

Hiperlökositozlu Lösemi Hastalarımızda Terapötik ve Proflaktik Lökoferez Deneyimlerimiz

İrfan Kuku*, Emin Kaya*, M.Ali Erkurt*, Elmas Uzer**, Mustafa Özgül***, Mustafa Dikilitaş**, Mesut Orhan**, Ahmet Görgel**, İsmet Aydoğdu*

*İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, Hematoloji BD, Malatya

**İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, Malatya

***İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi, Kan Bankası, Malatya

Akut lösemi hastalarında artmış blastlar, lökostaz yada tümör lizis sendromu gibi ciddi klinik problemlere neden olabilir. Bunların tedavisinde ve/veya önlenmesinde, lökoferez etkili ve hızlı bir tedavi seçeneğidir. Bu çalışmada kliniğimizde artmış lökosit sayıları nedeniyle lökoferez uygulanan 22 hastanın sonuçları, işlemin etkinliği ve klinik seyrine etkisi açısından değerlendirildi. Lökoferez işlemi, 11 hastaya lökostaz tablosu nedeni terapötik olarak, diğer 11 hastaya ise proflaktik amaçlı uygulandı. Her iki grupta da lökoferez ile ortalama %42'lik lökosit azalması sağlandı. Ancak etkili lökosit azalması sağlanmasına rağmen, terapötik lökoferez uygulanan hastalardan 7'si lökostaz nedeni ile öldü. Sonuçta blast sayısı artmış lösemi hastalarının tanı sırasında proflaktik lökoferezin erken dönemde yapılmasının faydalı olabileceğini düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: Hiperlökositoz, Lökostaz, Lökoferez

Therapeutic and Prophylactic Leukapheresis in Hyperleukocytotic Leukaemias; Our Experiences.

Excessive blasts in patients with acute leukaemia may cause serious problems such as tumour lysis syndrome or leukostasis. Leukapheresis is effective in prevention and/or treatment of these problems. In this study we evaluated the results of 22 patients having hyperleukocytosis and underwent leukapheresis in order to evaluate the effectiveness of the procedure and its influence on clinical course. While therapeutic leukapheresis was performed to 11 patients, in the remainder prophylactic leukapheresis was performed. An average of 42% leucocyte depletion was obtained in both groups. However, despite the significant leucocyte depletion, 7 of the 11 patients who underwent therapeutic leukapheresis have died due to leukostasis. We suggest that prophylactic leukapheresis performed early during the diagnosis may be effective in acute leukaemia patients with hyperleukocytosis.

Key Words: Leukapheresis, Hyperleukocytosis, Leukapheresis

Hiperlökositoz, özellikle akut lösemi hastalarında aşırı blast artışı (WBC> 100.000/microL) ile karakterize klinik tablodur. Akut lösemi hastalarının % 5-8.5'inde tanı sırasında hiperlökositoz görülmektedir.^{1,2} Hiperlökositoz akut lösemilerin tümünde görülebilir de daha sık olarak çocukluk dönemi akut lenfoblastik (ALL), erişkin miyelomonositik (FAB-M4) ve monoblastik (FAB-M5) lösemilerinde görülmektedir.^{2,3} Bu hastalarda artmış lökosit sayısı, baş dönmesi, baş ağrısı, stupor, deliryum, görme bulanıklığı ve papil ödem gibi nörolojik ve/veya, taşipne, dispne ve akciğer hipoksisi gibi solunum yetmezliğine neden olabilir. Lökostaz, progressif ve fatal seyirli bir klinik tablodur ve akut lösemi hastalarında, erken dönem mortalitesinin %20-40 nedenini oluşturur.⁴ Lökostaza bağlı en sık ölüm nedeni, intrakraniyel kanama ve solunum yetmezliğidir. Hiperlökositozla bağlı metabolik ve damar komplikasyonlarını azaltmak yada önlemek için hidrasyon, idrarın alkalileştirilmesi, allopurinol tedavisi ve lökoferez uygulanmaktadır. Lökoferez kısa sürede lökosit sayısını hızlı bir şekilde düşürebilir ve lökostaza bağlı klinik bulguları kontrol altına alabilir. Kesin kural olmamakla birlikte genel eğilim, özellikle AML hastalarında lökosit sayısı >100.000/microL ve/veya lökostaz semptomlarının varlığında terapötik lökoferez yapılması şeklindedir.⁵⁻⁷ Hem erişkin hemde çocukluk dönemi ALL hastalarında lökostaz ve erken ölüm sıklığı AML'ye göre daha azdır. ALL hastalarındaki oranın düşüklüğü, blastların büyüklükleri arasındaki farkla ilişkidir. Terapötik lökoferez akut lösemilerdeki endikasyonları dışında, KML, KLL, Hair cell lösemi ve Sezary sendromu gibi hastalıklarda klasik tedavi yaklaşımlarının etkisizliğinde, alternatif bir seçenek olarak zaman zaman uygulanmaktadır.

