



**T.C.**

**İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA  
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**HİPERLÖKOSİTOZU OLAN AKUT MİYELOİD LÖSEMİ  
HASTALARINDA LÖKOSİTAFEREZİN ERKEN DÖNEM  
MORTALİTE ÜZERİNE ETKİSİ**

**İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Rabia Hacer Hocaoğlu**

**TEZ DANIŞMANI**

**Doç. Dr. Ahmet Emre EŞKAZAN**

**İSTANBUL-2019**

## TEŞEKKÜR

Tezimin her aŐamasında bana yardımcı olan, tüm problemlerin aŐılmasında sabır gösteren ve bu zorlu süreci benim için kolaylaŐtıran değerli tez danışmanım Doç. Dr. Ahmet Emre EŞkazan'a, anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Fuat Hulusi Demirelli'ye, tüm Hematoloji Bilim Dalı öğretim üyelerine, aferez ünitesi sorumlu laborantı Figen Aydođan'a, dört yıllık asistanlık sürecinin rüzgar gibi geçmesini sağlayan sevgili eşkıdemlerime, çok sevdiğim ve koşulsuz destekçilerim olan aileme çok teşekkür ederim.

Dr. Rabia Hacer Hocoaođlu

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
1. GENEL BİLGİLER	1
1.1. Akut Miyeloid Lösemi ve Erken Dönem Mortalite Risk Faktörleri	1
1.2. Hiperlökositoz ve Komplikasyonları	2
1.3. Lökoredüktif Tedaviler	4
2. AMAÇ	8
3. METOD	9
3.1. Hastalar	9
3.2. Demografik ve Klinik Veriler	9
3.3. Lökostaz Semptomları, TLS ve YDP Tanımı	10
3.4. Lökositaferez	10
4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	12
5. BULGULAR	13
6. TARTIŞMA	29
7. KAYNAKLAR	37

## KISALTMALAR

AML: Akut miyeloid lösemi

APL: Akut promiyelositik lösemi

aPTZ: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı

EDM: Erken dönem mortalite

FAB: French-American-British

FLT3-İTD: FMS-like tyrosine kinase 3/Internal Tandem Duplikasyonu

HLLS: Lökostaz lehine semptomu olup lökositaferez yapılmayan

IL1- $\beta$ : İnterlökin1-beta

KMML: Kronik miyelomonositik lösemi

LDH: Laktat dehidrojenaz

MDS: Miyelodisplastik sendrom

MPN: Miyeloproliferatif neoplazi

PZ: Protrombin zamanı

SSS: Santral Sinir Sistemi

TİM: Tedavi ile ilişkili mortalite

TLS: Tümör lizis sendromu

TNF- $\alpha$ : Tümör nekrozis faktör-alfa

YDP: Yaygın damar içi pıhtılaşma

## ÖZET

**Giriş:** AML hastalarının hiperlökositoz veya lökostaz ile başvurması EDM riskini arttırmaktadır. Komplikasyonları engellemek ve EDM'yi azaltmak amacı ile hızlı bir şekilde lökosit sayısının düşürülmesi için kullanılan yöntemlerden biri lökositaferezdir.

**Amaç:** Bu çalışmada AML tanılı hastalar arasında lökosit değeri  $\geq 100 \times 10^9/L$  saptanan ve/veya lökostaz lehine semptomu olup, lökositaferez uygulanmamış hastalar (HLLS) ve lökositaferez uygulanmış olanlarda EDM açısından lökositaferez işleminin etkinliğini değerlendirmeyi amaçladık.

**Metod:** 2003-2019 yılları arasında HLLS grubu ve lökositaferez grubundaki hastalarda ilk 30 günlük EDM ve EDM üzerine etkisi olan faktörler açısından karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Toplam 347 AML hastası içerisinde hiperlökositoz ve/veya lökostaz lehine semptomları olan 97 hastadan 51'i lökositaferez grubunda, 46'sı ise HLLS grubundaydı. Lökositaferez grubunda ilk 30 günlük EDM, semptomatik hasta oranı ve Novotny skoru HLLS grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı ( $p < 0,05$ ). Her iki grup arasında EDM üzerine etkili olabilecek faktörler değerlendirildiğinde, iki grup arasında TLS, YDP, uç organ hasarı gelişimi arasında anlamlı fark görülmedi ( $p = NS$ ). Lökositaferezden fayda gören hastalarda EDM daha düşüktü. EDM üzerine etkili olabilecek faktörler çoklu değişken regresyon analizi ile değerlendirildiğinde kemoterapi ve ECOG performans skoru dışında anlamlı faktör saptanmadı ( $p < 0,01$ ).

**Tartışma:** Çalışmamızda, hiperlökositoz veya staz bulguları ile başvuran AML hastalarından lökositaferez grubunda EDM anlamlı olarak yüksek saptanmasına karşın, bu grupta klinik tablonun da daha ağır olduğunu saptadık. Lökositaferez grubunda EDM daha yüksek olmasına karşın lökositaferezden fayda gören hastalarda EDM'nin daha düşük olması nedeniyle, her ne kadar güncel ASFA kılavuzunda öneri düzeyi düşürülmesine karşın uygun hastalarda kullanımına devam edilmesi gerektiğini düşündürmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Akut miyeloid lösemi, Hiperlökositoz, Lökostaz, Lökositaferez, Erken dönem mortalite

## ABSTRACT

**Introduction:** Early mortality rate (EMR) is increased in acute myeloid leukemia (AML) patients who presents with hyperleukocytosis or leukostasis. Leukocytapheresis is a treatment modality that can reduce the leukocyte counts rapidly, in order to prevent complications and reduce early mortality rate.

**Aim:** In this study, we aimed to evaluate the impact of leukocytapheresis on EMR, and to compare AML patients that present with leukocyte counts over  $100 \times 10^9/L$  and/or symptoms of leukostasis who received leukocytapheresis (leukocytapheresis group) with cases who didn't receive leukocytapheresis (HLLS group).

**Methods:** AML patients diagnosed between 2003 and 2019 were evaluated retrospectively. Leukocytapheresis and HLLS groups were compared with each other in terms of 30 days early mortality and regarding the factors that might have an impact on early mortality.

**Results:** A total of 347 AML patients were included. Among these patients, 97 cases were found to be presented with hyperleukocytosis and/or leukostasis. Of these 97 patients, 51 received leukocytapheresis and 46 didn't receive leukocytapheresis (HLLS group). When compared with HLLS group, EMR, percentage of symptomatic patients, Novotny scores were significantly higher in the leukocytapheresis group ( $p < 0,05$ ). EMR was lower in patients who benefited from leukocytapheresis. The percentages of patients who had tumour lysis syndrome, disseminated intravascular coagulation and organ failure were comparable between groups ( $p = NS$ ). Receiving chemotherapy and ECOG performance status were the only significant factors detected by multivariate logistic regression analysis ( $p < 0,01$ ).

**Conclusion:** In our study, EMRs were higher in the leukocytapheresis group rather than HLLS group. However, clinical presentation of the patients was more severe in leukocytapheresis group. Despite the fact that EMRs were higher in leukocytapheresis group, this rate was lower in patients who benefited from leukocytapheresis. Although the recommendation for leukocytapheresis is weak for symptomatic hyperleukocytosis in the latest ASFA guidelines (2019), we believe that leukocytapheresis is still an effective treatment modality that should be used in selected cases.

**Key Words:** Acute myeloid leukemia, Hyperleukocytosis, Leukostasis, Leukocytapheresis, Early mortality

# 1. GENEL BİLGİLER

## 1.1. Akut Miyeloid Lösemi ve Erken Dönem Mortalite Risk Faktörleri

Akut miyeloid lösemi (AML), miyeloid blastların klonal ekspansiyonu ile karakterize hematolojik bir malignitedir. İnsidansı yılda 3.6/100000 olmakla birlikte erişkinde en sık görülen akut lösemidir.<sup>1</sup> Erişkinde lösemi ile ilişkili ölümlerin de en sık sebebidir. AML'de ortalama tanı yaşı 67 olup, hastalığın yaşla insidansı artmaktadır.<sup>2</sup> İmmünofenotipleme ile blastların morfolojik özelliklerine göre alt tipler belirlenmektedir. Miyeloid malignitelerin sınıflandırmasında günümüzde Dünya Sağlık Örgütü (*WHO*) sınıflaması<sup>3</sup> kullanılmakla birlikte, günlük pratikteki yerini halen koruyan FAB (*French-American-British*) sınıflamasına göre M0'dan M7'ye kadar 8 adet alt tip arasında hücre büyüklüğü en fazla olan iki alt tip M4 ve M5'tir.<sup>4</sup>

AML'nin hiperlökositoz ile prezente olması erken dönemde morbidite ve mortaliteyi arttıran önemli bir faktördür.<sup>5</sup> AML hastalarında hiperlökositoz insidansı %12-29 arasında görülmektedir. ASFA (*American Society for Apheresis*) kılavuzunda periferik kanda lökosit değerinin  $100 \times 10^9/L$  olması hiperlökositoz olarak tanımlanmıştır.<sup>6</sup> Ayrıca klinik ve patofizyolojik değerlendirme yapılan 2 çalışmada  $50 \times 10^9/L$  üzeri lökosit değerlerinde staz riskinin belirgin olarak arttığı gösterilmiştir.<sup>7,8</sup> Çeşitli çalışmalarda da  $50 \times 10^9/L$  üzeri lökosit değerleri hiperlökositoz olarak kabul edilmiştir.<sup>9-11</sup> Hiperlökositoz monositik diferansiyasyon gösteren AML alt tiplerinde (M4, M5), genç yaşta, 11q23 rearanjmanı, inv(16), Philadelphia kromozomu, FLT3-İTD (FMS-benzeri tirozin kinaz 3/İnternal tandem duplikasyonu) sitogenetik anomalileri bulunan hastalarda daha sık görülmektedir.<sup>6,8,12</sup>

Erken dönemde mortalite (EDM)'yi arttıran diğer faktörler ise ileri yaş ve hastanın performansının kötü olmasıdır.<sup>13,14,15</sup> İleri yaş artmış ilaç direnci ile ilişkili olmakla birlikte, ileri yaş hastalarda kötü sitogenetik faktör görülme riskinin de arttığı bilinmektedir.<sup>13</sup> Bunlarla birlikte yaşlılarda hiperlökositoz riski daha azdır ve kemik iliğindeki blast oranı daha düşüktür.<sup>13</sup> Hastanın 75 yaş üzerinde olmasına ek olarak performans skorunun ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) performans skoru 2 ve üzerinde olması, eşlik eden hastalıkları olması, kompleks karyotip saptanması durumunda verilecek yoğun indüksiyon kemoterapisi de erken dönem sağkalımı olumsuz yönde etkiler.<sup>1,2,13,16</sup> Fakat tek başına ileri yaş faktörü hastanın yoğun kemoterapi almasını genellikle engellememektedir.<sup>2</sup>

## 1.2. Hiperlökositoz ve Komplikasyonları

Hiperlökositoz; lökostaz, tümör lizis sendromu (TLS) ve yaygın damar içi pıhtılaşma (YDP)'ya neden olarak mortaliteyi arttırmaktadır. Ayrıca hiperlökositozun kendisi de kanama ve enfeksiyona yol açarak mortaliteyi arttırabilir.<sup>6,17,18</sup> Bu sebeple onkolojik bir acildir. Hiperlökositozla başvuran tüm hastalarda staz görülmediği gibi,  $100 \times 10^9/L$  altındaki değerlerde de staz bulguları görülebilmektedir. Staz bulguları gelişmesi durumunda mortalite belirgin olarak artacağı için hiperlökositoz ile başvuran hastalarda hızlı bir şekilde lökoredüksiyon yapılması gerekmektedir. Hiperlökositozun EDM üzerine olan etkisinin hücre döngüsünün (*turnover*) fazla olmasına mı bağlı olduğu yoksa kötü prognostik özellik olan bir moleküler değişimin (örn. FLT3-İTD) ekspresyonu olarak mı geliştiği tam olarak bilinmemektedir.<sup>18</sup>

Mckee ve Collins, lökostazı blastların fibrinle veya fibrinsiz vasküler lümeni kaplayacak şekilde intravasküler birikiminin morfolojik olarak gösterilmesi şeklinde tanımlamışlardır.<sup>10</sup> Lökostaz patofizyolojisinin araştırıldığı 1974'de yaptıkları 201 lösemi hastasının otopsi serilerinin incelendiği çalışmada; blastların vasküler yapıda homojen agregatlar ve fibrin içeren trombüsler yaptığı, AML FAB alt tipi olarak çoğunun monositik diferansiasyon gösterdiği, özellikle akciğer, beyin, kardiyak küçük arterleri etkilediği, bu hastaların çoğunda ölüm sebebinin staz ilişkili pulmoner hemoraji ve/veya intrakranial hemoraji olduğu görülmüştür.  $50 \times 10^9/L$  altındaki değerlerde trombüs görülmemiş, fakat az miktarda agregatlar görülmüştür. Agregat oluşumunda ana faktörün yüksek blast sayısının kan akımını yavaşlatması sonrasında oluşan staz sonucu olduğu düşünülmüştür.<sup>10</sup>

Lökostaz patofizyolojisine genel olarak bakıldığında stazın yanında enflamasyonun de etkisi olabileceği düşünülmektedir. Staza bakıldığında; miyeloid blastların mikrovasküler yapıda morfolojik özellikleri dolayısıyla akışı yavaşlatarak staza yol açıp hipoksi sonucu doku hasarı oluşturmasıdır. Enflamasyona bakıldığında; miyeloid hücrelerin lenfoid hücrelere göre sitokin salınımı ve enflamasyon üzerine etkinliği göz önüne alındığında blastlardan salınan sitokinlerin endotel yüzeyinde adezyon molekülleri ekspresyonunu arttırarak enflamasyon zemininde doku hasarına yol açmasıdır. Mieloid blastlar normal lökositler, lenfositler ve lenfoblastlarla karşılaştırıldığında büyük, esnekliği azalmış, yapışkan, sitokin salınımı üzerinden enflamasyonu uyarıcı etkileri daha fazla olan hücrelerdir.<sup>6,7</sup> Bu sebeple akut lenfoblastik lösemi ve kronik lenfositik lösemiye oranla AML'de staz daha sık görülmektedir. Mikrovasküler yapıda staza yol açarak doku hipoksisine yol açarlar.<sup>6,7,17-21</sup> Blast



hücrelerinden salınan TNF- $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  endotel hücre yüzeyindeki adezyon moleküllerinin (ICAM1, VCAM1, E-selektin, L-selektin, CD11/18) düzeyinin artmasını sağlayarak blast hücrelerinin yüzeyindeki adezyon molekülü reseptörleri ile agregasyonu üzerinden blastların ekstrasvazasyonu sonucu salınan matriks metalloproteinazların doku hasarına neden olduğu düşünülmektedir.<sup>6,19</sup> Özellikle staz ile ilişkili olduğu düşünülen adezyon moleküllerine karşı hedefe yönelik tedavilerin geliştirilmesinin stazın önlenmesi ve tedavisinde lökositaferezden daha etkin olabileceğini öngören çalışmalar mevcuttur.<sup>19,22,23</sup> Ayrıca TNF- $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  blast hücre proliferasyonunu arttırıp, apoptozunu engelleyerek hiperlökositoz ve ilişkili staz riskini arttırır.<sup>19</sup> Bununla birlikte bir çalışmada monositik diferansiasyonu olan AML'lerde diğer alt tiplerle karşılaştırıldığında CD11b adezyon reseptörü ekspresyonu belirgin olarak yüksek görülmüştür. Staz eğiliminin yüksek olduğu bu alt tiplerde prognoz açısından önemli olabileceği düşünülmüştür.<sup>19</sup>

Klinik olarak değerlendirildiğinde stazdan etkilenecek doku hasarının ön planda en sık görüldüğü ve mortaliteyi en çok arttıranlar solunum sistemi ve santral sinir sistemi (SSS) tutulumudur. En sık tutulum alanları olan SSS ile ilişkili semptomlar ve bulgular; baş dönmesi, baş ağrısı, görme bulanıklığı, tinnitus, ataksi, konfüzyon, deliryum, somnolans, stupor, koma, fokal defisit, retinal hemoraji, papilödem, retinal ven dilatasyonu ve intrakranial hemoraji olarak ve solunum sistemi ile ilişkili semptom ve bulgular; hipoksemi, takipne, dispne, diffüz alveolar hemoraji, pulmoner infiltrat, akciğerde ral ve solunum yetmezliği olarak tanımlanmıştır. Ayrıca ateş, halsizlik, kardiyovasküler sistem tutulumu ile ilişkili bulgular; konjestif kalp yetmezliği, akut miyokard enfarktüsü ve daha nadiren görülen periferik vasküler oklüzyon, akral livedosis, retinal ven trombozu ve priapizm de lökostaz semptomu olarak değerlendirilmiştir.<sup>6,7,22</sup> Fakat semptomların nonspesifik olması, başka nedenlere de bağlı olabilecek olması nedeni ile radyolojik veya klinik olarak ayırımını yapmak zordur.<sup>17</sup> Bu sebeple hiperlökositoz ilişkili staz riski yüksek olan hastalarda öncelikli amaç kemoterapiyi de geciktirmeksizin lökosit sayısını lökositaferez ve/veya hidroksiüre ile azaltmak olmalıdır.

