araştırmalar, bazı lenfomalarda dolaşımdaki sPDL-1 seviyesinin daha yüksek olduğunu ve prognoz ile ilişkisini gösterdiler (17,18). AML hastalarında sPDL-1 düzeyleri ile ilgili veri yoktur. Bu çalışmanın amacı; AML hastalarında sPDL-1 düzeylerini araştırmak ve özellikle sağkalım sonuçlarını tahmin etmede sPDL-1 düzeyinin katkısını belirlemektir.

## HASTALAR ve YÖNTEM

Haziran 2013-Aralık 2014 tarihleri arasında hematoloji kliniğinde yeni tanı konulan 42 AML hastası çalışmaya alındı. Yerel etik kuruldan onam alındı. Hastaların performans durumu, Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu Performans Skoruna [The Eastern Cooperative Oncology Group Performance Score- (ECOG PS)] göre 0-1 olanlar iyi; 2 ve üzeri kötü performans durumu olarak sınıflandırıldı. Laktat dehidrogenaz (LDH) ve C-reaktif protein (CRP) seviyeleri, laboratuvarımızın normal sınırının üstüne göre normal veya

yüksek olarak sınıflandırıldı. Hemogloblin düzeyi 8 g/dL ve trombosit düzeyi 50.000/mm<sup>3</sup> sınır değer alınarak kategorize edildi.

Kan örnekleri, herhangi bir tedaviye başlamadan önce tüm AML hastalarından tanı anında toplandı. Serumları -80°C'de saklandı. Serum sPDL-1 seviyeleri, imalatçının talimatlarına göre ticari olarak temin edilen (ELISA) kitleleri (PDCDL1, USCN Life Science, Çin) kullanılarak ölçüldü. sPDL-1'in saptanabilir minimum konsantrasyonu sırasıyla 0.117 ve 0.059 ng/mL idi. Her numune, iki kopya halinde ölçüldü. İnceleme içi ve analizler arası varyasyonlar %20'nin altında idi.

Kırk iki hastanın yedisi erken dönemde kaybedildiğinden AML için kemoterapi başlanılmadı. Yedi hastaya AML-M3 (akut promiyelositik lösemi) tanısı aldığı için idarubisin + tretinonin; geri kalan 35 hastanın 22'ine 7 + 3 kemoterapisi, dördüne 5 + 2 kemoterapisi ve ikisine azasitidin tedavisi başlandı. Birinci sıra kemoterapi başlanan hastaların altısında tedaviye yanıtızsızlık saptandı. Geri kalan 29 hastada birinci sıra tedavi sonrası remisyon saptandı. Yirmi dokuz hastanın 12'sinde tekrar hastalık saptanması üzerine ikinci sıra tedaviye geçildi.

İstatistiksel analizler; SPSS version 21 programı ile yapıldı (SPSS Inc, IBM, ABD). Değişkenler normal dağılım aralığında olmadığından, analizler için parametrik olmayan yöntemler kullanıldı. Her bir parametrenin medyan (ortanca) değerleri; en düşük ve en yüksek değerlerle hesaplandı. Farklı parametreler arasındaki korelasyon katsayıları, Spearman korelasyonu kullanılarak hesaplandı. Hayata kalma süreleri Kaplan-Meier yöntemi ve hasta gruplarında kümülatif sağkalımı karşılaştırmak için log rank testi kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık p < 0.05 düzeyinde değerlendirildi.

## BULGULAR

Kırk iki yeni tanı almış AML hastası çalışmaya alındı. Hastaların yaş ortalaması 53.6 ± 16 (22-83) yıl idi. Hastaların klinik ve demografik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Çalışmamızda serum PDL-1 düzeyleri AML hastalarında 0.25 ile 3.26 ng/mL arasında değişmekteydi ve medyan (ortanca) 0.82 ng/mL bulundu. AML hastalarında sPDL-1 düzeyi ile nötrofil sayısı, kreatinin ve CRP düzeyi arasında pozitif korelasyon saptandı. sPDL-1 düzeyi ile yaş; lökosit, lenfosit, hemoglobin, trombosit ve LDH düzeyleri arasında herhangi bir korelasyon saptanmadı (Tablo 2).