Kliniğimizde, yüksek blast sayısı ile gelen lösemi hastalarına uygulanan lökoferez işlemlerinin sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi.

OLGULAR VE YÖNTEM

Çalışmaya 1999-2003 yılları arasında kliniğimizde lökoferez yapılan 10'u (%43) kadın, 12'si (%57) erkek toplam 22 hasta değerlendirmeye alındı. Hastaların yaş ortalamaları 44 (17-70) yıl olarak bulundu. Lökoferez yapılan hastaların 19'u AML (%78), 2'si ALL (%8), 1'i KLL (%4) idi (Tablo 1). AML hastalarının morfolojik alt tipleri FAB sınıflamasına göre; 1 M0, 2 M1, 3 M2, 5 M4, 8 AML-M5 olarak tespit edildi. ALL vakalarının 2'side ALL-L2 idi. Lökoferez uygulaması, 11 hastaya (8 AML, 2 ALL, 1 KLL) ortaya çıkan lökostaz tablosu nedeni ile, 11 hastaya da profilaktik (11 AML) nedeni ile uygulandı. Lökoferez işlemi, 7 hastada genel durum bozukluğu nedeni ile yatak başında, diğer hastalarda ise kan merkezinde uygulandı. Lökoferez işlemlerinin tümü CS 3000 cell separator (Baxter) cihazları ile yapıldı. Hastaların total kan volümleri hesaplandı ve her lökoferez işleminde hastalardan ortalama 2 kan volümü işlendi. Hasta başına işlenen kan volümü ortalama 10.4 litre (8-11.7 litre) olarak bulundu. Hastaların tümüne allopurinol (1-2x300 mg/gün) ve hidrasyon tedavisi uygulandı. Ayrıca AML hastalarına lökoferez ile birlikte hidroksiüre (30mg/kg/gün) tedavisi de başlandı. AML hastalarına lökosit <50.000/microL olunca indüksiyon kemoterapisine başlandı. ALL ve KLL hastalarına kemoterapi uygulanmadan hastalar kayıp edildi.

Tablo 1. Hastaların genel klinik ve laboratuvar özellikler.

Toplam hasta	22
Erkek	10
Kadın	12
Yaş	
Ortalama	44 yıl
Range	17-70 yıl
Bazal lökosit sayısı	
Ortalama	198x 10 ⁹ /l
Range	89-485 x 10 ⁹ /l
Tanı (n= 22)	
AML	19
ALL	2
KLL	1
Lökoferez endikasyonu	
Lökostaz	11
Profilaktik	11

SONUÇLAR

Çalışmaya alınan 22 hiperlokostozlu hastaya, toplam 35 kez lökoferez işlemi uygulandı. Hasta başına

uygulanan terapötik lökoferez işlemi ortalama 1.5 (1-4 lökoferez işlemi) olarak bulundu. Lökoferez öncesi lökosit sayısı ortalama 198x 10⁹/l (89-485 x 10⁹/l) iken, işlem sonrasında ortalama 112x10⁹/l (54-320 x 10⁹/l) olarak bulundu. Tek lökoferez işlemi sonrası lökosit sayısında ortalama % 42'lik (% 21-83) bir azalma sağlandı. Lökoferez işlemine bağlı hiçbir hastada komplikasyon görülmedi. Lökostaz tablosu gelişen 4 AML, 2 ALL ve 1KLL hastası etkili lökosit azaltılmasına rağmen erken dönemde kaybedildi. Ölüm nedeni 4 hastada da intrakraniyal kanama 3'ünde ise lökostaza bağlı solunum yetmezliği olarak belirlendi.