TLS spontan veya tedavi ile ilişkili olarak lösemik blastların yıkımı sonucu oluşabilir. TLS tanısı klinik tablonun sessiz olması durumunda laboratuvar parametreleri ile, klinik tablo aşikar olduğu durumda klinik veriler üzerinden konulabilir.<sup>24-26</sup> Lökostaz gelişen hastaların %10'unda görülür.<sup>22</sup> AML'de TLS gelişiminde iki önemli risk faktörü hiperlökositoz veya

lökosit sayısı 25-100 x 10<sup>9</sup>/L aralığında iken laktat dehidrojenaz (LDH)'ın 2 kat ve üzeri artmış olmasıdır.<sup>26</sup>

YDP staz ve yüksek hücre döngüsü sonucu lösemik blastlardan salınan doku faktörünün koagülasyon sistemini intravasküler olarak aktiflemesi sonucunda oluşan pıhtıların koagülasyon proteinleri ve trombositleri tüketmesi sonucu normal koagülasyon kaskadını bozan ve şiddetli kanama eğilimine yol açan koagülopati durumudur.<sup>18</sup> Hiperlökositoz ile başvuran AML'lerde %30-40 arasında görülmektedir.<sup>22</sup> TLS, Cairo-Bishop kriterlerine göre, YDP ise uluslararası tromboz ve hemostaz derneğinin (*International Society of Thrombosis and Haemostasis-ISTH*) kriterlerine göre objektif olarak tanısı konulabilir.<sup>25,27</sup> Hem lökositoz komplikasyonlarını engellemek amaçlı hem de hemen kemoterapi başlanamayacak hastalarda kimyasal olarak hidroksiüre, düşük doz sitozin arabinozid, mekanik olarak hızlı lökoredüksiyon amaçlı lökositaferez kullanılabilir.<sup>6</sup> Hızlı lökoredüksiyon ile intravasküler alandaki blastların azalması ile ekstrasvasküler alana geçen blastlar intravasküler alana geri dönerler.<sup>22</sup> Hiperlökositoz ile başvuran hastaların hepsinde staz görülmemesinin bir sebebinin de hiperlökositozu dengelemek için fraksiyone eritrosit hacminin (hematokrit) azaltılması olarak görülmüştür.<sup>7,28</sup> Eritrosit replasmanı viskoziteyi logaritmik olarak artırır.<sup>7</sup> Buna bağlı olarak blastların esnekliğinin azalmış olması nedeniyle staz riski daha da artmaktadır ve bu yüzden de özellikle asemptomatik hastalarda eritrosit süspansiyonu replasmanından sıklıkla kaçınılmalıdır.<sup>28</sup>

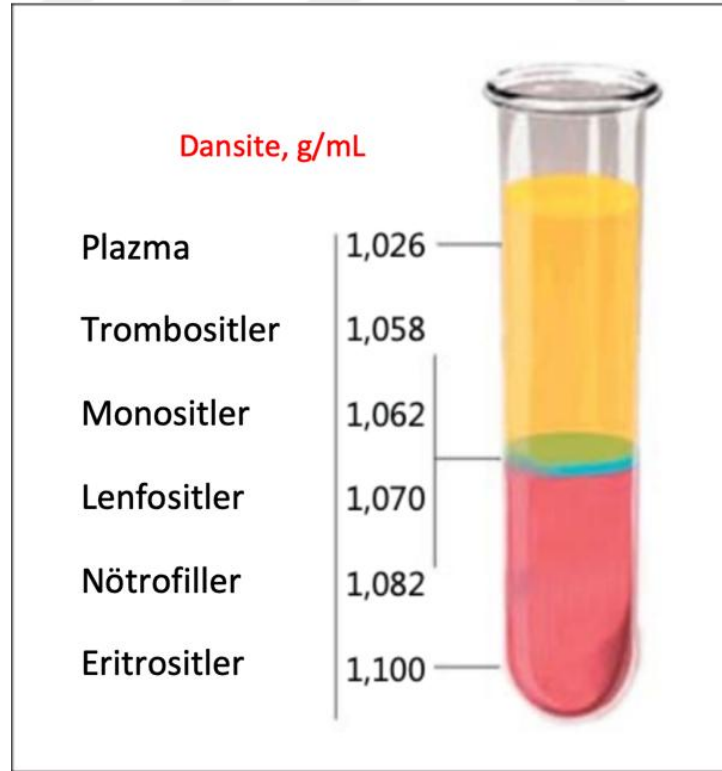
### 1.3. Lökoredüktif Tedaviler

Hiperlökositoz ile başvuran AML hastalarında kemoterapi başlanana kadarki dönemde hiperlökositoz ilişkili komplikasyonları engellemek amacı ile lökoredüktif tedaviler kullanılmaktadır. Bu sebeple ribonükleotid redüktaz enzimini inaktive ederek DNA sentezi ve endotel hücre yüzeyinde adezyon molekül ekspresyonunu bloke ederek lökosit sayısını azaltan antiproliferatif bir ilaç olan hidroksiüre, düşük doz kemoterapi (sitozin arabinozid), lökositaferez kullanılmaktadır.

AFEREZ kelimesinin kökeni Yunanca'dan gelmektedir. APO: -den, HAİREİN: almak; APHAİREİN: uzaklaştırmak anlamına gelmektedir ve aphairein zamanla afereze dönüşmüştür. Günümüzde kullanılan aferez cihazlarının temeli 1940-1950'lere dayanmaktadır. Mühendis George Judson 1962 yılında oğluna lösemi tanısı konulması sonrasında meslektaşları ve doktorlarla işbirliği içinde IBM *blood cell project*'i başlatmıştır.<sup>29</sup> Oğlunun tedavi gördüğü hastanede lökosit uzaklaştırmanın hasta ve personel için zorlu bir

süreçte gerçekleştirildiğini görmüştür. Burada yapılan lökositaferez işlemi ile kronik miyeloid lösemi hastalarından alınan tam kandan santrifüj cihazında lökositleri ayrılarak gereklilik halinde septisemi durumunda olan AML hastalarında septisemi şiddetini azaltmak amacı ile kullanılıyordu. Bu yöntemin eksikliğine genel olarak bakıldığında, bir defada sadece 1 ünite tam kan ayrıştırılması ve bu sebeple ancak lökosit sayısı yüksek olan hastalardan lökosit konsantrisi toplanabilmesi ile sağlıklı bireylerden 1 ünite tam kan alınması ile ayrıştırılabilecek lökosit miktarının az olacak olmasından dolayı faydalanma imkanı olmamasıydı. Oysaki kapalı devre sürekli akış sağlayabilecek bir cihaz olması durumunda sadece istenen komponent ayrılarak, geri kalan kanın hastaya geri verilme imkanı olması ve tek işlemde tüm kan volümünden santrifüj yapabilmeyen mümkün olacağını düşünerek kapalı sistem bir cihazı Dr. Emil J Friedrich ile işbirliği içinde geliştirmiştir.<sup>30</sup>

Tam kan içindeki hücrelerin dansitelerinin birbirinden farklı olması esasına göre santrifüj işlemi ile kan komponentlerinin birbirinden ayrılması mümkün olmaktadır.<sup>31</sup> Aferez işlemi de cihaza gelen kandan ayrıştırılmak istenen kan komponentinin gravitesine göre santrifüj ile ayrılarak kanın geri verilmesi esasına dayanan devamlı ve kapalı devre bir yöntemdir.<sup>6</sup> Lökositlerin gravitesi 1045-1075 aralığındadır.



**Şekil 1.** Santrifüj sonrasında farklı dansitelerde olmaları nedeni ile kan komponentlerinin plazmadan ayrılması. Rubina Alves ve ark.'ndan tekrar düzenlenmiştir.<sup>32</sup>

Bir tam kan hacmi değişimi ile uzaklaştırılmak istenen komponentin %63'ü, 2 hacim değişimi ile de yaklaşık %87'si uzaklaştırılabilir.<sup>33</sup> Antikoagölan olarak sıklıkla sodyum sitrat kullanılmaktadır. Sitratin iyonize kalsiyumu düşürücü etkisi nedeni ile işlem sırasında veya sonrasında kalsiyum replasmanı yapılmaktadır. İşlem sonrası lökositte %50'lik düşüş dolaşımdaki lökositin %85'inin uzaklaştırıldığını gösterir. Bir lökositaferez işlemi lökosit sayısını %30 ile 60 arasında azaltır. Lökositaferezde işlenen hacim total vücut sıvısının yaklaşık 1.5-2 katına denk olması gerekmektedir.<sup>6</sup> Lökositaferezle birlikte belirgin bir hacim kaybı beklenmez. Kullanılan replasman sıvısı işlem bitiminde total vücut hacmini %15 artıracak veya azaltacak aralıkta olacak şekilde planlanmalıdır. Replasman sıvısı olarak kristalloid, albümin veya taze donmuş plazma kullanılmalıdır.

Lökositaferez; lökosit sayısını  $100 \times 10^9/L$  altına düşürmek, bununla lökostaz, TLS, YDP gelişimini engellemek veya şiddetini azaltmak, lökostaz gelişti ise semptomlarını geriletmek, kemoterapi ile YDP ve TLS gelişimini önlemek amaçlı son 30-40 yıllık süreçte kullanılmaktadır.<sup>18,34-36</sup> Bunun yanında lökositaferez lösemik blastları mitozun S fazına sokarak, blastları hücre döngüsüne bağımlı kemoterapötiklere (sitarabin) daha duyarlı hale getirir.<sup>11,37</sup> Ayrıca mikrovasküler yapıda endotele marjınasyon yapan blastları intravasküler alana çeker.<sup>11</sup> Bunlarla birlikte kemoterapi başlanması lökositaferez nedeni ile geciktirilmemelidir. Kemoterapi başladıktan sonra da gereklilik halinde lökositaferez yapılabilir.<sup>18</sup> Lökositaferez ile ilişkili yaşamı tehdit edici komplikasyonlar görülmemekle birlikte hipokalsemi, kan kaybı, kateter ile ilişkili komplikasyonlar görülebilir.

ASFA kılavuzunun önerileri doğrultusunda AML yönetiminde lökositaferez 2013 yılına kadar semptomatik hastalarda kategori 1 olarak değerlendirilmişken, 2013'ten itibaren kategori 2 olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca 2016 kılavuzuna kadar semptomatik hastalarda lökositaferez öneri düzeyi güçlü (*grade 1B*) iken, yapılan çalışmaların ışığında 2019 yılında öneri düzeyi zayıf (*grade 2B*) olarak belirlenmiştir (Tablo 1).<sup>6</sup> Öneri düzeyinin düşürülmesinin altında yatan sebeplerden biri de muhtemelen son dönemdeki yayınlarda lökositaferezin beklendiği kadar etkin olmadığına görülmüş olmasıdır.<sup>15,22,35,38-41</sup> Öncekilerle benzer olarak asemptomatik hastalarda ise karar primer hekime bırakılmakla birlikte kanıt düzeyi zayıf olarak değerlendirilmiştir.<sup>6,41</sup>

**Tablo 1.** Lökositaferez endikasyonları.

<b>Lökositaferez Endikasyonları</b>		
<b>İnsidans: AML; Lökosit &gt;100x10<sup>9</sup>/L; %5-13</b>		
<b>Endikasyon</b>	<b>Semptomatik</b>	<b>Proflaktik</b>
<b>Öneri</b>	2B	2C
<b>Kategori</b>	2	3
<b>Kontrollü Çalışma: 14 (2400 hasta)</b>		

*ASFA kılavuzundan adapte edilmiştir.<sup>6</sup>*

Literatürdeki çalışmaların bir kısmı EDM üzerine etkin olduğunu belirtmekle birlikte, birçok çalışmada hiçbir etkinliği olmadığı gösterilmiştir. Genel olarak bakıldığında, staz ile başvuran AML’de lökoredüktif tedavi seçeneklerine rağmen EDM %40'lara ulaşmaktadır.<sup>8,41</sup>

## 2. AMAÇ

Bu çalışmada 2003-2019 tarihleri arasında staz bulguları nedeniyle veya asemptomatik hiperlökositoz endikasyonu ile lökositaferez yapılan AML hastalarıyla aferez tedavisi uygulanmayan benzer özelliklerdeki AML hastaları arasında EDM üzerine lökositaferezin etkinliğini değerlendirmeyi amaçladık. Bunun yanında lökositaferezin etkinliğinin değerlendirmesinde, EDM üzerine etkisi olabilecek faktörlerin de değerlendirilmesi amaçlandı.



### 3. METOD

#### 3.1. Hastalar

Çalışmamıza Temmuz 2003 ile Eylül 2019 tarihleri arasında Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hastanesi'ne başvuran ve AML tanısı konulan hastalar dahil edildi. Hastaların verileri geriye dönük olarak değerlendirildi. TKS'de lökosit değeri  $100 \times 10^9 /L$  ve üzeri saptanması hiperlökositoz olarak kabul edildi. Hiperlökositoz olan ve/veya lökostaz lehine semptomu olup lökositaferez uygulanmamış (HLLS) hastalar ile lökositaferez uygulanan hastalar tanı anından itibaren ilk 30 günlük süreçteki EDM ve buna etkisi olan faktörler açısından karşılaştırıldı. Akut promiyelositik lösemi (APL - AML FAB-M3) tanılı ve 18 yaşın altındaki hastalar çalışma dışı bırakıldı. APL hastalarında tedavi ve prognozun diğer AML tiplerinden belirgin olarak farklı olması, kateter takılması durumunda kanama riskinin belirgin olarak yüksek olmasından dolayı lökositafereze uygun görülmemektedir.<sup>17</sup> Hastaların çoğunda AML tanısı çevresel kan ve/veya kemik iliği aspirasyon örneğinden akış sitometri ile ve kemik iliği aspirasyon ve biyopsisinin morfolojik incelemesi ile konulmuştu, bir kısmında kemik iliği biyopsisi hastanın mevcut klinik durumunun uygun olmaması nedeni ile yapılamamıştı. Tanı anında hiperlökositoz olan ve/veya lökostaz lehine semptomları olan hastalarda kemoterapi öncesi lökoredüksiyon amaçlı lökositaferez uygulanması kararına ve aferez işlem sayı ve sıklığına ilgili hematoloji uzmanınca karar verilmişti.