Hastaların medyan (ortanca) sPDL-1 değeri olan 0.82 ng/mL kesme (cut-off) değeri olarak belirlendi.

Tam sağkalım ile sPDL-1 seviyeleri arasındaki korelasyonu değerlendirmek için, AML'de bilinen prognostik faktörleri içeren bir cox regresyon modeli uyguladık (Tablo 3).

**Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri**

Cinsiyet	42 hasta
Kadın	18 (%42.8)
Erkek	24 (%57.2)
Yaş	42 hasta
< 60 yaş	24 (%57.2)
≥ 60 yaş	18 (%42.8)
ECOG	42 hasta
0-1	18 (%42.8)
≥ 2	24 (%57.2)
İlk sıra tedaviye yanıt	35 hasta*
Remisyon	29
Refrakter	6
Allojenik kök hücre nakli olanlar	42 hasta
Evet	7 (%16.6)
Hayır	35 (%83.4)

\* Yedi hasta erken dönemde kaybedildiği için AML için kemoterapi başlanılmadı.

**Tablo 2. AML hastalarında sPDL-1 düzeyinin diğer klinik özellikler ile korelasyonu**

	Serum sPDL-1 p değeri
Yaş	0.68
Lökosit	0.06
Nötrofil	<b>0.02 (R: 0.34)</b>
Lenfosit	0.38
HB	0.57
Trombosit	0.74
Kreatinin	<b>0.01 (R: 0.38)</b>
CRP	<b>0.04 (R: 0.31)</b>
LDH	0.08

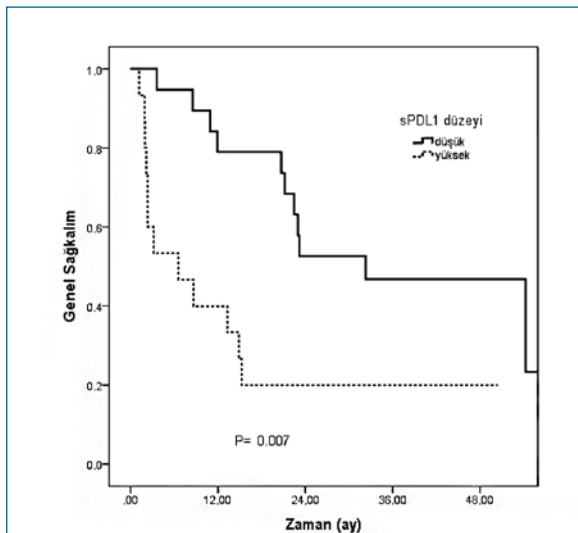
CRP: C-reaktif protein, LDH: Laktat dehidrogenaz, HB: Hemoglobin.

Çok değişkenli Cox regresyon analizi, sPDL-1'in AML'de bağımsız prognostik değere (%95 CI: 1.481-11.086; p < 0.006) sahip olduğunu gösterdi. Ayrıca çok değişkenli Cox regresyon analizinde, kötü performans durumu (ECOG ≥ 2) ve ilk tedaviye yanıtızsızlık bağımsız kötü prognostik faktör olarak gösterildi (%95 CI: 1.357-9.534; p < 0.01; %95 CI: 0.995-7.469; p < 0.05; sırasıyla). sPDL-1 kesme (cut-off) seviyesi medyan değer olan 0.82 ng/mL olarak kabul edildiğinde, sPDL-1 düzeyi 0.82 ng/mL'nin üzerinde olan hastalarda mortalite riski dört kat daha yüksek bulundu.

Yüksek ve düşük sPDL-1 serum seviyeleri olan hastalarda tam sağkalım karşılaştırmak için Kaplan-Meier yöntemi kullandık. sPDL-1 düzeyi 0.82 ng/mL yüksek olan hastalar, düşük sPDL-1'e göre istatistiksel olarak anlamlı daha kısa sağkalıma sahipti (6.6 vs. 32.2 ay; p < 0.007) (Şekil 1).