TARTIŞMA

Çalışmalar, yeni tanı AML hastalarında hiperlökositoz (WBC>100x10⁹/l) görülme sıklığının % 5-8.5 olduğu bildirilmektedir. Bu dönemde yeni tanı almış 106 AML hastamızda hiperlökositoz oranını %11 (12 hasta) olarak bulundu. Oranlarımızın daha yüksek olması, hasta sayımızın azlığı ve/veya hastaların geç başvurmaları ile ilişkili olabilir. Hiperlökositoz, artmış erken ölüm oranı ve kemoterapiye cevabın düşük olması nedeni ile, AML hastalarında kötü prognostik kriter olarak kabul edilmektedir.^{2,5} Bu hastalarda artmış blast sayısına bağlı oluşan agregat ve trombüsler, özellikle pulmoner ve serebral kan akımını etkileyerek bu organlarda fonksiyon bozukluğuna neden olmaktadır. Bunun sonucunda solunum yetmezliği ve/veya intrakraniyal kanamaların ön planda olduğu ölümcül seyirli lökostaz tablosu ortaya çıkabilmektedir. Ayrıca hiperlökositoz, ciddi metabolik bozukluklarla ve tedavi sırasında tümör lizis sendromuna da (TLS) neden olabilmektedir. Bu nedenle hiperlökositozun lökoferez ve/veya sitotoksik tedavi (genellikle hydroxyurea) ile hızlı şekilde düzeltilmesi gerekmektedir. Bu tedavi seçeneklerinin uzun ve yakın dönem takiplerinde birbirlerine belirgin üstünlükleri gösterilemedi.^{8,9} Bununla birlikte non-toksik ve hydroxyurea'ya göre daha hızlı hücre azalması sağlaması nedeniyle bazı yazarlar tarafından lökoferez önerilmektedir.⁹ Ancak biz çalışmamızda bu tedavilerin etkinliklerini karşılaştırmadık. Sadece profilaktik yada terapötik olarak uyguladığımız lökoferez işlemlerinin etkinliğini değerlendirdik. Çalışmaya aldığımız 19 AML hastasının 8'ine mevcut klinik lökostaz tablosu nedeni ile, 11'ine ise lökositaz ve tedavi sırasında TLS riskini azaltmak için profilaktik lökoferez yapıldı. Lökostaz tablosu nedeniyle terapötik lökoferez 8 hastadan 4'ü etkili lökofereze rağmen lökostaza bağlı solunum yetmezliği ve/veya intrakraniyal kanama nedeniyle erken dönemde öldü. Lökostaz tablosu geliştikten

sonra etkili hücre azaltılmasına rağmen mortalite oranlarının yüksek olması, hiperlökositozlu hastalarda profilaktik lökoferezin önemini artırmaktadır. Bununla birlikte AML hastalarında prolaktik lökofereze başlamak için kritik lökosit değerinin ne olduğu bilinmemektedir. Ancak çalışmalar, $100 \times 10^9/l$ 'nin üzerindeki lökosit değerlerinde, lökostaz riski ve buna bağlı erken dönem mortalite oranlarının arttığını göstermektedir.^{5-7,10} Günümüzde genel eğilim AML hastalarına $100 \times 10^9/l$ 'nin üzerindeki lökosit değerlerinde profilaktik lökoferez uygulamasıdır. Benzer şekilde bizde, lökosit sayısı $100 \times 10^9/l$ 'yi geçen 11 AML hastamıza profilaktik lökoferez uyguladık. Her ne kadar profilaktik lökoferez için kritik blast sayısını $100 \times 10^9/l$ kabul edilse de, 2 hastamızda olduğu gibi bu değerlerin altında da lökostaz tablosunun ortaya çıktığı bildirilmektedir. Özellikle monoblastların, vasküler yataktan kolaylıkla SSS ve akciğer parankimine infiltrasyon yapma yeteneklerinin olması, AML-M5'de ve M4'de lökostaz tablosunun daha düşük blast varlığında ortaya çıkmasını sağlamaktadır.^{2,11} Bu nedenle AML-M5 ve M4'de profilaktik lökoferez için lökosit sayısının, $100 \times 10^9/l$ 'den daha düşük tutulması gerektiği kanısındayız. Bununla ilişkili olarak bazı çalışmalar $50 \times 10^9/l$ 'nin altında bile lökostaz tablosunun görüldüğünü bildirmektedirler¹². Lökostaz tablosu AML-M5 ve M4'de diğer AML subgruplarına göre daha sık görülmektedir. Bu sıklığı AML-M5 ve M4'de hem hiperlökositoz daha sık görülmesi (%35) hem de monoblastların parankime artmış invazyon yetenekleriyle açıklamak mümkündür.^{2,11} Benzer şekilde bizimde, hiperlökositoz ve/veya lökostaz tablosu tespit ettiğimiz 19 AML hastamızdan 13'ünü (%71) M5 ve M4 subgruplarından oluşmaktaydı. Hiperlökositozlu 19 AML hastamızdan dördü (%24) lökostaz tablosu nedeni ile erken dönemde kaybedildi. Hiperlökositozlu AML hastalarında erken ölüm oranı bir çalışmada % 4 bulunsa da, diğer çalışmalarda bu oran % 20-40 arasında olup sonuçlarımızla uyumlu görülmektedir.^{4,5}