#### 3.2. Demografik ve Klinik Veriler

Başvuru sırasındaki yaş, cinsiyet, tanı, lökostaz ilişkili semptom ve bulgular incelendi. Lökostaz şiddetini ve olasılığını değerlendirmek amaçlı Novotny ve arkadaşları tarafından tanımlanan skorlama sistemi ile tedavi ilişkili EDM riskini değerlendirmek amaçlı skorlama sistemleri kullanıldı.<sup>9,14</sup>

2016 yılı ve öncesindeki veriler için hastanemiz HK sisteminden ve 2016 yılı ve sonrasındaki veriler için İSHOP sisteminden hastanın başvurusundaki TKS, biyokimya (LDH, ürik asit, potasyum, fosfor, kalsiyum, kreatinin), koagülasyon parametreleri (protrombin zamanı (PZ), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTZ), INR, fibrinojen, D-dimer), FAB sınıflamasına göre<sup>42</sup> AML alt tipleri, akış sitometrisi, kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi, kemoterapi rejimi, eritrosit süspansiyonu replasmanı, lökoredüktif tedavileri, allopurinol tedavisi, semptomatik olduktan sonra tarafımıza başvurana kadar geçen süre, ECOG performans skoru, ilk 30 günlük süreç içindeki erken ölüm zamanı ve nedeni, enfeksiyöz komplikasyonlar, aferez

işlemi sonrasındaki TKS'ler incelendi. Aferez ünitemizde tutulan hasta kayıtlarından lökositaferez verileri incelendi. İndüksiyon kemoterapisi olarak komorbiditeler ve hastanın genel durumu da esas alınarak tedavi planlanmıştır. Yoğun kemoterapi olarak 3 + 7 (3 gün 60-90 mg/m<sup>2</sup>/gün daunorubisin veya 12mg/m<sup>2</sup>/gün idarubisin veya 12mg/m<sup>2</sup>/gün mitoksantron ile 7 gün 100-200 mg/m<sup>2</sup>/gün sitozin arabinozid) tedavisi verilirken, yoğun olmayan kemoterapi olarak 7 gün azasitidin veya 5 gün desitabin veya 5 gün sitozin arabinozid veya 10 gün sitozin arabinozid veya venetoclax verilmiştir. Diğer tedaviler ise hidroksiüre veya 1 gün 10-20 mg sitozin arabinozid veya 2 gün 10-20 mg sitozin arabinozid idi. CD33 pozitif olgularda gemtuzumab ozogamisın hekim kararına göre tedaviye eklenmiştir.

### **3.3. Lökostaz Semptomları, TLS ve YDP Tanımı**

TLS için Cairo-Bishop kriterleri ve YDP için uluslararası tromboz ve hemostaz derneğinin kriterleri kullanıldı.<sup>25,27</sup> TLS laboratuvar verileri tedaviden 3 gün öncesi ve 1 hafta sonrasına kadar olan süreçteki ürik asit değeri 8 mg/dL ve üzeri, potasyum 6 mmol/L üzeri, fosfor 4.5 mg/dL üzeri, düzeltilmiş kalsiyum 7 mg/dL altı değerlerinden 2 ve üzeri parametreyi karşılaması esas alındı. Laboratuvar değerlerinin klinik karşılığı olarak eşlik eden kreatinin değeri üst limitin 1,5 kat ve üzeri olması veya 0,3 mg/dL kreatinin artışı olması veya 6 saatte 0,5mL/kg/saat altında idrar çıkarmak, aritmi/ani ölüm, nöbet geçirme durumlarından 1 tanesi olması olarak değerlendirildi. YDP skorlaması aşikar YDP açısından değerlendirildi. Hastanın trombosit, D-dimer, PZ, fibrinojen sonuçları değerlendirilerek skor 5 ve üzeri olanlar aşikar YDP olarak değerlendirildi. Başvuru sırasındaki ve takipleri sırasındaki sonuçlar değerlendirildi. Genel bilgilerde belirtilen semptomlar içerisinde solunum yetersizliği, intrakranial hemoraji, konjestif kalp yetmezliği, enfarkt tek başlık altında uç organ hasarı olarak değerlendirildi.

### **3.4. Lökositaferez**

Hastanemiz aferez ünitesinde 2004-2009 yılları arasında yapılan lökositaferez işlemlerinde COBE SPECTRA 3000 kullanılmış olup, 2010 yılından itibaren ön planda AMİCUS ve FRESENİUS cihazları kullanılmaktadır. Hastaların aferez öncesinde vasküler durumu değerlendirilerek, çift lümenli santral kateter takılarak veya antekubital venler uygun ise periferik damar yolundan işleme alındılar. Akım hızı 50-55 mL/dk olacak şekilde ortalama 180 dakikalık her lökositaferez seansında ortalama 1-1.5 toplam kan hacmi işlendi. Antikoagülan olarak etki süresinin kısa olması nedeniyle sitrat-dekstroz solüsyon A 1/12



oranında kullanıldı. Tüm lökositaferez işlemleri hasta ve yakınlarından aydınlatılmış onam alınması sonrasında Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hastanesi standart prosedürlerine uyularak yapıldı. Lökositafereze aferez ünitesinden sorumlu hematoloji uzmanının önerileri doğrultusunda klinik ve laboratuvar değerleri üzerinden önerilen süre kadar günlük olarak devam edildi.



## 4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Hiperlökositoz veya lökostaz semptomları ile başvuran hastalarda lökositaferez tedavisinin EDM üzerine etkisinin araştırıldığı çalışmamızda tanı sonrasındaki ilk otuz günlük süreçte ölüm sonlanım noktası olarak belirlendi. Çalışmada verilerin analizinde IBM SPSS Statistics paket programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiklerin oluşturulmasında sayı, yüzde, ortalama, standart sapma gibi merkezi ve yaygınlık ölçütlerinden yararlanıldı. Erken dönemde mortalite üzerine etkisi olabilecek faktörler ve belirlenen hasta grupları arasındaki değişkenlerin değerlendirilmesinde *bağımsız örneklem t testi* ve *pearson ki-kare testi* kullanıldı. EDM üzerinde etkisi olduğu düşünülen faktörler *çoklu değişken lojistik regresyon analizi* ile değerlendirildi. Çalışmada istatistiksel olarak *p* değerinin 0,05'in altında olması anlamlı kabul edildi.

## 5. BULGULAR

2003-2019 yılları arasında başvuran 347 AML hastası çalışmaya dahil edildi. Bu hastaların 97'sinde (%28) hiperlökositoz ve/veya lökostaz lehine semptom olduğu görüldü. Hastaların %56'sı (n=195) erkek, %44'ü ise (n=152) kadındı. Tüm hastaların ortalama tanı yaşı  $54 \pm 18$  yıl (min: 18 – maks: 89) olup, kadınların ortalama tanı yaşı  $51 \pm 17$  yıl (min: 18 – maks: 86) iken erkeklerin ortalama tanı yaşı  $56 \pm 17$  yıl (min:19 – maks: 89) olarak saptandı (Tablo 2). FAB sınıflamasına göre immünofenotipleme ile alt tip değerlendirmesinde hastaların %32'si M4/5, %30'u M4/5 dışı alt tipler idi ve hastaların %38'inde alt tip belirlenememişti. Hastaların %57'sinde en az bir eşlik eden (komorbid) hastalık mevcuttu. AML'lerin %70'i *de-novo*, %25'i sekonder (MDS, KMML, MPN ve aplastik anemi zemininde) ve %5'i ise tedavi ile ilişkiliydi. Tüm hastaların başvuru sırasındaki ortalama lökosit sayısı  $57 \times 10^9/L$ , ortalama hemoglobin değeri 8,38 g/dL ve ortalama trombosit sayısı  $70 \times 10^9/L$  idi (Tablo 2). Biyokimyasal değerlendirme ortalama LDH: 751 U/L, ortalama serum kreatinin ise 1,03 mg/dL saptandı. Hastaların 216'sı (%62) yoğun kemoterapi almışken, 68 hasta (%20) ise yoğun olmayan kemoterapi almıştı. Geri kalan 63 hastanın 29'u sadece hidroksiüre alırken, 4'ü hidroksiüre ve düşük dozda 1 veya 2 gün sitozin arabinozid almıştı, 30 hasta destek tedavisi ile izlenmişti. Tanı anında tüm olguların 48'inde (%14) TLS, 17'sinde (%5) ise YDP saptanmıştı. Tanı sonrası ilk 30 günlük süreçte 62 (%17) hasta ölüyor; hastaların %63'ü lökostaz, %26'sı sepsis, %6'sı TLS ve %5'i kanama nedeni ile ölmüştü (Tablo 2).

HLLS ve lökositaferez grubu hastaları (n=97) ile HLLS ve lökositaferez grubu dışında kalan AML hastaları (n=250) demografik veriler ve klinik özellikler açısından karşılaştırıldı (Tablo 2). HLLS ve lökositaferez grubunda hastaların %58'i erkek ve %42'si kadın olup, bu grubun ortalama tanı yaşı  $52 \pm 17$  yıl (min: 18 – maks: 81) idi. Diğer 250 hastanın %56'sı erkek, %44'ü kadın ve ortalama tanı yaşı ise  $55 \pm 18$  yıl (min: 18 – maks: 89) saptandı. Bu iki grup arasında hasta cinsiyet dağılımı ve ortalama tanı yaşları arasında anlamlı farklılık görülmedi (sırasıyla  $p=0,7$  ve  $p=0,24$ ). Alt tip değerlendirmesinde 97 hastanın %46'sında FAB M4 veya M5 saptanırken geri kalan 250 hastanın %27'sinde FAB M4 veya M5 alt tipi görüldü ( $p<0,01$ ). En az bir komorbid hastalık HLLS ve lökositaferez grubunda 58 hastada (%60) görülürken, geriye kalan 250 hastanın 141'inde (%56) en az bir eşlik eden hastalık tespit edildi ( $p=0,97$ ). *De-novo* AML oranı 97 hastalık grupta belirgin yüksek iken (n=76, %78), sekonder AML oranı 250 hastalık grupta belirgin olarak yüksek (n=72, %29) saptandı ( $p=0,02$ ) (Tablo 2).

**Tablo 2.** Hastalarda demografik ve klinik özelliklerin karşılaştırılması.

	Tüm Hasta Grubu (n=347)	HLLS ve Lökositaferez (n=97)	Lökostaz ± Hiperlökositöz Dışı (n=250)	x <sup>2</sup>	p*
Cinsiyet, n (%)					
-Erkek	195 (56)	56 (58)	139 (56)	0,1	0,7
-Kadın	152 (44)	41 (42)	111 (44)		
Ortalama tanı yaşı	54 (SS: ± 18)	52 (SS: ± 17)	55 (SS: ± 18)	t:-1,18	0,24 <sup>t</sup>
-Kadın	51(SS: ± 17)	51 (SS: ± 16)	51 (SS: ± 18)		
-Erkek	56 (SS: ± 17)	53 (SS: ± 17)	58 (SS: ± 17)		
FAB, n (%)					
-M4/5	112 (32)	45 (46)	67 (27)	13,9	<0,01
-Diğer	105 (30)	18 (19)	87 (35)		
-Bilinmeyen	130 (38)	34 (35)	96 (38)		
Komorbidite, n (%)					
-Var	199 (57)	58 (59,8)	141 (56)	-	0,97
-Yok	148 (43)	39 (40,2)	109 (44)		
Akut miyeloid lösemi, n (%)					
-De-novo	243 (70)	76 (78)	167 (67)		
-Sekonder	86 (25)	14 (14)	72 (29)	8,2	0,02
-Tedavi ilişkili	18 (5)	7 (8)	11 (4)		
Ortalama lökosit (x10 <sup>9</sup> /L)	57 ± 85	170 ± 90	14 ± 17	t:16,7	<0,01 <sup>t</sup>
Ortalama hemoglobin (g/dL)	8,38 ± 2	8,51 ± 2	8,32 ± 2	t:-0,1	0,89 <sup>t</sup>
Ortalama trombosit (x10 <sup>9</sup> /L)	70 ± 66	65 ± 59	72 ± 68	t:-0,8	0,42 <sup>t</sup>
Ortalama LDH (U/L)	751 ± 848	1386 ± 934	507 ± 642	t:9,7	<0,01 <sup>t</sup>
Ortalama kreatinin (mg/dl)	1,03 ± 0,56	1,27 ± 0,7	0,93 ± 0,46	t:5,2	<0,01 <sup>t</sup>
Kemoterapi, n (%)					
-Yoğun	216 (62)	57 (59)	159 (64)	15	<0,01
-Yoğun olmayan	68 (20)	11 (11)	57 (23)		
-Diğer	63 (18)	29 (30)	34 (14)		
TLS, n (%)	48 (14)	32 (33)	16 (6)	65,4	<0,01
YDP, n (%)	17 (5)	14 (14)	3 (1)	34,3	<0,01
Erken ölüm (30gün), n (%)					
-Var	62 (17)	50 (52)	12 (4)	104	<0,01
-Yok	285 (83)	47 (48)	238 (96)		
Ölüm nedeni, n (%)					
-Staz		34 (68)	-		
-Sepsis		11 (22)	3 (25)		
-TLS		3 (6)	-		
-Kanama		2 (4)	1 (8)		
-Bilinmeyen		-	8 (67)		

<sup>t</sup>Student t testi

\*Ki kare testi

LDH: Laktat dehidrojenaz, TLS: Tümör lizis sendromu, YDP: Yaygın damar içi pıhtılaşma

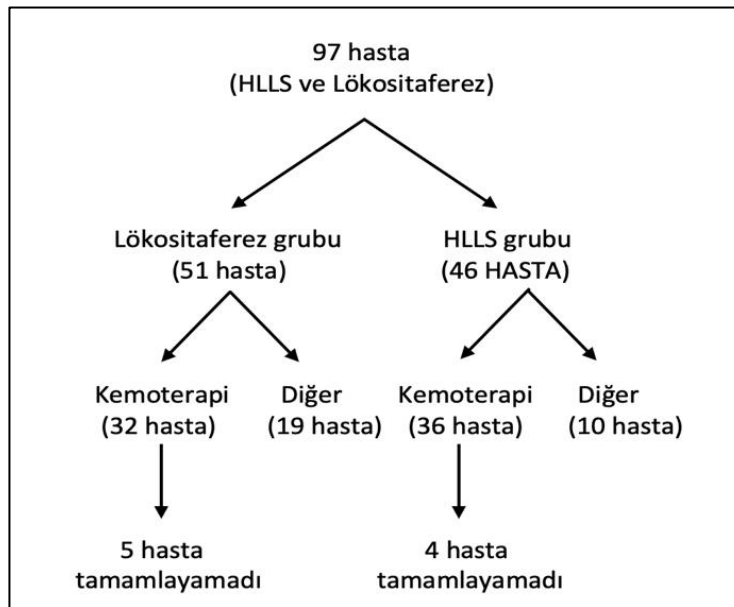
Başvuru sırasındaki laboratuvar parametreleri açısından HLLS ve lökositaferez grupları (n=97) ile geriye kalan 250 hasta karşılaştırıldığında, HLLS ve lökositaferez grubunda başvuru sırasındaki ortalama lökosit sayısı, LDH, serum kreatinin değerleri diğer gruba göre anlamlı olarak yüksek saptanırken (sırasıyla 170 x 10<sup>9</sup>/L vs. 14 x 10<sup>9</sup>/L; p<0,01, 1386 U/L vs. 507 U/L; p<0,01, 1,27 mg/dL vs. 0,93 mg/dL; p<0,01), ortalama hemoglobin ve trombosit değerleri her iki grupta da benzerdi (sırasıyla 8,51 g/dL vs. 8,32 g/dL; p=0,89 ve 65 x 10<sup>9</sup>/L vs. 72 x 10<sup>9</sup>/L; p=0,42). Yoğun ve yoğun olmayan tedaviler dışında tedavi alan hasta oranı (%30; n=29) HLLS ve lökositaferez grubunda diğer 250 hastalık gruba (%14; n=34) oranla anlamlı olarak daha yüksek saptandı (p<0,01) (Tablo 2). HLLS ve lökositaferez grubunda remisyon indüksiyonu tedavisi alamayan 29 hastanın (%30) 22'si hidroksiüre alırken, 4'ü hidroksiüre ve düşük doz sitozin arabinozid ve 3 hasta da destek tedavisi almıştı. 250 hastalık gruptaki

hastalardan remisyona indüksiyonu alamayan 34 hastadan (%14), 7'si hidroksiüre alırken, 27 hasta da ise destek tedavisi uygulanmıştı.

TLS ve YDP oranları HLLS ve lökositaferez grubunda, diğer gruba göre anlamlı olarak yüksek saptandı (sırasıyla n=32 (%33) vs. n=16 (%6),  $p<0,01$  ve n=14 (%14) vs. n=3 (%1),  $p<0,01$ ). Erken ölüm oranı da HLLS ve lökositaferez grubunda %52 (n=50/97) oranında saptanırken, geri kalan hastalarda %4 (n:10/250) oranında görülmüş olup, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0,01$ ) (Tablo 2).