**Tablo 3. AML hastalarında tam sağkalıma etkili faktörler ile yapılan çoklu değişken analiz**

	Tahmini tam sağkalım (ay)	p	Çoklu değişkenli analiz
Yaş			
< 60 yaş	15.2	0.164	p= 0.05 HR= 2.72 CI= 0.996-7.465
≥ 60 yaş	3.6		
Cinsiyet			
Kadın	22.9	0.371	
Erkek	15.2		
ECOG			
0-1	22.4	<b>0.03</b>	<b>p= 0.01</b> <b>HR= 3.59 CI=1.357-9.534</b>
> 2	2.3		
Hb			
< 8 g/dL	21.1	0.21	
≥ 8 g/dL	10.9		
Trombosit			
< 50.000 mm <sup>3</sup>	11.9	0.78	
≥ 50.000 mm <sup>3</sup>	13.2		
Kreatinin			
< 1.2 g/dL	15.2	0.09	p= 0.67 HR= 0.75 CI= 0.206-2.765
≥ 1.2 g/dL	1.3		
LDH			
Normal	21.1	0.74	
Yüksek	8.6		
CRP			
Normal	11.9	0.59	
Yüksek	8.5		
sPDL-1			
< 082. ng/dL	32.2	<b>0.007</b>	<b>p= 0.006</b> <b>HR= 0.4 CI= 1.481-11.086</b>
≥ 082. ng/dL	6.6		
İlk sıra tedaviye yanıt			
Remisyon	22.9	0.13	<b>p= 0.05</b> <b>HR= 2.72 CI= 0.995-7.469</b>
Refrakter	6.6		



**Şekil 1.** AML hastalarının tam sağkalım analizi. Serum PDL-1 düzeyi > 0.82 ng/mL'nin üzerinde olanlar daha kısa sağkalıma sahipti (p= 0.007).

## TARTIŞMA ve SONUÇ

Son zamanlarda, hematolojik malignitelerde hem tümör hücreleri hem de tümör mikroçevresinde lokalize tümör infiltrate eden T-hücreleri (TIL) üzerinde PD-1 veya/ve PDL-1 ekspresyonunun arttığı bulunmuştur. Bu nedenle, PD-1/PDL-1 yolak blokajını (anti-PD1 veya anti-PDL-1 monoklonal antikoru) hedefleyen tedavi stratejileri, tümör mikroçevresindeki TIL'lerin çoğalmasıyla anti-tümör bağışıklık sistem yanıtını artırabilir (8,9). PD-1/PDL-1 yolağı boyunca sinyalizasyonun, lösemiye karşı bağışıklık sistemini zayıflattığı gösterilmiştir (12).

Zhang ve arkadaşları, fare AML modelinde; lösemi hücrelerinin in vitro olarak düşük PDL-1 ekspresyonuna sahip olduğunu, bununla birlikte, in vivo büyüme durumunda ise, PDL-1 ekspresyonu lösemi hücreleri üzerinde yukarı yönde düzenlendiğini gösterdiler (19). Bir başka fare modelinde de; AML hücre enjeksiyonundan 24 gün sonra PD-1 taşıyan CD8+ T-hücre yüzdesinin önemli

ölçüde arttığını gösterildi (20). Bu iki fare modelinde, PD-1 olmayan farelerde veya bir monoklonal antikor kullanılarak PDL-1 blokajı yapılan farelerde, lösemi spesifik T-hücresi bağışıklığın ve AML'ye karşı hayatta kalmanın arttığı bulundu.

Birkaç çalışmada; PDL-1'in periferik kan ve/veya kemik iliğindeki akut lösemi hücreleri (AML ve ALL) üzerinde taşıdığı bildirilmiştir. PDL-1 pozitifliğinin sıklığı, %18'den %50'nin üzeri olmak üzere kadar farklı çalışmalarda değişmiştir (21-23). Bu çalışmaların birinde; PDL-1, akut monositik lösemi (M5) hastalarında daha yüksek oranda eksprese edildiği ve bağımsız bir kötü prognostik faktör olduğu gösterildi (22).