Erişkin ve çocuk ALL hastalarında, AML hastalarına göre lökostaz gelişme oranı daha düşüktür. Bu durum lösemik hücrelerin büyüklükleri arasındaki farktan kaynaklanmaktadır. Bununla ilişkili olarak bazı çalışmalarda, ALL hastalarında profilaktik lökoferez için bazal lökosit değeri $200 \times 10^9/l$ olarak önerilmektedir.^{7,13} Biz lökoferez yaptığımız ALL hastalarımızın 2'sinde de lökostaz tablosu gelişmişti. Her iki hasta etkili lökofereze rağmen (lökosit sayısında % 43 ve % 70 azalma) lökostaz nedeni ile kaybedildi.

KML ve KLL hastalarında lökostaz tablosu, AML ve ALL hastalarına göre daha az sıklıkta görülmektedir. Çalışmalar, KML'de lökosit sayısı $300 \times 10^9/l$ 'yi, KLL'de ise $400 \times 10^9/l$ 'yi geçtiği durumlarda lökostaz tablosu görülme oranının arttığını bildirmektedir.^{14,15} Buna karşın kliniğimizde KML ve bir hasta dışında hiçbir KLL hastasına profilaktik lökoferez uygulanmadı. Sadece 1 KLL hastasına lökostaz tablosu nedeni ile terapötik lökoferez yapıldı. Bu hastanın $485 \times 10^9/l$ olan lökosit sayısı, $185 \times 10^9/l$ 'ye kadar düşürülmesine rağmen (4 lökoferez işlemi ile) hasta lökostaza bağlı solunum yetmezliğinden kaybedildi.

Lökoferez işleminin etkinliğini belirleyen en önemli parametreler işlenen kan miktarı ve işlem öncesi lökosit sayısıdır. Çalışmalar, etkin bir sitoreduksiyon için ortalama 2 kan volümünün işlenmesi gerektiğini (8-12 litre) ortaya koymaktadır. Hastalarımızda lökoferez 2 kan volümü olarak planlandı ve ortalama seans başına 10.4 litre (8-11.7 litre) kan volümü işlendi. Olgularımızdan tek lökoferez işlemi ile ortalama % 42'lik (% 21-70) bir lökosit azalması elde edildi. Bildirilen çalışmaların çoğunda sonuçlarımızla uyumlu olarak, tek lökoferez işlemiyle %20 ile %60 arasında bir azalma sağlandığını bildirilmektedir. Ancak bazı yayınlarda bu oranlar %86'lara kadar çıkabilmektedir.^{9,12,16} Hastalarımıza uyguladığımız aferez sayısı ile erken mortalite oranları arasında istatistiksel bir ilişki saptayamadık. Literatürde de bu konuya ait herhangi bir bilgiye rastlayamadık. Bununla birlikte, Thiebaut ve arkadaşlarının terapötik lökoferez uyguladıkları 53 AML hastasının 25'inde tek seansında, 4'ünde ise 2 lökoferez seansında remisyona sağlamaları, seans sayısının remisyona oranları üzerinde etkili olmadığını düşündürmektedir.⁵