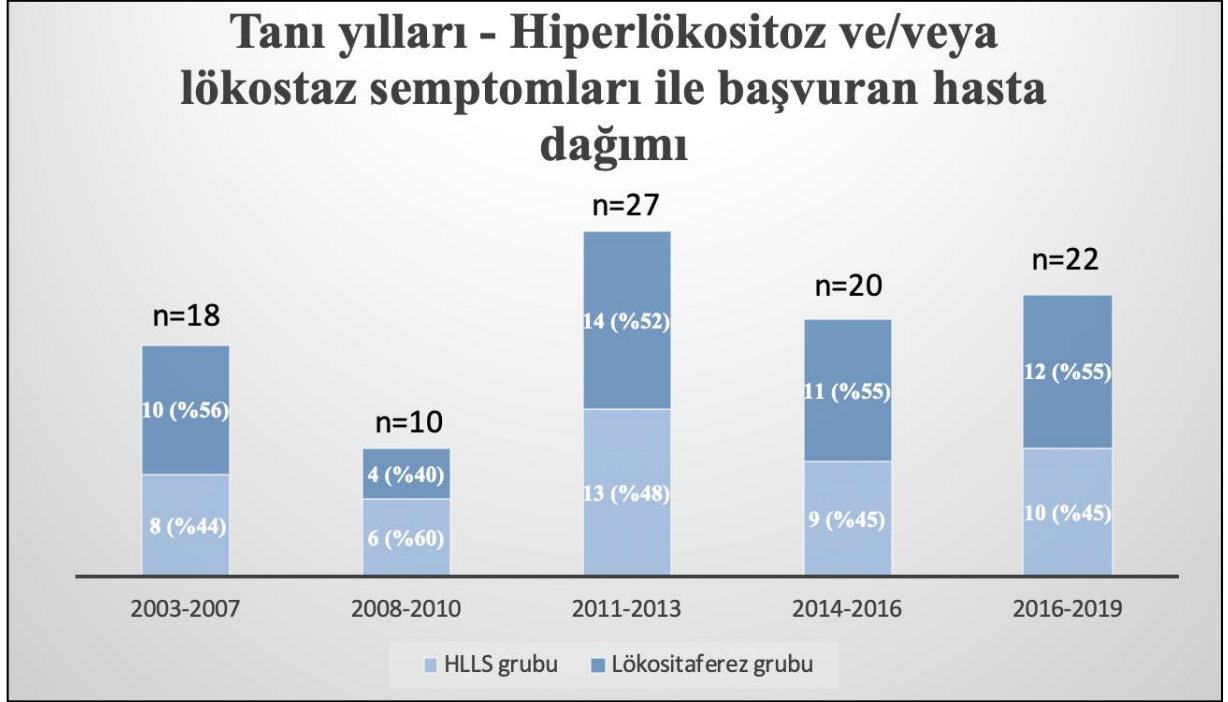
Lökostaz lehine semptomları olan HLLS grubundaki 37 hasta (%80), lökositaferez grubunda 49 hasta (%96) mevcut semptomlarına göre tutulum ihtimali olan sistem başlığı altında gruplandırıldı (Tablo 3). En sık görülen semptomlar konstitüsyonel (n=56) olmakla birlikte, en sık etkilenen sistemler sırasıyla solunum sistemi (n=55), santral sinir sistemi (n=49) ve kardiyovasküler sistemdi (n=17). Hastaların 9'unda tromboz saptandığı görüldü (Tablo 3). Genel bilgiler bölümünde lökostaz semptomu olarak belirtilen fakat hastalarımızda saptanmayan semptom veya bulgular Tablo 3'e dahil edilmedi.

Lökositaferezin EDM üzerine olan etkinliğini değerlendirmek amacı ile 97 hasta içeren HLLS ve lökositaferez grubu kendi içerisinde lökositaferez uygulanmışlar (n=51) ile HLLS grubu (n=46) olarak ikiye ayrıldı (Şekil 2) ve bu iki alt grup EDM ve mortalite üzerine etkisi olduğu düşünülen faktörler açısından karşılaştırıldı (Tablo 5-7). Literatürde EDM üzerine lökositaferezin etkinliğinin değerlendirildiği 14 çalışmadaki hasta sayılarının 10 ile 166 arasında olduğu görüldü.<sup>5,22,23,35,38,40,41,43,44,11,36,45-47</sup>



Şekil 2. Hasta grupları ve aldıkları tedavilerin dağılımı.

2003 yılından 2019 yılına kadar hiperlökositoz ve/veya lökostaz lehine semptomu olan hastalar içerisinde lökositafereze alınan hastaların oranlarına yayınlanan ASFA kılavuzlarındaki zamanla değişen AML’de lökositaferez endikasyon önerileri çerçevesinde ayrı ayrı değerlendirildi (2000<sup>48</sup>, 2007<sup>49</sup>, 2010<sup>50</sup>, 2013<sup>51</sup>, 2016<sup>52</sup>, 2019<sup>6</sup>). 2003-2007 arasında 10 hasta (10/18 (%56)), 2008-2010 arasında 4 hasta (4/10 (%40)), 2011-2013 arasında 14 hasta (14/27 (%52)), 2014-2016 arasında 11 hasta (11/20 (%55)) ve 2016-2019 arasında 12 hasta (12/22 (%55)) lökositafereze alınmıştı (Şekil 3).



Şekil 3. Tanı yıllarına göre HLLS ve lökositaferez gruplarındaki hasta dağılımı.

HLLS grubunda 23 kadın ve 23 erkek, lökositaferez grubunda 18 kadın ve 33 erkek vardı ( $p=0,10$ ). HLLS grubundaki hastaların yaş ortalaması  $52 \pm 17$  yıl (min:18 – maks:79) iken, lökositaferez grubundaki hastaların yaş ortalaması ise  $53 \pm 17$  yıl (min:18 – maks:81) idi ( $p=0,86$ ). Tüm hastaların ( $n=97$ ) 54’ü (%56) 60 yaşın altında, 30’u (%31) 60 ile 70 yaş arası, 13’ü (%13) ise 70 yaşın üzerinde tanı almıştı. HLLS ve lökositaferez grupları hastaların tanı yaşları 60 yaş altı, 60-70 yaş, 70 yaş üzeri 3 grupta karşılaştırıldığında da her iki grup arasında anlamlı fark görülmedi ( $p=0,77$ ) (Tablo 5). EDM açısından ortalama tanı yaşı ve yaş grupları (<60 yıl, 60-70 yıl, >70 yıl) açısından da gruplar arasında anlamlı fark yoktu (sırasıyla  $p=0,14$  ve  $p=0,10$ ) (Tablo 7).

2003 yılı ile 2019 yılları arasında başvuran hastaları, yıllara göre EDM açısından 2003-2010 ve 2011-2019 yılları arasında karşılaştırdık. 2003-2010 yılları arasında başvuran HLLS

grubundaki 14 hastanın 7'si (%50) erken dönemde ölürlen, lökositaferez grubundaki 14 hastanın 7'si (%50) erken dönemde ölmüştü. 2011-2019 yılları arasında HLLS grubundaki 32 hastanın 11'i (%34) erken dönemde ölürlen, lökositaferez grubundaki 37 hastanın 25'i (%68) erken dönemde ölmüştü. 2003-2010 yılları arasında HLLS grubundaki 14 hastanın 11'inin (%79) Novotny skoru yüksekti ve bu hastaların 2'sinin (%14) asemptomatik olduğu görüldü. 2011-2019 yılları arasında ise 32 hastanın 21'inin (%66) Novotny skoru yüksekti ve bunların 7'si (%22) semptom tariflememişti. 2003-2010 yılları arasında lökositaferez uygulanan 14 hastanın 12'sinin (%86) Novotny skoru yüksekti ve 2 olgunun (%14) asemptomatik olduğu tespit edildi. 2011-2019 yılları arasında ise lökositafere yapılan 37 hastanın 36'sının (%97) Novotny skoru yüksekti ve tüm hastalar semptomatikti.

**Tablo 3.** Lökostaz semptomlarının sistemlere göre dağılımı (koyu renk yazılanlar uç organ hasarı olarak kabul edilmiştir).<sup>8</sup>

SİSTEM	SEMPATOM/BULGU	HLLS grubu (n=37/46)	Lökositaferez grubu (n=49/51)
SOLUNUM SİSTEMİ	Takipne	4	1
	Dispne	21	32
	<b>Solunum yetmezliği</b>	0	2
SANTRAL SİNİR SİSTEMİ	Baş dönmesi	3	2
	Baş ağrısı	9	6
	Görme bulanıklığı	6	5
	Tinnitus	1	3
	Konfüzyon	3	6
	Somnolans	1	0
	Retinal hemoraji	11	8
	Papilödem	1	0
	<b>İntrakranial hemoraji</b>	3	2
KARDIOVASKÜLER SİSTEM	Göğüs ağrısı	4	2
	<b>Konjestif kalp yetersizliği</b>	3	7
	<b>Akut miyokard enfarktüsü</b>	1	1
	KONSTITÜSYONEL SEMPTOM	20	36
TROMBOZ	Periferik vasküler oklüzyon (PE, DVT, <b>splenik enfarkt</b> )	5	6
	Retinal ven trombozu	0	1

Hastalar metod kısmında tarif edildiği şekilde lökositaferez işlemine alınmışlardı ve lökositaferez grubundaki hastaların ortanca 1 kez (min: 1 – maks: 3) olacak şekilde aferez işlemine alındığı görüldü. Hastaların 28'i 1 kez lökositafereze alınırken, semptom şiddeti veya lökositoz derecesine göre 15 hasta 2 kez, 8 hasta ise 3 kez lökositafereze alınmıştı. Hastaların %71'inde lökositaferez için Amicus cihazı kullanılmıştı. Afereze alınan hastaların işlem öncesindeki ortalama lökosit sayıları  $218 \pm 88 \times 10^9/L$  iken, işlem sonrasında  $166 \pm 78$

$\times 10^9/L$  idi ve işlem sonrası ortalama lökosit sayıları işlem öncesi değerlere göre anlamlı olarak daha düşüktü ( $p=0.005$ ). Lökositaferez ile işlem öncesine göre lökosit sayılarında ortalama %24'lük düşüş sağlanmıştı. Kırksekiz hastanın 22'sinde (%46) lökositaferez işlemi sonrasında semptomatik düzelme görülürken, 12'sinde (%25) ise lökosit sayısının  $100 \times 10^9/L$ 'nin altına düştüğü görüldü. Aferez işleminin uygulanma şekli açısından santral venöz ve periferik venöz yollar arasında semptomatik düzelme ve lökosit düşüşü açısından anlamlı fark görülmedi (sırasıyla  $p=0,94$  ve  $p=0,18$ ) (Tablo 4).

**Tablo 4.** Lökositaferez hastalarında lökositaferez yoluna göre (santral vs. periferik) lökosit sayısının işlem öncesi ve sonrası ölçüm farkları ile semptomatik faydanın karşılaştırılması.

LÖKOSİTAFEREZ YOLU						
Değişkenler	Santral (n=16)		Periferik (n=30)		Z*	p
	Ort.	Min/Maks	Ort.	Min/Maks		
Lökosit Farkı (Önce-sonra) ( $\times 10^9/L$ )	44	-5/180	37	-62/189	-0,8	0,94*
	n (%)		n (%)			
Semptomatik fayda (n=38)						
Yok	12 (46)		14 (54)		$\chi^2:1,8$	0,18**
Var	6 (50)		6 (50)			

\*Mann Whitney U testi

\*\*Pearson Kikare testi

**Tablo 5.** Hastaların gruplara göre tanı yaşı ve bazı biyokimyasal ölçüm değerlerinin karşılaştırılması.

GRUPLAR				
	HLLS	Lökositaferez	t	p*
Değişkenler	Ort±SS	Ort±SS		
Cinsiyet				
-Kadın	23 (%50)	18(%35)	$\chi^2:2,1$	0,10**
-Erkek	23 (%50)	33(%65)		
Tanı yaşı				
-<60 yaş	26	28	$\chi^2:0,5$	0,77**
-60-70 yaş	15	15		
->70 yaş	5	8		
Ortalama tanı yaşı	52±17 (n=46)	53±17 (n=51)	-0,2	0,86
-Kadın	52±18 (n=23)	50±15 (n=18)		
-Erkek	52±16 (n=23)	54±18 (n=33)		
Ortalama lökosit ( $\times 10^9/L$ )	110±48 (n=46)	218±88 (n=51)	-7,7	<0,01
Ortalama hemoglobin (g/dL)	8,4±2,1 (n=46)	8,6±2,0 (n=51)	0,7	0,53
Ortalama trombosit ( $\times 10^9/L$ )	59±55 (n=46)	71±62 (n=51)	-1,0	0,32
Ortalama LDH (U/L)	1167±988 (n=46)	1589±943 (n=50)	0,4	0,04
Ortalama kreatinin (mg/dL)	1,19±0,71 (n=46)	1,34±0,71 (n=50)	0,5	0,29
PZ ( $\geq 60$ )	n=24 (24/39; %62)	n=27 (27/43; %63)	$\chi^2:0,1$	0,91**

\* Student t testi, \*\* Kikare testi, PZ: Protrombin zamanı, LDH: Laktat dehidrojenaz

Lökositaferez işlemi sırasında ve/veya sonrasında hastaların 7'sinde (%14) komplikasyon geliştiği görüldü ve hiçbir hastada işlem sırasında ve/veya sonrasında yaşamı tehdit eden ciddi



komplikasyon ve ölüm gelişmemişti. Lökositaferez grubundaki 32 hastanın (%63) ve HLLS grubundaki 18 hastanın (%39), tanı sonrasındaki ilk 30 günlük süreçte öldüğü görüldü ( $p=0,02$ ). Ölüm nedenlerinin dağılımı arasında bu iki grup arasında farklılık yoktu ve en sık ölüm nedeni her iki grupta da lökostataz olarak saptandı ( $p=0,4$ ) (Tablo 6). Tanı sonrası ilk 7 günlük süreçte HLLS grubundaki 2 hasta (%4), lökositaferez grubunda ise 16 hasta (%31) ölümler, ilk 14 günde HLLS grubundaki 5 hasta (%11) ve lökositaferez grubunda da 22 hasta (%43) ölmüştü (sırasıyla  $p=0,001$  ve  $p<0,001$ ). Lökositafereze alınan hastaların 19'u ( $n=19/51$ ; %37), HLLS grubundaki hastaların da 10'u ( $n=10/46$ ; %21), genel durumlarının kötü olması ve/veya tedavi reddi nedeniyle yoğun veya yoğun olmayan remisyon indüksiyon kemoterapisi almamıştı (Şekil 2).