Bu çalışmaların aksine, Tamura ve arkadaşları 69 AML hastasının çok az bir kısmında B7-H1 (PDL-1) ekspresyonu (olguların yaklaşık %90'ında < %5'in altında) saptanırken, aynı çalışmada B7-H2 (PDL-2) ekspresyonu olguların %50'sinin üzerinde yüksek bulundu (24).

Lösemik hücreler üzerindeki PDL-1 ekspresyonu üzerindeki bu farklı gözlemler, incelenen hasta popülasyonlarının çeşitliliği (özellikle AML'nin heterojen bir hastalık olması), PDL-1'i saptamak için farklı hücre kaynakları ve farklı tekniklerin kullanılması (akış sitometrisi, PCR gibi) dahil olmak üzere birçok faktöre bağılı olabileceği düşünülmektedir (12).

Kronig ve arkadaşları, AML hastalarında interferon-gama (IFN-gama)'ya maruz bırakıldıktan sonra özellikle de indüksiyon kemoterapisinin tamamlayan hastalarda PDL-1'in ekspresyonunun anlamlı şekilde arttırdığını ve bu artışın tedavi yanıtından bağımsız olduğunu gösterdiler. Bu bulgular kemoterapi tedavisinden önce görülmeyen, sonrasında görülen artmış PDL-1 ifadesi, PDL-1 aracılı adaptif immün direncini desteklediği olarak yorumlanmıştır (25). Başka bir çalışmada da; kemik iliği numuneleri incelendiğinde, yüksek riskli MDS hastalarındaki blastlar, düşük riskli MDS hastalarına kıyasla PDL-1 (B7-H1) moleküllerini daha sık olarak eksprese etmiştir. B7-H1 (+) MDS blastları, çeşitli analizlerde incelendiğinde B7-H1 (-) MDS blastlarından daha yüksek bir intrinsek proliferatif kapasiteye sahip olduğu ve PDL-1 (cd274) ekspresyonunun, MDS blastları üzerinde IFN-gama ve tümör nekroz faktörü-alfa (TNF-alfa) tarafından uyarıldığı gösterildi. Birlikte ele alındığında, bu bulgular MDS patofizyolojisine yeni bir bakış açısı sağlayarak MDS'de hastalık progresyonu ile ilişkili olabilen T-hücresi süpresyonunun uyarıldığını göstermektedir (15). Yukarıda sözü edilen verilerle ilgili olarak, PD-1/PDL-1 yolunun AML'li hastalarda potansiyel bir terapötik hedef olduğu ileri sürülebilir.

Hücrelerdeki ekspresyonun yanı sıra, PDL-1 çözünür formlarda bulunur. PDL-1'in çözünebilir formunun, membran PDL-1'in (mPDL-1) ayrılmasından kaynaklandığı ve bu nedenle sPDL-1'in mPDL-1 ile benzer özelliklere sahip olduğu önerilmektedir. sPDL-1, mPDL-1'e benzer PD-1 reseptörüne bağlanabilir ve PD-1/PDL-1 yolağında önemli bir rol oynayabilir (26,27).

Hematolojik hastalıklarda sPDL-1 düzeyini gösteren birkaç çalışma vardır. Biz de, AML hastalarında sPDL-1 düzeyleri incelediğimizde; yüksek sPDL-1 düzeylerine sahip hastalarda düşük sPDL-1 düzeyine sahip hastalara kıyasla daha kısa yaşam süresine sahip olduğu gösterildi. Literatürde, AML'de sPDL-1 düzeyinin çalışıldığı başka bir çalışma bulunamadı. AML hastalarında sPDL-1 düzeyi ile nötrofil sayısı, kreatinin ve CRP düzeyi arasında pozitif korelasyon saptandı. Bu bulgular, sPDL-1 düzeyi ile inflamasyon arasında bir ilişki olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızın eksik tarafı; sPDL-1 için kesme (cut-off) değerinin belirlemede şu an için standart bir değerlendirmenin olmamasıdır. Diğer hematolojik hastalıklarda yapılan çalışmalarda: sPDL-1 için farklı kesme (cut-off) değerleri kullanılmıştır. Bu konuda standardizasyona gerek duyulmaktadır. Çalışmanın kısıtlılıklarından biri de; hasta sayısının azlığı ve AML heterojen bir hastalık olduğu için AML tipi ve verilen tedaviler açısından aynı sayıda hasta bulunmamasıdır.