Sonuç olarak; Lökostazlı ve/veya hiperlökositozlu hastalarda lökosit azaltılmasında lökoferez işlemi hızlı ve etkili bulundu. Ancak lökostaz tablosu geliştikten sonra etkili hücre azaltılması yapılsa da, erken mortalite oranları yüksek seyretmektedir. Bazı çalışmalar da lökoferez işleminin etkinliği sorgulansa da,^{8,17} biz lökostaz riski taşıyan hiperlökositozlu hastalarda, erken lökoferez işlemi yapılmasının faydalı olduğu kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Lichtman MA, Heal J, Rowe JM. Hyperleukocytic leukemia: rheological and clinical catyres and management. *Bailliere's Clin Hematol* 1987; 1:725.
2. Wang X, Lin G, Wang J. [244 patients with hyperleukocytic acute leukemia. Shanghai Leukemia Cooperation Group] *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 1997 Aug;36(8):532-5.
3. Würthner JU, Kohler G, Behringer D, Lindemann A, Mertelsmann R, Lubbert M. Leukostasis followed by hemorrhage complicating the initiation of chemotherapy in patients with acute myeloid leukemia and hyperleukocytosis: a clinicopathologic report of four cases. *Cancer*. 1999 Jan 15;85(2):368-74.

Kuku ve ark

4. Porcu P, Farag S, Marcucci G, Cataland SR, Kennedy MS, Bissell M. Leukocytoreduction for acute leukemia. *Ther Apher*. 2002 Oct;6(5):399-400.
5. Thiebaut A, Thomas X, Belhabri A, Anglaret B, Archimbaud E. Impact of pre-induction therapy leukapheresis on treatment outcome in adult acute myelogenous leukemia presenting with hyperleukocytosis. *Ann Hematol*. 2000 Sep;79(9):501-6.
6. Basade M, Dhar AK, Kulkarni SS, Sastry PS, Yadav RP, Parikh BS, Pai SK, Nair CN, Kurkure PA, Advani SH. Rapid cytoreduction in childhood leukemic hyperleukocytosis by conservative therapy. *Med Pediatr Oncol*. 1995 Sep;25(3):204-7.
7. Eguiguren JM, Schell MJ, Crist WM, Kunkel K, Rivera GK. Complications and outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia with hyperleukocytosis. *Blood*. 1992 Feb 15;79(4):871-5.
8. Porcu P, Danielson CF, Orazi A et al. Therapeutic leukapheresis in hyperleukocytic leukemias: lack of correlation between degree of cytoreduction and early mortality rate. *Br J Haematol* 1997;98:433.
9. Thiebaut A, Thomas X, Belhabri A, Anglaret B, Archimbaud E. Impact of pre-induction therapy leukapheresis on treatment outcome in adult acute myelogenous leukemia presenting with hyperleukocytosis. *Ann Hematol*. 2000 Sep;79(9):501-6.
10. Zarkovic M, Kwaan HC. Correction of hyperviscosity by apheresis. *Semin Thromb Hemost*. 2003 Oct;29(5):535-42.
11. Lester TJ, Johnson JW, Cuttner J. Pulmonary leukostasis as the single worst prognostic factor in patients with acute myelocytic leukemia and hyperleukocytosis. *Am J Med* 1985 Jul;79(1):43-8.
12. Lane T. Continuous-flow leukapheresis for rapid cytoreduction in leukemia. *Transfusion*. 1980 Jul-Aug;20(4):455-7.
13. Maurer JM, Schell MJ, Gaynon PS et al. The effect of initial management of hyperleukocytosis on early complications and outcome of children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 1988;6(9):1425-32.
14. Rowe JM, Lichtman MA. Hyperleukocytosis and leukostasis. Common features of childhood chronic myelogenous leukemia. *Blood* 1984;63(5):1230-4.
15. Keating MJ. Chronic lymphocytic leukemia. In *Leukemia* (Eds: Henderson ES, Lister TA, Greaves MF), 6th ed. W.B. Saunders Co, Philadelphia 1996:554-86.
16. Lichtman MA, Rowe JM. Hyperleukocytic leukemias. Rheological, clinical, and therapeutic considerations. *Blood* 1982; 60(2):279-83.
17. Wirthner JU, Kohler G, Behringer D, Lindemann A, Mertelmann R, Lubbert M. Leukostasis followed by hemorrhage complicating the initiation of chemotherapy in patients with acute myeloid leukemia and hyperleukocytosis: a clinicopathologic report of four cases. *Cancer*. 1999 Jan 15;85(2):368-74.

Yazışma Adresi:

Yrd.Doç.Dr.İrfan KUKU

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları AD, Hematoloji BD

Tel :422 341 06 60-4302

Fax :422 341 07 28

E-Posta :ikuku@ inonu.edu.tr