**Tablo 6.** HLLS ve lökositaferez grubu klinik verilerin karşılaştırılması.

GRUPLAR				
	HLLS	Lökositaferez		
Değişkenler	n	n	X <sup>2</sup>	p**
Erken Ölüm, n (%)				
Yok	28 (61)	19 (37)	5,4	<b>0,02</b>
Var	18 (39)	32 (63)		
Ölüm nedeni				
Staz	11	23	3,0	0,4
Sepsis	6	5		
TLS	1	2		
Kanama	-	2		
FAB Grup (n=63)				
4 ve 5 dışı	8	10	0,9	0,34
4 ve 5	26	19		
Akut miyeloid lösemi, n				
<i>De-novo</i>	37	39	0,2	0,64
Sekonder ve Tedavi ilişkili	9	12		
Lökostataz Semptomu, n (%)				
Yok	9 (82)	2 (18)	5,9	<b>0,01</b>
Var	37 (43)	49 (57)		
Semptom Sayısı (Ort±SS)	1,7±1,3	2,1±1	t:-1,5	0,125 <sup>t</sup>
Novotny Skoru, n (%)				
0-1	14 (30)	3 (6)	10,1	<b>&lt;0,01</b>
2-3	32 (70)	48 (94)		
ECOG Performans skoru, n (%)				
0-1	12 (26)	5 (10)	4,3	<b>0,04</b>
≥2	34 (74)	45 (90)		
Uç Organ Hasarı, n (%)				
Yok	36 (78)	38 (74)	0,2	0,66
Var	10 (22)	13 (26)		

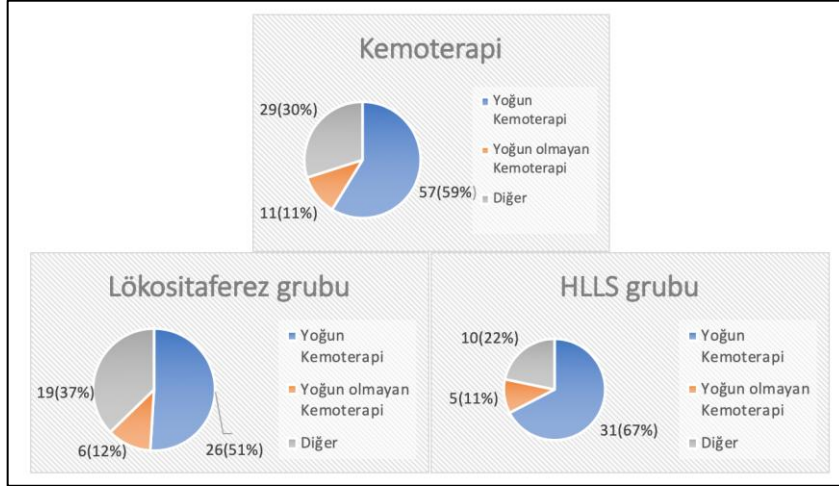
Enfeksiyöz Komplikasyon, n (%)				
Yok	5 (11)	5 (10)	-	1,00 <sup>f</sup>
Var	41 (89)	46 (90)		
Komorbidite, n (%)				
Yok	21 (46)	18 (35)	1,1	0,30
Var	25 (54)	33 (65)		
TLS, n (%)				
Önce	13/46 (28)	19/51 (37)	0,9	0,35
Sonra	10/46 (22)	16/48 (33)	1,6	0,20
TLS (n=94), n (%)				
Fayda Gördü	36 (78)	32 (67)	1,6	0,21
Fayda Görmedi	10 (22)	16 (33)		
YDP, n (%)				
Önce	6/46 (13)	8/51 (16)	0,1	0,71
Sonra	6/46 (13)	10/50 (20)	0,8	0,36
YDP (n=96), n (%)				
Fayda Gördü	40 (87)	40 (80)	0,8	0,36
Fayda Görmedi	6 (13)	10 (20)		
Kemoterapi, n (%)				
Diğer	10 (22)	19 (37)	3,1	0,21
Yoğun olmayan kemoterapi	5 (11)	6 (12)		
Yoğun kemoterapi	31 (67)	26 (51)		
TİM skoru, n (%)				
Düşük risk (0-3)	7 (15)	4 (8)	5,3	0,07
Orta risk (4-6)	33 (72)	30 (60)		
Yüksek risk (≥7)	6 (13)	16 (32)		
ES replasmanı, n (%)			0,1	0,77
Yok	34 (74)	39 (76)		
Var	12 (26)	12 (24)		

\*Sütun Yüzdesi \*\* Ki-kare testi <sup>f</sup> Fisher'in Kesin testi <sup>t</sup> Student t testi

ES: Eritrosit süspansiyonu, TLS: Tümör lizis sendromu, YDP: Yaygın damar içi pıhtılaşma, TİM: Tedavi ilişkili mortalite

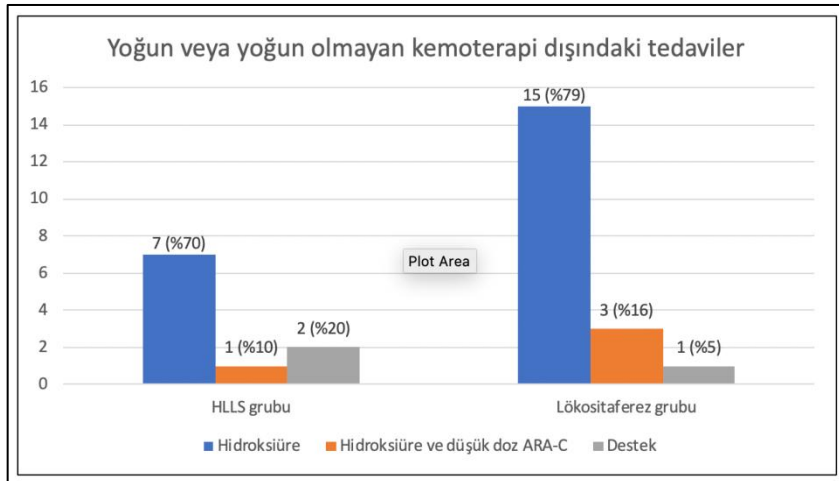
HLLS ve lökositaferez grubundaki 97 hastanın 57'sine (%84) yoğun kemoterapi ve 11'ine (%16) ise yoğun olmayan kemoterapi uygulanmıştı (Şekil 4). Bunların içinde lökositaferez grubundan 5 hastanın (yoğun kemoterapi alan 2 hasta ve yoğun olmayan kemoterapi alan 3 hasta) ve HLLS grubunda yoğun kemoterapi uygulanan 4 hastanın kemoterapiyi tamamlayamamış oldukları görüldü (Şekil 2). Lökositaferez grubunda induksiyon kemoterapisi tamamlanamayan ve yoğun veya yoğun olmayan kemoterapi almayan 16 hasta (n=16/24; %66) ile HLLS grubundaki 2 hastanın (n=2/14; %14) tümü bir haftalık süreç içinde ölmüştü. Lökositaferez grubu kendi içinde değerlendirildiğinde, yoğun veya yoğun olmayan kemoterapi verilemeyen hastalarda verilebilen olgulara göre EDM'nin belirgin olarak yüksek olduğunu gördük (%100 vs. %41;  $p<0,01$ ). Ayrıca HLLS grubu ile lökositaferez grubu karşılaştırıldığında tanı sonrası yoğun veya yoğun olmayan kemoterapi verilemeyen hastalarda erken dönemde ölenlerin içinde ilk 1 haftalık sürecinde ölenlerin oranı HLLS

grubuna göre lökositaferez grubunda belirgin olarak yüksek saptandı (1/8 (%12) vs. 13/19 (%68);  $p<0,01$ ). HLLS ve lökositaferez grupları arasında yoğun veya yoğun olmayan kemoterapi alan ve alamayan hasta oranları benzer saptandı ( $p=0,21$ ) (Tablo 6). Yoğun veya yoğun olmayan kemoterapi alan hastalarda almayan olgulara oranla EDM anlamlı olarak daha düşük saptandı ( $p<0,01$ ) (Tablo 7).



Şekil 4. Tüm hastalar (n=97), HLLS (n=46) ve lökositaferez (n=51) grupları tedavi dağılımları.

Lökositaferez grubundaki yoğun veya yoğun olmayan kemoterapi alamayan 19 hastanın 15'i sadece hidroksiüre, 3'ü hidroksiüre ve düşük doz sitozin arabinozid kombinasyonu alırken, 1 hasta sadece destek tedavisi ile izlenmişti. Benzer şekilde HLLS grubundaki 10 hastanın 7'si sadece hidroksiüre alırken, 1'i hidroksiüre ve düşük doz sitozin arabinozid kombinasyonu ve 2'si ise destek tedavisi almıştı (Şekil 5).



Şekil 5. HLLS ve lökositaferez gruplarındaki yoğun veya yoğun olmayan kemoterapi dışındaki tedaviler.

HLLS ve lökositaferez grubundaki 97 hastanın 89'u (%92) lökoredüktif amaçlı hidroksiüre tedavisi aldı. Hidroksiüre tedavisi alan hastalar ile almayanlar arasında EDM açısından anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,17$ ). Yine benzer şekilde kemoterapi başlanmadan önce bir kez

subkutan düşük doz sitozin arabinozid alan hastalar ile almayanlar arasında EDM açısından anlamlı fark yoktu ( $p=0,11$ ) (Tablo 7).

**Tablo 7.** Hastalarda bazı demografik, klinik ve patolojik özelliklere göre erken ölüm sıklıklarının karşılaştırılması (n=97).

ERKEN ÖLÜM				
	YOK n=47 (%48)	VAR n=50 (%52)		
Değişkenler			X <sup>2</sup>	p**
Tanı Yaşı, n (%)				
< 60 yaş	29 (54)	25 (46)	4,0	0,14
60-70 yaş	15 (50)	15 (50)		
> 70 yaş	3 (23)	10 (77)		
	Ort±SS:49±16	Ort±SS:55±17	t:-1,6	0,10 <sup>f</sup>
FAB Grup (n=63), n (%)				
4 ve 5 dışı	11 (61)	7 (39)	0,1	0,80
4 ve 5	29 (64)	16 (36)		
Akut miyeloid lösemi, n (%)				
<i>De-novo</i>	37 (49)	39 (51)	0,1	0,93
Sekonder ve Tedavi ile ilişkili	10 (48)	11 (52)		
Kemoterapi, n (%)				
Diğer	2 (7)	27 (93)	29,3	<0,01
Yoğun kemoterapi	39 (68)	18 (32)		
Yoğun olmayan kemoterapi	6 (55)	5 (45)		
ECOG (HLLS grubu), n (%)				
0-1	12 (100)	-	-	<0,01 <sup>f</sup>
2 ve üzeri	16 (47)	18 (53)		
ECOG (Lökositaferez), n (%)				
0-1	5 (100)	-	-	<0,01 <sup>f</sup>
2 ve üzeri	13 (29)	32 (71)		
ECOG Performans skoru, n (%)				
0-1	17 (100)	-	22,5	<0,01
2 ve üzeri	29 (37)	50 (63)		
ECOG Performans skoru, n (%)				
0-2	35 (70)	15 (30)	20,4	<0,01
3 ve üzeri	11 (24)	35 (76)		
Lökostaz semptomu, n (%)				
Yok	10 (91)	1 (9)	9	<0,01
Var	37 (43)	49 (57)		
Semptom Sayısı (Ort±SS)	1,5±1,1	2,3±1	t:-3,7	<0,01 <sup>t</sup>
ES Replasmanı, n (%)				
Almadı	40 (55)	33 (45)	4,8	0,03
Aldı	7 (29)	17 (71)		
Komorbidite, n (%)				
Yok	19 (49)	20 (51)	0,1	0,97
Var	28 (48)	30 (52)		
TLS, n (%)				

Önce	12/47 (25)	20/50 (40)	2,3	0,13
Sonra	7/46 (9)	19/48 (40)	7	<b>&lt;0,01</b>
YDP, n (%)				
Önce	3/47 (6)	11/50 (22)	4,8	<b>0,03</b>
Sonra	2/47 (4)	14/49 (29)	10,2	<b>&lt;0,01</b>
Uç organ hasarı, n (%)				
Var	4 (11)	19 (89)	-	<b>&lt;0,01</b>
Yok	43 (58)	31 (42)		
Semptom/Hiperlökositoz-Cerrahpaşa başvurusu (süre:gün), n (%)				
İlk 48 saat	15 (60)	10 (40)	1,8	0,18
48 saat<	32 (44)	40 (56)		
Tanı-Kemoterapi arası (süre:gün) (n=66), n (%)				
0-2	12 (63)	7(37)	0,1	0,96
3 ve üzeri	30 (64)	17(36)		
Tanı-Lökositaferez arası (süre:gün) (n=51), n (%)				
ilk 1 gün içinde	15 (40)	22 (59)	0,6	0,43
1 gün <	4 (29)	10 (71)		
Semptomatik fayda/Lökosit<100*10 <sup>9</sup> /L (n=51), n (%)				
Yok	5 (21)	19 (79)	5,2	<b>0,02</b>
Var	14 (52)	13 (48)		
NOVOTNY Skoru, n (%)				
0-1	17 (100)	-	22,0	<b>&lt;0,01</b>
2 ve 3	30 (37)	50 (63)		
TİM Skoru (n=96), n (%)				
Düşük risk (0-3)	11 (100)	-	19,8	<b>&lt;0,01</b>
Orta risk (4-6)	31 (48)	32 (51)		
Yüksek risk (≥7)	4 (18)	18 (82)		
Hidroksiüre, n (%)				
Yok	2 (25)	6 (75)	1,9	0,17
Var	45 (51)	44 (49)		
Düşük doz kemoterapi (ara-c ), n (%)				
Yok	46 (51)	44(49)	-	0,11 <sup>f</sup>
Var	1 (14)	6 (86)		
PZ (n=82), n (%)				
< %60	11 (30)	20 (44)	1,9	0,17
≥ %60	26 (70)	25 (56)		
Ortalama lökosit (x 10 <sup>9</sup> /L)	154±81	179±96	t:-1,3	0,18 <sup>t</sup>
Ortalama hemoglobin(g/dl)	8,6±2,2	8,4±1,8	t:0,6	0,55 <sup>t</sup>
Ortalama trombosit (x 10 <sup>9</sup> /L)	65±52	65±64	-	0,99 <sup>t</sup>
Ortalama LDH (U/L)	1267±1034	1497±931	t:-1,5	0,26 <sup>t</sup>
Ortalama kreatinin (mg/dL)	1,25±0,76	1,29±0,66	t:-0,3	0,79 <sup>t</sup>

\*Satır Yüzdesi, \*\* Ki-kare testi, <sup>f</sup> Fisher'in Kesin testi, <sup>t</sup> Student t testi

ES: Eritrosit süspansiyonu, TLS: Tümör lizis sendromu, YDP: Yaygın damar içi pıhtılaşma, TİM: Tedavi ile ilişkili mortalite, PS: Performans skoru, LDH: Laktat dehidrojenaz

HLLS ve lökositaferez grubundaki 97 hastanın 76'sında *de-novo*, 14'ünde hematolojik bir hastalığa ikincil, 7'sinde ise solid tümör nedeni ile verilen kemoterapi, radyoterapi, nükleer tıp tedavisi sonrasında AML gelişmişti (Tablo 6). HLLS grubu ile lökositaferez grubu arasında *de-novo* ve diğerleri arasında hasta oranlar benzerdi (Tablo 6) ve EDM açısından bu iki grup arasında anlamlı farklılık görülmedi ( $p=0,93$ ) (Tablo 7). FAB sınıflamasına göre alt tipler değerlendirildiğinde, 45 hasta (%46) M4/M5 ve 18 hasta (%18) M4/M5 dışı AML idi, 34 hastanın (%35) ise alt tipinin belirlenememiş olduğu görüldü. HLLS ve lökositaferez gruplarında M4/M5 oranları benzerdi ( $p=0,64$ ) (Tablo 6). Tüm hastalarda ( $n=97$ ) alt tipler arasında EDM açısından farklılık yoktu ( $p=0,80$ ) (Tablo 7). Hastaların 58'inde (%60) komorbid hastalık mevcut idi ve HLLS ve lökositaferez grupları arasında komorbid hastalık oranları benzerdi ( $p=0,3$ ) (Tablo 6). Erken dönemde ölen ( $n=30/50$ ) ve ölmeyen ( $n=28/47$ ) hastalar arasında komorbidite sıklığı açısından anlamlı farklılık yoktu ( $p=0,97$ ) (Tablo 7).

HLLS ve lökositaferez grubundaki hastaların başvuru sırasında ECOG performans skoru değerlendirmesinde 17 (%18) hastanın 0 veya 1, 79 (%82) hastanın  $\geq 2$  performans skoru olduğu görüldü. ECOG performans skoru  $\geq 2$  olan hastalarda ( $n=79$ ) diğer hastalara ( $n=17$ ) göre EDM oranı belirgin olarak yüksek bulundu (%82 vs. %18;  $p<0,01$ ) (Tablo 7). HLLS ve lökositaferez grupları karşılaştırıldığında ise lökositaferez grubunda ECOG performans skoru  $\geq 2$  olan hastalar HLLS grubuna göre anlamlı olarak fazla bulundu ( $n=34$ ; %74 vs.  $n=45$ ; %90;  $p=0,04$ ) (Tablo 6). ECOG performans skoru  $\leq 1$  olanlarla,  $\geq 2$  olan hastalar kemoterapi verilme oranları açısından karşılaştırıldığında, ECOG performans skoru  $\geq 2$  olan grubun diğer gruba göre anlamlı olarak düşük oranda kemoterapi aldığı saptandı (%80 vs. %59;  $p=0,02$ ).