Sonuç olarak; PD-1/PDL-1 yolağı; bağışıklık sistemini baskılayarak AML patogenezinde özellikle direnç gelişiminde rol oynayabilir. Çalışmamızda; sPDL-1 düzeyi yüksek olan hastalar daha kısa sağkalım ile ilişkili bulundu. Aynı zamanda, sPDL-1 ile nötrofil sayısı, kreatinin ve CRP düzeyi ile pozitif bir korelasyon saptandı. Gelecekte; daha fazla sayıda hasta içeren ve sPDL-1 eş zamanlı olarak bakılan blast ve/veya T-lenfosit üzerinde PD-1/PDL-1 ekspresyonunu değerlendirilen çalışmalara ihtiyaç vardır.

## ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarların çıkar çatışması bulunmamaktadır.

## MALİ AÇIKLAMA

Çalışma için doğrudan veya dolaylı mali destek alınmadı. Çalışma ile ilgili herhangi bir firma veya kişi ile ilgili ticari bağlantı yoktur.

## YAZAR KATKISI

Veri toplama: ETD, EBA, ÖM, PT, AG, AH; Literatür tarama ve istatistik: ETD; Makale yazımı ve düzenleme: ETD, EBA, AG.

## KAYNAKLAR

1. Stahl M, Lu BY, Kim TK, Zeidan AM. Novel therapies for acute myeloid leukemia: are we finally breaking the deadlock? *Target Oncol* 2017;12(4):413-47.
2. Costa AFO, Menezes DL, Pinheiro LHS, Sandes AF, Nunes MAP, Lyra Junior DP, et al. Role of new immunophenotypic markers on prognostic and overall survival of acute myeloid leukemia: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2017;7(1):4138.
3. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 2016;66(1):7-30.
4. Siegel R, DeSantis C, Virgo K, Stein K, Mariotto A, Smith T, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2012;62(4):220-41.
5. Döhner H, Estey EH, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, Burnett AK, et al; European LeukemiaNet. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 2010;115(3):453-74.
6. Merelli B, Massi D, Cattaneo L, Mandalà M. Targeting the PD1/PD-L1 axis in melanoma: biological rationale, clinical challenges and opportunities. *Crit Rev Oncol Hematol* 2014;89(1):140-65.
7. Matsushita H, Vesely MD, Koboldt DC, Rickert CG, Uppaluri R, Magrini VJ, et al. Cancer exome analysis reveals a T-cell-dependent mechanism of cancer immunoediting. *Nature* 2012;482(7385):400-4.
8. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2012;12(4):252-64.
9. Bryan LJ, Gordon LI. Blocking tumor escape in hematologic malignancies: the anti-PD-1 strategy. *Blood Rev* 2015;29(1):25-32.
10. Kinter AL, Godbout EJ, McNally JP, Sereti I, Roby GA, O'Shea MA, et al. The common gamma-chain cytokines IL-2, IL-7, IL-15, and IL-21 induce the expression of programmed death-1 and its ligands. *J Immunol* 2008;181(10):6738-46.
11. Birtas Atesoglu E, Tarkun P, Demirsoy ET, Geduk A, Mehtap O, Batman A, et al. Soluble programmed death 1 (PD-1) is decreased in patients with immune thrombocytopenia (ITP): potential involvement of PD-1 pathway in ITP immunopathogenesis. *Clin Appl Thromb Hemost* 2016;22(3):248-51.
12. Knaus HA, Kanakry CG, Luznik L, Gojo I. Immunomodulatory drugs: immune checkpoint agents in acute leukemia. *Curr Drug Targets* 2017;18(3):315-31.
13. Pianko MJ, Liu Y, Bagchi S, Lesokhin AM. Immune checkpoint blockade for hematologic malignancies: a review. *Stem Cell Investig* 2017;4:32.
14. Tan J, Chen S, Lu Y, Yao D, Xu L, Zhang Y, et al. Higher PD-1 expression concurrent with exhausted CD8+ T cells in patients with de novo acute myeloid leukemia. *Chin J Cancer Res* 2017;29(5):463-70.