Kemoterapi öncesi veya lökositaferez öncesi dönemde hastaların 24'ü (24/97; %25) eritrosit süspansiyonu replasmanı almıştı. Replasman alan hastaların hepsinde lökostataz semptomları mevcuttu ve bu hastaların 17'si (17/24; %71) tanı sonrasındaki ilk otuz günlük süreçte ölmüştü. Eritrosit süspansiyonu replasmanı almış olmak erken ölüm riskini etkileyen bir parametre olarak anlamlı bulundu ( $p<0,05$ ) (Tablo 7). HLLS ve lökositaferez grupları arası eritrosit replasman alan hasta oranları benzerdi (12/46 (%26) vs. 12/51 (%24);  $p=0,77$ ) (Tablo 6).

HLLS ve lökositaferez grubundaki tüm hastaların lökosit ortalaması  $167 \times 10^9/L$  idi ve ortalama lökosit sayısı lökositaferez grubunda HLLS grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı ( $218 \times 10^9/L$  vs.  $110 \times 10^9/L$ ;  $p<0,01$ ) (Tablo 5). Bunun yanında lökostataz semptomu görülen 86 hastanın lökosit sayısı ile asemptomatik 11 hastanın lökosit sayısı benzer saptandı

( $168 \pm 93 \times 10^9/L$  vs.  $160 \pm 55 \times 10^9/L$ ;  $p=0,780$ ). Lökositaferez ve HLLS gruplarında ortalama hemoglobin değerleri ( $8,6 \pm 2$  g/dL vs.  $8,4 \pm 2,1$  g/dL) ve trombosit sayıları ( $71 \pm 62 \times 10^9/L$  vs.  $59 \pm 55 \times 10^9/L$ ) benzerdi (sırasıyla  $p=0,53$  ve  $p=0,32$ ). Ortalama LDH lökositaferez grubunda HLLS grubuna oranla belirgin olarak yüksek bulunurken ( $1589 \pm 943$  U/L vs.  $1167 \pm 988$  U/L;  $p=0,04$ ), serum kreatinin ve PZ değerleri lökositaferez grubu ile HLLS grubu karşılaştırıldığında anlamlı fark görülmedi (sırasıyla  $1,34 \pm 0,71$  mg/dL vs.  $1,19 \pm 0,71$  mg/dL;  $p=0,29$  ve PZ  $\geq 60$  n=27/43 (%63) vs. n=24/39 (%62);  $p=0,91$ ) (Tablo 5). Erken dönemde ölen hastalarla ölmeyen hastalar arasında lökosit, hemoglobin, trombosit, LDH, serum kreatinin, PZ parametreleri arasında farklılık görülmedi (sırasıyla  $179 \pm 96 \times 10^9/L$  vs.  $154 \pm 81 \times 10^9/L$ ;  $p=0,18$  ve  $8,4 \pm 1,8$  g/dL vs.  $8,6 \pm 2,2$  g/dL;  $p=0,55$  ve  $65 \pm 64 \times 10^9/L$  vs.  $65 \pm 52 \times 10^9/L$ ;  $p=0,99$  ve  $1497 \pm 931$  U/L vs.  $1267 \pm 1034$  U/L;  $p=0,26$  ve  $1,29 \pm 0,66$  mg/dL vs.  $1,25 \pm 0,76$  mg/dL;  $p=0,79$  ve  $<60$ ; n=20 (%44) vs. n=11 (%30);  $p=0,17$ ) (Tablo 7).

Başvuru sırasında hastaların %89'unda (n=86) lökostatiz lehine değerlendirilen semptomlar mevcuttu. HLLS grubundaki 9 hasta ile lökositaferez grubundaki 2 hastanın asemptomatik oldukları görüldü ( $p<0,01$ ) (Tablo 6). Semptomatik olan hastalarda EDM oranı, asemptomatik olanlara göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu ( $49/86$  (%57) vs.  $1/11$  (%9);  $p<0,01$ ) (Tablo 7). Uç organ hasarı olarak değerlendirilen solunum yetmezliği, intrakranial hemoraji, akut miyokard enfarktüsü, konjestif kalp yetmezliği, tromboz zemininde gelişen enfarkt hastaların 23'ünde (%24) görülmüştü, HLLS ve lökositaferez grupları arasında uç organ hasarı olan hasta oranları benzerdi (%22 vs. %25;  $p=0,66$ ) (Tablo 6). Uç organ hasarı saptanan hastaların %82'si (n=19/23) ve uç organ hasarı saptanmayanların %42'si (31/74) erken dönemde ölmüştü ( $p<0,01$ ) (Tablo 7). Lökositaferez ve HLLS gruplarında tutulan sistem sayısı arasında anlamlı fark görülmedi ( $2,1 \pm 1$  vs.  $1,7 \pm 1,3$ ;  $p=0,125$ ). Novotny skorlama sistemine göre hastaların başvuru sırasındaki semptomları değerlendirildiğinde, lökostatiz olasılığını öngörme amaçlı tutulan sistemlerdeki semptomların şiddetine göre oluşturulan skalada hastaların 17'si düşük olasılıklı (0 ve 1) (%18) ve 80'i yüksek olasılıklı (2 ve 3) (%82) saptandı. Lökositaferez grubunda semptom veya bulguların şiddeti HLLS grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu (Novotny 2 ve 3; n=48 (%94) vs. n=32 (%70);  $p<0,01$ ) (Tablo 6). Erken dönemde ölen hastalarda ölmeyen hastalara oranla semptom saptanan sistem sayısı ve yüksek Novotny skoru (2 ve 3) anlamlı olarak daha yüksek bulundu (sırasıyla  $2,3 \pm 1$  vs.  $1,5 \pm 1,1$ ;  $p<0,01$  ve %63 vs. %37;  $p<0,01$ ) (Tablo 7).

Her iki hasta grubu TLS açısından Cairo-Bishop kriterlerini içeren laboratuvar ve klinik parametreler açısından incelendi. TLS'den korunma amacıyla hastaların 92'sine (%95) allopurinol ve 68'ine (%79) ise alkalinizasyon veya masif hidrasyon amaçlı sıvı verilmişti. Başvuru sırasında TLS saptanması ve tedavi sonrasındaki süreçte TLS gerilemesi veya başvuru sırasında ve tedavi sonrasında TLS gelişmemesi, lökositaferez grubundaki 32 hastada (%67) ve HLLS grubundaki 36 olguda (%78) görüldü ( $p=0,21$ ), tedavi öncesi ve sonrası dönemde HLLS ve lökositaferez grupları arasında TLS gelişimi açısından farklılık görülmedi (sırasıyla %28 vs. %37;  $p=0,35$  ve %22 vs. %33;  $p=0,20$ ) (Tablo 6). Tüm hasta grubu ( $n=97$ ) değerlendirildiğine, erken dönemde ölen hastalarda spontan TLS yüzdesi %40 iken, erken dönemde ölmeyen olgularda bu oran %25 idi ( $p=0,13$ ), ancak tedavi sonrası TLS gelişen hasta yüzdesi erken dönemde ölen hastalarda ölmeyenlere göre anlamlı olarak daha yüksekti (%40 vs. %9;  $p<0,01$ ) (Tablo 7).

Tanı sırasında YDP saptanan ve tedavi sonrasındaki süreçte YDP gerileyen veya takipte YDP gelişmeyen hasta yüzdeleri lökositaferez ve HLLS gruplarında benzerdi ( $n=40$  (%80) vs.  $n=40$  (%87);  $p=0,36$ ), tedavi öncesi ve sonrası dönemde YDP görülme oranı HLLS ve lökositaferez gruplarında benzerdi (sırasıyla %13 vs. %16;  $p=0,71$  ve %13 vs. %20;  $p=0,36$ ) (Tablo 6). EDM açısından yapılan değerlendirmede, YDP erken ölen hasta grubunda tedavi öncesi ve sonrasında erken dönemde ölmeyen hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı (sırasıyla %22 vs. %6;  $p=0,03$  ve %29 vs. %4;  $p<0,01$ ) (Tablo 7). Ayrıca HLLS ve lökositaferez grupları arasında ilk 30 günlük sürede enfeksiyöz komplikasyonların sıklığı açısından fark yoktu (%89 vs. %90;  $p=1$ ) (Tablo 6).

Hastaların ( $n=97$ ) semptomatik olduktan veya hiperlökositoz saptandıktan sonra merkezimize yönlendirilmesi sonrası başvuruya kadar geçen sürenin EDM üzerine etkisine bakıldığında, ilk 48 saatlik başvuru ile 48 saat sonrası başvuru arasında erken ölüm açısından anlamlı fark saptanmadı (%40 vs. %56;  $p=0,18$ ). Tanı ile kemoterapi arası geçen sürenin erken ölüm üzerine etkisi incelendiğinde, ilk 48 saatte kemoterapi başlanan ile 48 saat sonrası kemoterapi başlanan hastalar arasında EDM açısından anlamlı fark görülmedi (%37 vs. %36;  $p=0,96$ ). Ayrıca hiperlökositoz veya lökostataz semptomları sonrasında lökositafereze alınana kadar geçen süre EDM açısından değerlendirildiğinde, 51 hastalık grupta ilk 24 saatte lökositaferez uygulananlar ile 24 saatten sonra lökositafereze alınan olgularda erken ölüm yüzdeleri benzerdi (%59 vs. %71;  $p=0,43$ ). Lökositafereze alınan hastalardan ( $n=51$ ) semptomatik düzelme ve/veya lökosit sayısı hiperlökositoz sınırı altına inen 27 hasta (%53) ile geri kalan



24 hasta (%47) EDM açısından karşılaştırıldığında semptomatik düzelme olmayan hastalarda EDM anlamlı olarak daha yüksek saptandı (n=13 (%48) vs. n=19 (%79);  $p=0,02$ ) (Tablo 7).

TİM riskini değerlendirerek buna yönelik olarak yoğun, yoğun olmayan kemoterapi veya diğer tedavilerin kararını öngördürmek amaçlı oluşturulan skorlama sistemi verilen tedavilerin toksisitesini değerlendirmek amacı ile tanı yaşı, ECOG performans skoru, trombosit sayısı bakıldı. Bu skorlama sistemine göre yüksek riskli saptanan hastalarda EDM yüksek riskli olmayan hastalara oranla belirgin olarak yüksek bulundu (%82 vs. %18;  $p<0,01$ ) (Tablo 7). HLLS ve lökositaferez grupları arasında yüksek riskli hasta oranları açısından anlamlı fark saptanmadı (%13 vs. %32;  $p=0,07$ ) (Tablo 6). Hastalarımızdan TİM riski yüksek olup yoğun veya yoğun olmayan kemoterapi alanların 4'ü erken dönemde ölürlen, kemoterapi almayan 15 hastanın hepsi erken dönemde ölmüştü. TİM skoru yüksek olan 22 hasta kendi içerisinde değerlendirildiğinde, 13 hastanın (%62) diğer tedaviler (hidroksiüre, düşük doz sitozin arabinozid, destek tedavisi) ile takip edilmesine karar verildiği görülmüşken, kalan 9 olguya (%38) yoğun veya yoğun olmayan kemoterapi verildiği tespit edildi. Diğer tedaviler ile takip kararı alınmış 13 hastanın 8'i (%62) ilk 1 haftalık süreçte ölürlen, 13 hastanın tamamının ilk 30 günlük süreçte ölmüştü. Kemoterapi verilmesi ve diğer tedaviler kararı arasında EDM açısından TİM riski yüksek olan diğer tedaviler verilen 9 hastanın 6'sı (%67) da ilk 30 günlük süreçte ölmüştü (%100 vs. %67;  $p=0,26$ ).

**Tablo 8.** HLLS ve lökositaferez grubu arasında anlamlı farklılık olan parametreler ile, erken dönem mortalite üzerine katkısı olduğu görülen parametrelerin çok değişkenli lojistik regresyon analizinde karşılaştırılması sonucu erken dönem mortalite üzerine etkisi saptanan faktörler

<b>Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi</b>		
<b>Değişkenler</b>	<b>OR</b>	<b><i>p</i></b>
<b>ECOG performans skoru 3-4 olmak</b>	0,16	<0,01
<b>Yoğun veya yoğun olmayan kemoterapi almamak</b>	23,06	<0,01

OR:odds ratio

EDM üzerinde etkisi olduğu görülen faktörler ile HLLS ve lökositaferez grubu arasında anlamlı farklılık görülen faktörler içerisinde ECOG performans skoru, başvuru sırasındaki lökosit sayısı, LDH, lökostataz semptom sayısı, tanı yaşı ve kemoterapi alıp/almamak tek değişkenli regresyon analizi ile değerlendirildi. ECOG performans skoru ve kemoterapi alıp/almamak EDM açısından tek değişkenli regresyon analizinde anlamlı parametreler olarak saptandı. Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde yoğun veya yoğun olmayan kemoterapi

verilen hastalarda erken ölüm oranı 23 kat daha düşük görülürken ECOG performans skoru 2 ve altında olanlarda, 3 ve üzeri olanlara göre erken ölüm oranı %16 daha düşük bulundu (sırasıyla  $OR=23,06$ ;  $p<0,01$  ve  $OR=0,16$ ;  $p<0,01$ ) (Tablo 8).



## 6. TARTIŞMA

AML erişkinde en sık görülen akut lösemidir ve aynı zamanda lösemi ile ilişkili ölümlerin de en sık sebebidir.<sup>1</sup> Hiperlökositoz ve/veya lökostaz ile başvuran hastalarda EDM daha yüksektir, bu sebeple hiperlökositoz/lökostaz hematoonkolojik bir acildir.<sup>5</sup> Merkezimize başvuran hastaları hiperlökositoz ve lökostaz için ayrı ayrı değerlendirdiğimizde, bu oranların sırasıyla %22 ve %25 olduğu görüldü ve benzer şekilde hiperlökositoz oranları Chang ve ark.'nın derlemesinde<sup>38</sup> %29 ve Oberoi ve ark.'nın metaanalizinde<sup>41</sup> çalışmalar arasında %12 ile 22 arasında değişmekteydi.

347 AML hastası içinde cinsiyet dağılımları literatür verileri ile uyumluydu, ortalama tanı yaşı ise literatüre göre daha düşüktü. Hiperlökositoz ve/veya lökostaz semptomu saptanan 97 hastanın ortalama tanı yaşı literatürdeki ortalama tanı yaşı ile uyumluydu.<sup>38</sup> M4/M5 alt tipi ve *de-novo* AML oranı hiperlökositoz ve/veya lökostaz semptomu ile başvuran hastalarda tüm AML hastalarına oranla anlamlı olarak yüksek saptandı. Hiperlökositoz ve/veya lökostaz lehine semptom saptanan hastalarımızda alt tip olarak M4/M5'in daha sık görülmesi de literatür bulguları ile uyumaktadır.<sup>6,8,12</sup> EDM üzerine lökositaferezin etkinliğinin değerlendirildiği literatürdeki 14 çalışmanın sadece 3'ündeki hasta sayısı çalışmamızdaki hasta sayısından yüksekti, bu yüzden çalışmamızın bu konuda literatüre katkısı olduğunu düşünmekteyiz.

Tanı yaşı açısından HLLS ve lökositaferez grupları arasında ve erken dönemde ölen ve ölmeyen hastalar arasında anlamlı farklılık görülmedi. Walter ve ark.'nın TİM riskini değerlendirme amacı ile oluşturduğu modelde yaş faktörünün çıkarılması durumunda modelin TİM riskini öngörme yeterliliğinde anlamlı bir değişiklik olmaması da bu bulguyu destekler niteliktedir.<sup>14</sup> Bu bulguların aksine, bir derlemede 65 yaş ve üzeri tanı alan hastalarda EDM anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır.<sup>38</sup>

Tanı sonrası ilk 30 günlük süreç EDM ve EDM üzerine etkisi olabilecek faktörler açısından incelemiştik ve tüm AML hastalarının (n=347) %17'si erken dönemde ölümlerini, hiperlökositoz ve/veya lökostaz lehine semptom saptanan 97 AML hastasının ise %52'sinin erken dönemde öldüğü görüldü. EDM üzerine lökositaferezin etkinliğini değerlendirdiğimizde, lökositaferez grubunda 32 hasta erken dönemde ölümlerini, HLLS grubunda 18 hastanın erken dönemde ölmüştü ve lökositaferez grubunda HLLS grubuna kıyasla EDM oranının belirgin olarak daha yüksek olduğunu gördük ( $p=0,02$ ). Literatürdeki bazı çalışmalarda lökositaferezin EDM

üzerine etkin olabildiği gösterilmişken<sup>11,36,45-47</sup>, lökositaferezin EDM üzerine bir etkinliği bulunmadığını gösteren çalışmalar çoğunluktadır.<sup>5,15,22,23,35,38,40,41,43</sup> Bazı çalışmalarda da lökositaferez grubundaki hastaların klinik durumunun diğerlerine göre daha kötü olmasının EDM üzerine lökositaferezin olumlu bir etkisinin gösterilememesinin etkeni olabileceği belirtilmiştir.<sup>5,35</sup> Çalışmamızda lökositaferez grubundaki hastaların HLLS grubundakilere oranla EDM oranının yüksek olmasında lökositaferez grubundaki hastaların semptom şiddetlerinin daha fazla olması (Novotny skoru 2 ve 3) ve genel durumlarının daha kötü olmasının (ECOG performans skoru 2 ve üzeri) etkisi olabileceğini düşünmekteyiz ve bu bulgular literatür ile de benzerlik göstermektedir.<sup>5,34</sup>

Çalışmalar arasında EDM olarak değerlendirilen takip süreleri açısından da belirgin farklılık görülmektedir. Bug ve ark. EDM olarak ilk 21 günlük süreyi esas almış ve lökositaferezin EDM üzerine etkili olabileceğini söylemiştir.<sup>45</sup> Giles ve ark. ise, lökositaferezin EDM üzerine ilk 14 günlük süreçte etkili olarak görürken, ilk 30 günlük süreçte ise bu etkisinin ortadan kalktığını saptamışlardır.<sup>47</sup> Ayrıca Oberoi ve ark. ile Pastore ve ark. da ilk 7 günlük EDM açısından lökositaferezin etkin olmadığını saptamıştır.<sup>35,41</sup> Bunların yanında, iki farklı çalışmada klinik özellikleri benzer olan hastalar karşılaştırıldığında dahi tamamen farklı sonuçlar alınmıştır. Nan ve ark.'nın<sup>11</sup> ilk 4 haftalık mortaliteyi değerlendirdiği çalışmasında lökositaferez etkin görülürken, Choi ve ark.'nın<sup>43</sup> ilk 2 haftalık mortaliteyi değerlendirdiği çalışmasında lökositaferezin EDM üzerine herhangi bir etkisi görülmemiştir.

HLLS ve lökositaferez grupları ilk 30 günlük mortaliteye ek olarak ilk 1 haftalık ve ilk 2 haftalık EDM açısından karşılaştırıldığında da, ilk 30 günlük EDM ile benzer şekilde lökositaferez grubunda HLLS grubuna oranla anlamlı olarak yüksek saptandı. Bunun yanında, her iki grupta da takip süresinin uzaması ile EDM oranlarında belirgin artış olduğunu gördük. Bu durumun muhtemel sebebi olarak da takip süresinin uzaması ile birlikte morbidite ve mortalite üzerine etkili olabilecek diğer faktörlerin (örneğin enfeksiyon) araya girmiş olabileceğini düşündük.

2019'da yayınlanan son ASFA kılavuzu da yapılan yeni çalışmalar ışığında lökositaferezin semptomatik hastalarda dahi belirgin etkinliğinin olmadığı yönünde önerilerde bulunmuştur.<sup>6</sup> Buna rağmen semptomatik hastalar içinde ise, özellikle ciddi solunum yetersizliği, SSS tutulumu ve priapizm olan hastalarda morbidite ve mortalitenin yüksek olması nedeni ile öncelikli olarak lökositafereze alınmaları önerilmiştir.<sup>6</sup> Bunun yanında lökositaferez kararında klinik tablo ve önerilerin yanı sıra ilgili merkezin lökositafereze ulaşım imkanı, hastayı takip

eden hekimin semptom ve lökosit sayısına göre aldığı karar asıl etkili olan faktörlerin başındadır.<sup>6</sup> Hekimlerle yapılan bir anket çalışmasında kılavuz önerilerine rağmen hiperlökositoz sınır değerinde, lökositaferez endikasyonları değerlendirilmesinde hekimler arasında belirgin farklılıklar olduğu ve lökositafereze mesai saatleri dışında ulaşım imkanının azaldığı görülmektedir.<sup>53</sup> Kendi hastalarımızda da kılavuz önerilerinden ziyade hekim kararının daha etkin olduğunu, yayınlanan ASFA kılavuzları doğrultusunda yıllara göre afereze alınan hasta oranlarının değişiklik göstermemesi destekleyebilir. Hiperlökositoz ve/veya lökostaz lehine semptom saptanan hastalarımızı kılavuzların yayınlandığı yıllara göre bölümlere ayırarak değerlendirdiğimizde yıllar içinde afereze alınan hasta oranlarında değişiklik görülmedi. Fakat yıllar içinde lökositaferez grubundaki EDM artışının bir sebebi de her ne kadar kılavuzlardan ziyade hekim kararının ağır bastığı görülse de, hastaların geneline bakıldığında yıllar içinde genel durumu daha kötü olan hastaların (semptomatik ve Novotny skoru yüksek) lökositafereze alındığını ve proflaktik aferezin büyük oranda terkedildiğini destekler niteliktedir.

EDM oranı tanı sonrası ilk 30 günlük süre için literatürdeki çalışmalarda en fazla %40 seviyelerinde iken<sup>8,41</sup> çalışmamızda ise bu oran yaklaşık %50'dir. Literatürde hiperlökositozun EDM üzerine etkisinin sebebi olarak farklı sebepler belirtilmiştir. Hiperlökositozun kendisinin sepsis ve kanama riskini arttırarak, lökostaza yol açarak, TLS ve YDP gelişimini arttırarak erken ölüm riskini arttırdığı belirtilmektedir.<sup>6,17,54</sup> HLLS ve lökositaferez grubundaki hastalar içinde semptomatik olanlardaki EDM oranının asemptomatik olan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek olması, tedavi sonrası TLS gelişen hasta yüzdesinin erken dönemde ölen hastalarda ölmeyenlere göre anlamlı olarak daha yüksek olması ve erken dönemde ölen hasta grubunda tedavi öncesi ve sonrasında, erken dönemde ölmeyen hastalara göre YDP görülme sıklığının anlamlı olarak daha yüksek saptanmış olup, benzer sonuçların gösterildiği çalışmalar da literatürde mevcuttur.<sup>6,17,54</sup> Bunun yanında çalışmalarda hiperlökositoz ile başvuran hastalar için ölüm nedenleri benzer olmakla birlikte, bu nedenlerin sıklıkları arasında farklılıklar mevcuttur. Çalışmamızda en sık ölüm nedeni staz iken, Oberoi ve ark.'nın<sup>41</sup> metaanalizinde en sık neden kanama ve Chang ve ark.'nin<sup>38</sup> derlemesinde ise septisemi olarak saptanmıştır.

Hiperlökositoz ile başvuran hastalarda lökositaferez tedavisi ile primer hedef olarak çevresel kanda lökosit düzeyinin  $100 \times 10^9/L$ 'nin altına çekilmesi ve semptomatik olan hastalarda semptomatik düzelme ve/veya staz ile ilişkili komplikasyonların şiddetinin azaltılması ya da gelişiminin önlenmesi olarak görülmektedir.<sup>6,18,34</sup> Lökositaferezin etkinliği açısından

lökositaferez grubu ile HLLS grubu tedavi öncesi ve sonrası dönemde TLS ve YDP gerilemesi veya gelişiminin engellenmesi açısından karşılaştırıldığında, iki grup arasında TLS ve YDP gerilemesi veya gelişiminin engellenmesi açısından anlamlı farklılık görülmedi.

Lökositaferezden fayda görmeyen hastalarda EDM oranı yüksek saptanırken, semptomatik düzelme saptanan veya hiperlökositozda gerileme olan hastalarda fayda görmeyen hastalara oranla EDM anlamlı olarak düşük saptandı. Choi ve ark.'nın<sup>43</sup> çalışmasında lökosit değeri  $100 \times 10^9/L$  olup, lökositafereze alınan ve lökositafereze alınmayan birbirleri ile benzer özelliklerde 22 hasta EDM açısından karşılaştırmış olup, YDP, TLS, EDM açısından 2 grup arasında fark görülmemiştir. Lökositaferez mekanik olarak lökosit ve blast sayısını hızlı bir şekilde düşürmesine rağmen sağkalım ve erken dönem komplikasyonların insidansında lökositafereze alınmayan grup ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılık görülmemiştir.<sup>43</sup> Bizim çalışmamızda da EDM dışındaki bulgular bu çalışma ile benzerdi.

Hasta grubumuzdaki HLLS ve lökositaferez hastaları (n=97) ile diğer hastalar (n=250) karşılaştırıldığında, HLLS ve lökositaferez grubunda tanı anındaki ortalama lökosit sayısı, semptomatik hasta sayısı ve EDM oranı anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Hastalarımızda literatür ile de uyumlu olarak lökosit sayısının artması ile lökostataz riskinin artmış olduğunu gördük. Ancak HLLS ve lökositaferez grubundaki hastaların içinde lökostataz semptomu görülen hastaların lökosit sayısı ile asemptomatik hastaların lökosit sayıları benzerdi. Her ne kadar lökositaferez grubunda HLLS grubu ile karşılaştırıldığında lökosit sayısı anlamlı olarak yüksek saptansa da, EDM açısından lökosit sayıları arasında bu iki grup arasında anlamlı farklılık yoktu. Kuo ve ark.'nın<sup>23</sup> çalışmasında  $30 \times 10^9/L$  üzeri lökosit değerlerinin AML hastalarında prognostik değeri olduğu belirtilmiştir. Çalışmamızda  $30 \times 10^9/L$  altındaki lökosit değerlerinde staz bulgusu görülmemiştir ve staz bulguları gözlemlenen hastalar arasında en düşük lökosit değerine sahip olan hastanın tanı anındaki lökosit sayısı  $38 \times 10^9/L$  idi.

HLLS ve lökositaferez grupları karşılaştırıldığında LDH değerinin lökositaferez grubunda belirgin olarak daha yüksek olduğunu saptadık fakat erken dönemde ölenlerle ölmeyen hastalar arasında LDH düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı. Ancak bulgularımızdan farklı olarak, Bug ve ark.'nın tanı sonrası 21 günlük mortaliteyi değerlendirdiği çalışmalarında LDH artışının EDM açısından bağımsız bir risk faktörü olduğu saptanmıştır.<sup>45</sup>

Çalışmamızda yoğun veya yoğun olmayan kemoterapi alamayan hasta sayısı lökositaferez grubu ile HLLS grubunda benzer olmakla birlikte, klinik tablonun daha kötü olduğu

(semptomatik ve semptom şiddeti fazla) lökositaferez grubu içinde yoğun veya yoğun olmayan kemoterapi verilememesi durumunda EDM'nin belirgin olarak daha yüksek olduğunu gördük ( $p<0,01$ ). Ayrıca HLLS grubu ile lökositaferez grubu karşılaştırıldığında, tanı sonrası ilk bir haftalık dönemde kemoterapi başlanamaması durumunda EDM oranının lökositaferez grubunda belirgin olarak yüksek saptanması da bu durumu destekler niteliktedir. Bu da çalışmamızda lökositaferezin EDM'yi önlemede etkisiz olmasında, lökositaferez sonrasında kemoterapi alınmamasının da etkili olabileceğini düşündürmektedir. ELN kılavuzunun risk değerlendirmesi ve hasta yönetimi üzerine yayınlanan 2019 güncellemesinde de hastalar risk değerlendirmesinde yüksek riskli saptansa dahi tek başına destek tedavisi önerilmemekte, her koşul altında uygun kemoterapi verilmesi önerilmektedir.<sup>55</sup>

Literatüre baktığımızda klinik olarak lökostataz varlığını tespit edecek objektif bir parametre bulunmadığını görmekteyiz. Bu sebeple semptomatik olan hastalarda lökostataz bir ekartasyon tanısı olarak kabul edilmektedir.<sup>17</sup> Hastalarımızda lökositaferez grubunda lökostataz lehine semptomatik olan hasta sayısı, ECOG performans skoru ( $\geq 2$ ) ve Novotny skoru yüksek (2 ve 3) olan hasta sayısı HLLS grubuna göre anlamlı olarak yüksekti. Benzer şekilde lökostataz lehine semptomatik olan hasta sayısı, ECOG performans skoru ve Novotny skoru yüksek olan hasta sayısı erken dönemde ölen hastalarda ölmeyenlere oranla daha fazlaydı. HLLS ve lökositaferez grupları arasında lökostataz lehine semptom saptanan sistem sayıları benzer iken, erken dönemde ölen hastalarda ölmeyenlere göre semptom saptanan sistem sayısı anlamlı olarak yüksek saptandı. Literatürde Kuo ve ark.'nın yaptığı çalışmada ve Chang ve ark.'nın derlemesinde de benzer sonuç alınmıştır.<sup>23,38</sup>

Ayrıca EDM riskini değerlendirmek amacı ile yaptığımız tek ve çok değişkenli regresyon analizinde EDM üzerine etkisi olan faktörler değerlendirildi ve ECOG performans skoru ile kemoterapiyi EDM üzerindeki ana belirleyici etkenler olarak saptadık. Benzer şekilde Malkan ve ark.'nın çalışmalarında da EDM üzerine etkisi olan ana faktörün ECOG performans skoru olduğu gösterilmiştir.<sup>15,40</sup> Greenwood ve ark.'nın çalışması da benzer şekilde ECOG performans skorunun yüksek olmasının lökositaferez grubundaki yüksek mortaliteden sorumlu olduğu ve lökosit artışı ile ECOG performans skoru arasında ilişki olduğu belirtilmiştir.<sup>5</sup> Nan ve ark.'nın çalışmasında da hiperlökositoz sınırı  $50 \times 10^9$ /L kabul edilerek benzer özelliklere sahip hastalar ilk 28 günlük EDM açısından karşılaştırmış ve Novotny evreleme skoru yüksek bulunması EDM açısından anlamlı bulunmuştur.<sup>11</sup> Novotny skora sisteminin EDM açısından değerlendirmesinde etkin bir skora sistemi olduğunu biz de hasta kohortumuzda gözlemledik ve risk skorunun artışı ile EDM oranlarının belirgin olarak

arttığını gördük. Pastore ve ark.'nın ilk 7 günlük EDM değerlendirmesi için yaptıkları çalışmalarında, lökositaferez etkin bulunmamakla birlikte çalışmamızla benzer şekilde yüksek mortalitenin bir sebebinin lökositaferez grubundaki hastaların klinik durumlarının daha kötü olmasından kaynaklanabilecek olduğu belirtilmiştir.<sup>35</sup>

Çalışmamızda uç organ hasarı görülen hasta sayısı HLLS ve lökositaferez gruplarında benzer iken, uç organ hasarı olan hasta oranı erken dönemde ölen hastalarda ölmeyenlere nazaran anlamlı olarak yüksek saptandı. Benzer şekilde tanı sonrasında yoğun veya yoğun olmayan kemoterapiye kadar geçen sürenin 2 günün altında olması ile 2 günün üstünde olması arasında EDM oranları açısından bir farklılık görülmemiştir. Çalışmamız içinde uç organ hasarı olan solunum yetersizliği, intrakranial hemoraji, konjestif kalp yetmezliği, enfarkt ayrı parametreler olarak değil tek başlık altında uç organ hasarı olarak değerlendirilmişti ve literatürde de solunum yetmezliği<sup>11,38</sup> ve intrakranial hemoraji<sup>20,38</sup> saptanan hastalarda mortalite oranları çalışmamızla benzer şekilde belirgin olarak artmıştı.