15. Kondo A, Yamashita T, Tamura H, Zhao W, Tsuji T, Shimizu M, et al. Interferon- $\gamma$  and tumor necrosis factor- $\alpha$  induce an immunoinhibitory molecule, B7-H1, via nuclear factor- $\kappa$ B activation in blasts in myelodysplastic syndromes. *Blood* 2010;116(7):1124-31.
16. Yang H, Bueso-Ramos C, DiNardo C, Estecio MR, Davanlou M, Geng QR, et al. Expression of PD-L1, PD-L2, PD-1 and CTLA4 in myelodysplastic syndromes is enhanced by treatment with hypomethylating agents. *Leukemia* 2014;28(6):1280-8.
17. Wang H, Wang L, Liu WJ, Xia ZJ, Huang HQ, Jiang WQ, et al. High posttreatment serum levels of soluble programmed cell death ligand 1 predict early relapse and poor prognosis in extranodal NK/T cell lymphoma patients. *Oncotarget* 2016;7(22):33035-45.
18. Rossille D, Gressier M, Damotte D, Maucort-Boulch D, Pangault C, Semana G, et al; Groupe Ouest-Est des Leucémies et Autres Maladies du Sang; Groupe Ouest-Est des Leucémies et Autres Maladies du Sang. High level of soluble programmed cell death ligand 1 in blood impacts overall survival in aggressive diffuse large B-cell lymphoma: results from a French multicenter clinical trial. *Leukemia* 2014;28(12):2367-75.
19. Zhang L, Gajewski TF, Kline J. PD-1/PD-L1 interactions inhibit antitumor immune responses in a murine acute myeloid leukemia model. *Blood* 2009;114(8):1545-52.
20. Zhou Q, Munger ME, Highfill SL, Talar J, Weigel BJ, Riddle M, et al. Program death-1 signaling and regulatory T cells collaborate to resist the function of adoptively transferred cytotoxic T lymphocytes in advanced acute myeloid leukemia. *Blood* 2010;116(14):2484-93.
21. Salih HR, Wintterle S, Krusch M, Kroner A, Huang YH, Chen L, et al. The role of leukemia-derived B7-H1 (PD-L1) in tumor-T cell interactions in humans. *Exp Hematol* 2006;34(7):888-94.
22. Chen X, Liu S, Wang L, Zhang W, Ji Y, Ma X. Clinical significance of B7-H1 (PD-L1) expression in human acute leukemia. *Cancer Biol Ther* 2008;7(5):622-7.
23. Berthon C, Driss V, Liu J, Kuranda K, Leleu X, Jouy N, et al. In acute myeloid leukemia, B7-H1 (PD-L1) protection of blasts from cytotoxic T cells is induced by TLR ligands and interferon-gamma and can be reversed using MEK inhibitors. *Cancer Immunol Immunother* 2010;59(12):1839-49.
24. Tamura H, Dan K, Tamada K, Nakamura K, Shioi Y, Hyodo H, et al. Expression of functional B7-H2 and B7.2 costimulatory molecules and their prognostic implications in de novo acute myeloid leukemia. *Clin Cancer Res* 2005;11(16):5708-17.
25. Krönig H, Kremmler L, Haller B, Englert C, Peschel C, Andreesen R, et al. Interferon-induced programmed death-ligand 1 (PD-L1/B7-H1) expression increases on human acute myeloid leukemia blast cells during treatment. *Eur J Haematol* 2014;92(3):195-203.
26. Zheng Z, Bu Z, Liu X, Zhang L, Li Z, Wu A, et al. Level of circulating PD-L1 expression in patients with advanced gastric cancer and its clinical implications. *Chin J Cancer Res* 2014;26(1):104-11.
27. Chen Y, Wang Q, Shi B, Xu P, Hu Z, Bai L, et al. Development of a sandwich ELISA for evaluating soluble PD-L1 (CD274) in human sera of different ages as well as supernatants of PD-L1+ cell lines. *Cytokine* 2011;56(2):231-8.