Lökositaferezin özellikle semptomatik hiperlökositozda hızlı lökoredüksiyon amaçlı kullanımı söz konusuysen, yeni çalışmalar ve kılavuz önerileri ışığında bu amaçla kullanımının giderek azalmakta olduğunu görmekteyiz. Birçok çalışmada önceliğin en erken dönemde kemoterapi başlanarak agresif destek tedavisi ile komplikasyonların engellenmesinin hedeflenmesinin gerektiği belirtilmektedir.<sup>6,17,18,38,56,57</sup> Fakat literatürde tedavi başlanmasına kadar geçen sürenin EDM üzerine etkisinin değerlendirildiği bir çalışmaya rastlanmamıştır. Hastalarımızda semptomatik olunması veya hiperlökositoz saptanması sonrasında hastanemize başvurana kadar geçen sürenin veya tanı ile kemoterapi arasında geçen sürenin 48 saatten az ve 48 saatten fazla olmasının EDM üzerine bir etkisi yoktu. Ayrıca hiperlökositoz ve/veya lökostaz saptanan hastalarda lökositaferez uygulanmasına kadar geçen sürenin <24 saat veya >24 saat olması arasında da EDM açısından bir farklılık gösterilmedi.

Erken dönemde ölen ile hayatta kalan olgular hidroksiüre veya düşük doz sitozin arabinozid kullanım oranları açısından mukayese edildiklerinde, her iki ilaç için de oranlarının gruplar arasında benzer olduğu görüldü. Oberoi ve ark.'nın metaanalizinde de lökoredüktif tedavilerin (hidroksiüre, düşük doz kemoterapi, lökositaferez) EDM üzerine etkin olmadığı görülmüştür.<sup>41</sup> Benzer şekilde Kuo ve ark.'nın yaptığı çalışmada lökoredüktif tedavilerin EDM üzerine etkinliği görülmemiştir.<sup>23</sup>



Walter ve ark.<sup>14</sup> TİM riskini değerlendirmek amacı ile yoğun kemoterapi almış olan 2238 hastada mortalite üzerine etkisi olan faktörler üzerinden risk oranları belirlenmiştir. TİM riskini hesaplamak için önerilen çok bileşenli sistemin duyarlılığı %83 bulunmuş, fakat hasta başvurusu sırasında hesaplanmasının zaman alacağı düşünülerek duyarlılığı %70 olan basitleştirilmiş skorlama sisteminin de kullanılabilirliği belirtilmiştir. Bu sistemin özellikle ileri yaş hastalarda tedavi kararı verme ve EDM'yi azaltmada etkin olacağı düşünülmektedir.<sup>14</sup> Çalışmamızda da erken dönemde ölen hastalarda ölmeyenlere göre TİM skoru yüksek (skor 3) olan hasta oranı anlamlı olarak yüksek saptandı. Ancak hastalarımızda yoğun veya yoğun olmayan kemoterapi verilen olgular ile destek tedavisi ile takip edilenler arasında EDM oranları açısından bir farklılık yoktu. Bu sonuç da, TİM skorlamasının en azından bizim hasta grubumuzda tedavi toksisitesini belirlenmesi açısından etkin olmadığını düşündürmektedir.

Sonuç olarak, merkezimizde 2003-2019 tarihleri arasında takip ve tedavi edilmiş 347 AML hastasının geriye dönük değerlendirmesinde, lökositaferez uygulanan hastalarda HLLS grubuna oranla EDM oranı belirgin olarak yüksek saptandı. Ancak HLLS grubu ile mukayese edildiğinde lökositaferez grubunda semptomatik olan hasta oranının daha yüksek, semptomların daha şiddetli ve lökositaferez grubundaki hastaların genel durumlarının daha kötü olduğunu gördük. Çalışmamız bu açıdan daha önceki çalışmaların çoğu ile benzer olarak lökositaferezin EDM üzerine pozitif bir etkisi olmadığını gösterdi. Lökositaferez grubunda mortalite oranlarının daha yüksek olmasının da bu hastaların genel kondüsyonlarının daha kötü olması ile açıklanması mümkündür. Son ASFA kılavuzunda semptomatik hastalarda öneri düzeyi düşürülmesine karşın, özellikle ciddi solunum yetersizliği, SSS tutulumu ve priapizm olan hastalarda morbidite ve mortalitenin yüksek olması nedeni ile lökositafereze alınmaları önerilmiştir. Biz de hastalarımız arasında uç organ hasarı olan olgularda EDM oranının yüksek olduğunu gördük. Ayrıca lökositaferezden fayda gören hastalarda, fayda görmeyenlere göre EDM oranının anlamlı olarak düşük saptandı. Bu hastalarda günümüz tedavi koşullarında dahi hala EDM oranının çok yüksek olması nedeni ile uç organ hasarı saptanan ve şiddetli klinik tablo ile başvuran uygun hastalarda lökositaferezin kullanımına devam edilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Ayrıca çalışmamızda önceki çalışmalar ile örtüşecek şekilde, EDM'yi arttıran ana faktörlerin ECOG performans skorunun yüksek olması ve kemoterapi alınamaması olduğunu saptadık. Bu veriler TİM riski yüksek olması durumunda dahi yine uygun hastalara sadece destek tedavisi verilmesi yerine uygun kemoterapi uygulanmasının daha doğru bir yaklaşım

olabileceğini düşündürmektedir. Literatürdeki bizden önce bu konu ile ilgili yapılmış çalışmalara benzer olarak, çalışmamızın da geriye dönük ve gözlemsel olması bir kısıtlılık olarak kabul edilebilir. Hasta sayımızın literatürdeki benzer çalışmaların büyük kısmından daha fazla olması da çalışmamızın başlıca artılarından sayılabilir. Bu konu ile ilgili olarak lökositaferezin özellikle erken dönem mortalite üzerine etkinliğinin araştırıldığı yüksek hasta sayılı, prospektif çalışmaların yapılması uygun olacaktır.



## 7. KAYNAKLAR

1. [Http://www.thd.org.tr/thdData/Books/1648/kilavuzu-tek-parca-halinde-goruntulemek-icin-tiklayiniz.pdf](http://www.thd.org.tr/thdData/Books/1648/kilavuzu-tek-parca-halinde-goruntulemek-icin-tiklayiniz.pdf). AkutLösemiler Ulusal Tani VeTedavi Kilavuzu. www.thd.org.tr. Published 2018.
2. Tallman MS, Wang ES, Altman JK, et al. Acute Myeloid Leukemia, Version 3.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2019;17(6):721-749.
3. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391-405.
4. Ladines-Castro W, Barragán-Ibañez G, Luna-Pérez MA, et al. Morphology of leukaemias. *Rev Médica del Hosp Gen México*. 2016;79(2):107-113.
5. Greenwood MJ, Seftel MD, Richardson C, et al. Leukocyte count as a predictor of death during remission induction in acute myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2006;47(7):1245-52.
6. Padmanabhan A, Connelly-Smith L, Aqui N, et al. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice - Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Eighth Special Issue. *J Clin Apher*. 2019;34(3):171-354.
7. Lichtman MA, Rowe JM. Hyperleukocytic leukemias: rheological, clinical and therapeutic considerations. *Blood*. 1982;60(2):279-283.
8. Giammarco S, Chiusolo P, Piccirillo N, et al. Hyperleukocytosis and leukostasis: management of a medical emergency. *Expert Rev Hematol*. 2017;10(2):147-154.
9. Novotny JR, Müller-Beißenhirtz H, Herget-Hosenthal S, et al. Grading of symptoms in hyperleukocytic leukaemia: A clinical model for the role of different blast types and promyelocytes in the development of leukostasis syndrome. *Eur J Haematol*. 2005;74(6):501-510.
10. McKee LC, Collins RD. Intravascular leukocyte thrombi and aggregates as a cause of morbidity and mortality in leukemia. *Med (United States)*. 1974;53(6):463-78.
11. Nan X, Qin Q, Gentile C, et al. Leukapheresis reduces 4-week mortality in acute myeloid leukemia patients with hyperleukocytosis—a retrospective study from a tertiary center. *Leuk Lymphoma*. 2017;58(9):1-11.

12. Cuttner J, Conjalka MS, Reilly M, et al. Association of monocytic leukemia in patients with extreme leukocytosis. *Am J Med.* 1980;69(4):555-8.
13. Appelbaum FR, Gundacker H, Head DR, et al. Age and acute myeloid leukemia. *Blood.* 2006;107(9):3481-5.
14. Walter RB, Othus M, Borthakur G, et al. Prediction of Early Death After Induction Therapy for Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia With Pretreatment Risk Scores: A Novel Paradigm for Treatment Assignment. *J Clin Oncol.* 2015;29(33):4417-4423.
15. Malkan UY, Gunes G, Eliacik E, et al. The factors affecting early death after the initial therapy of acute myeloid leukemia. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(12):22564-22569.
16. Kantarjian H, Ravandi F, O'Brien S, et al. Intensive chemotherapy does not benefit most older patients (age 70 years or older) with acute myeloid leukemia. *Blood.* 2010;116(22):4422-9
17. Röllig C, Ehninger G. How I treat hyperleukocytosis in acute myeloid leukemia. *Blood.* 2015;125(21):3246-52.
18. Ganzel C, Becker J, Mintz PD, et al. Hyperleukocytosis, leukostasis and leukapheresis: Practice management. *Blood Rev.* 2012;26(3):117-122.
19. Stucki A, Rivier AS, Gikic M, et al. Endothelial cell activation by myeloblasts: Molecular mechanisms of leukostasis and leukemic cell dissemination. *Blood.* 2001;97(7):2121-9.
20. Lieberman F, Villgran V, Normolle D, et al. Intracranial Hemorrhage in Patients Newly Diagnosed with Acute Myeloid Leukemia and Hyperleukocytosis. *Acta Haematol.* 2017;138(2):116-118.
21. Lichtman MA, Weed RI. Peripheral cytoplasmic characteristics of leukocytes in monocytic leukemia: relationship to clinical manifestations. *Blood.* 1972;40(1):52-61.
22. Porcu P, Cripe LD, Ng EW, et al. Hyperleukocytic leukemias and leukostasis: A review of pathophysiology, clinical presentation and management. *Leuk Lymphoma.* 2000;39(1-2):1-18.
23. Kuo KH, Callum JL, Panzarella T, et al. "A retrospective observational study of leucoreductive strategies to manage patients with acute myeloid leukaemia presenting with hyperleucocytosis. *Br J Haematol.* 2015;168(3):384-94.
24. Howard SC, Jones DP, Pui CH. The tumor lysis syndrome. *N Engl J Med.* 2011;364(19):1844-54.

25. Cairo MS, Bishop M. Tumour lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. *Br J Haematol.* 2004;127(1):3-11.
26. Cairo MS, Coiffier B, Reiter A, Younes A; TLS Expert Panel. Recommendations for the evaluation of risk and prophylaxis of tumour lysis syndrome (TLS) in adults and children with malignant diseases: an expert TLS panel consensus. *Br J Haematol.* 2010;149(4):578-86.
27. Levi M, Toh CH, Thachil J, et al. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol.* 2009;145(1):24-33.
28. Harris AL. Leukostasis associated with blood transfusion in acute myeloid leukaemia. *Br Med J.* 1978;1(6121):1169-71.
29. Judson G, Jones A, Kellogg R, et al. Closed continuous-flow centrifuge. *Nature.* 1968;217(5131):816-8.
30. Jones AL. The IBM Blood Cell Separator and Blood Cell Processor: a personal perspective. *J Clin Apher.* 1988;4(4):171-82.
31. Hardwick J. Blood processing. *ISBT Science Series.* 2008; 3(2):148-176.
32. Alves R, Grimalt R. A Review of Platelet-Rich Plasma: History, Biology, Mechanism of Action, and Classification. *Skin Appendage Disord.* 2018;4(1):18-24.
33. Reverberi R, Reverberi L. Removal kinetics of therapeutic apheresis. *Blood Transfus.* 2007;5(3):164-74.
34. Bruserud Ø, Liseth K, Stamnesfet S, et al. Hyperleukocytosis and leukocytapheresis in acute leukaemias: experience from a single centre and review of the literature of leukocytapheresis in acute myeloid leukaemia. *Transfus Med.* 2013;23(6):397-406.
35. Pastore F, Pastore A, Wittmann G, et al. The role of therapeutic leukapheresis in hyperleukocytotic AML. *PLoS One.* 2014;9(4):e95062.
36. Thiébaud A, Thomas X, Belhabri A, et al. Impact of pre-induction therapy leukapheresis on treatment outcome in adult acute myelogenous leukemia presenting with hyperleukocytosis. *Ann Hematol.* 2000;79(9):501-6.
37. Powell BL, Gregory BW, Evans JK, et al. Leukapheresis induced changes in cell cycle distribution and nucleoside transporters in patients with untreated acute myeloid leukemia. *Leukemia.* 1991;5(12):1037-42.
38. Chang MC, Chen TY, Tang JL, Lan YJ, Chao TY, Chiu CF, Ho HT. Leukapheresis and cranial irradiation in patients with hyperleukocytic acute myeloid leukemia: no

- impact on early mortality and intracranial hemorrhage. *Am J Hematol.* 2007;82(11):976-80.
39. Greenwood MJ, Seftel MD, Richardson C, et al. Leukocyte count as a predictor of death during remission induction in acute myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma.* 2006;47(7):1245-1252.
  40. Malkan UY, Ozcebe OI. Leukapheresis do not improve early death rates in acute myeloid leukemia patients with hyperleukocytosis. *Transfus Apher Sci.* 2017;56(6):880-882.
  41. Oberoi S, Lehrnbecher T, Phillips B, et al. Leukapheresis and low-dose chemotherapy do not reduce early mortality in acute myeloid leukemia hyperleukocytosis: a systematic review and meta-analysis. *Leuk Res.* 2014;38(4):460-8.
  42. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group. *Br J Haematol.* 1976;33(4):451-8.
  43. McLeod BC. Introduction to the third special issue: clinical applications of therapeutic apheresis. *J Clin Apher.* 2000;15(1-2):1-5.
  44. Szczepiorkowski ZM, Bandarenko N, Kim HC, et al.; American Society for Apheresis; Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice: evidence-based approach from the Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. *J Clin Apher.* 2007;22(3):106-75.
  45. Szczepiorkowski ZM, Winters JL, Bandarenko N, et al.; Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice--evidence-based approach from the Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. *J Clin Apher.* 2010;25(3):83-177.
  46. Schwartz J, Winters JL, Padmanabhan A, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice-evidence-based approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: the sixth special issue. *J Clin Apher.* 2013;28(3):145-284.
  47. Schwartz J, Padmanabhan A, Aqui N, et al. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice-Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Seventh Special Issue. *J Clin Apher.* 2016;31(3):149-62.

48. Bug G, Anargyrou K, Tonn T, et al. Impact of leukapheresis on early death rate in adult acute myeloid leukemia presenting with hyperleukocytosis. *Transfusion*. 2007;47(10):1843-50.
49. Giles FJ, Shen Y, Kantarjian HM, et al. Leukapheresis reduces early mortality in patients with acute myeloid leukemia with high white cell counts but does not improve long-term survival. *Leuk Lymphoma*. 2001;42(1-2):67-73.
50. Villgran V, Agha M, Raptis A, et al. Leukapheresis in patients newly diagnosed with acute myeloid leukemia. *Transfus Apher Sci*. 2016;55(2):216-220.
51. Choi MH, Choe YH, Park Y, et al. The effect of therapeutic leukapheresis on early complications and outcomes in patients with acute leukemia and hyperleukocytosis: a propensity score-matched study. *Transfusion*. 2018;58(1):208-216.
52. Stahl M, Pine A, Hendrickson JE, et al. Beliefs and practice patterns in hyperleukocytosis management in acute myeloid leukemia: a large U.S. web-based survey(.). *Leuk Lymphoma*. 2018;59(11):2723-2726.
53. Ganzel C, Becker J, Mintz PD, et al. The effect of therapeutic leukapheresis on early complications and outcomes in patients with acute leukemia and hyperleukocytosis: a propensity score-matched study. *J Natl Compr Canc Netw*. 2015;40(6):501-510.
54. Estey EH. Acute myeloid leukemia: 2019 update on risk-stratification and management. *Am J Hematol*. 2018;93(10):1267-1291.
55. Pham HP, Schwartz J. How we approach a patient with symptoms of leukostasis requiring emergent leukocytapheresis. *Transfusion*. 2015;55(10):2306-11.
56. Aqui N, O'Doherty U. Leukocytapheresis for the treatment of hyperleukocytosis secondary to acute leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2014;2014(1):457-60.
57. Giles FJ, Borthakur G, Ravandi F, et al. The haematopoietic cell transplantation comorbidity index score is predictive of early death and survival in patients over 60 years of age receiving induction therapy for acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol*. 2007;136(4):624-7.