

Hiperlökositöz Bulgusu ile Başvuran Akut Myelositer Lösemili Olgularda Lökoferez, Hidroksiüre ve Steroid Tedavilerinin Geriye Dönük Olarak Birbiri ile Karşılaştırılması

A Retrospective Comparison of Leukapheresis, Hydroxyurea and Steroid Therapies in Patients with Acute Myelocytic Leukemia who Present with Hyperleukocytosis

Merve PAMUKÇUOĞLU¹ , Mehmet Sezgin PEPELER¹ 

1 Ankara Şehir Hastanesi Hematoloji Bölümü, Bilkent, Ankara

Öz.

Amaç: Akut myeloid lösemili olguların bir kısmı lökositöz ve hatta eşlik eden lökostat bulguları ile başvurmaktadır. Hiperlökositöz ve lökostat bulguları olan hastalarda indüksiyon tedavisi öncesi sitoredüktif tedavi rutin pratikte uygulanan bir yöntemdir. Bu çalışmada; hiperlökositöz ile başvuran akut myeloid lösemili olgularda hidroksiüre sitoredüksiyon tedavisi ile hidroksiüre/lökoferez/steroid sitoredüksiyon tedavilerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Materyal ve metod: Çalışmaya hiperlökositöz bulgusu ile başvuran 40 akut myeloid lösemili olgu alınmıştır. Hastaların dosya bilgileri geriye dönük taranmış ve demografik özellikleri ile aldıkları sitoredüktif tedaviler belirlenmiştir. Kırk hastadan 30'una hidroksiüre sitoredüksiyon tedavisi, 10 hastaya ise hidroksiüre/lökoferez/steroid sitoredüksiyon tedavileri verilmiştir.

Bulgular: Hastaların ortalama yaşı 48.5 / yıl (en düşük-en yüksek: 18-75/yıl) idi. Altmış yaş altında 30 (%75) hasta, 60 yaş üstünde 10 (%25) hasta vardı. Yirmi bir (%52,5) hasta erkek, 19 (%47,5) hasta kadın idi. Hastaların başvuru anındaki beyaz küre değerlerinin ortancası 86x10⁹/L (düşük/yüksek: 50.x10⁹/L-300.x10⁹/L) idi. Sitoredüksiyon tedavisi sonrası hastaların beyaz küre değerlerinin ortancası 71x10⁹/L (düşük/yüksek: 38x10⁹/L -95x10⁹/L) idi. Tanı anında yapılan kemik iliği aspirasyonundaki blast oranı ortalama %82,75 (düşük/yüksek: %20-%100) idi. Sitoredüksiyon ve birinci indüksiyon sonrası yapılan kontrol kemik iliği aspirasyonundaki blast oranlarının ortancası %5.12 (düşük/yüksek: %0-%100) idi. Hidroksiüre/lökoferez/steroid alan kolda sadece hidroksiüre alan kola göre beyaz küre değerlerinin daha iyi kontrol altına alındığı görüldü ($p=0.001$). Ancak sitoredüksiyon tedavi kollarından hiçbirinin kemik iliğinde blast oranını azaltması yönünde anlamlı ilişkisi olmadığı tespit edildi ($p >0.05$).

Sonuç: Hidroksiüre/lökoferez/steroid kolunun sadece hidroksiüre koluna göre çevre kanı beyaz küre sayısını daha etkin düşürdüğü sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Lökositöz, Lökostat, Lökoferez, Hidroksiüre

Abstract

Background: Some of the cases with acute myeloid leukemia present with hyperleukocytosis and even accompanying leukocytosis. Cytoreductive therapy is a routine practice method in patients with hyperleukocytosis and leukocytosis before induction therapy. In this study; We aimed to compare hydroxyurea cyto reduction treatment with hydroxyurea / leukapheresis / steroid cyto reduction treatments in patients with acute myeloid leukemia presenting with hyperleukocytosis.

Materials and Methods: Forty patients with acute myeloid leukemia who admitted to the study with evidence of hyperleukocytosis were included. Patients' file information was retrospectively scanned and their demographic characteristics and cyto reductive treatments were determined. Hydroxyurea cyto reduction treatment was given to 30 of the forty patients and hydroxyurea / leukapheresis / steroid cyto reduction treatments were given to 10 patients.

Results: The median age of the patients was 48.5 / year (minimum-maximum: 18-75 / year). There were 30 (75%) patients under the age of 60 and 10 (25%) patients above the age of 60. Twenty-one (52.5%) patients were male and 19 (47.5%) patients were female. The median of the patients' white blood cell count at admission was 86x10⁹ / L (low / high: 50x10⁹ / L -300x10⁹ / L). After cyto reduction treatment, the median of the white blood cell count of the patients was 71x10⁹ / L (low / high: 38x10⁹ / L -95x10⁹ / L). The median blast rate in bone marrow aspirate performed at the time of diagnosis was 82.75% (low / high: 20% -100%). The median of blast rates in control bone marrow aspirate performed after cyto reduction and first induction was 5.12% (low / high: 0% -100%). was seen ($p= 0.001$). However, it was found that none of the cyto reduction treatment arms had a significant relationship in terms of decreasing the blast rate in the bone marrow ($p > 0.05$).

Conclusion: It was concluded that the hydroxyurea / leukapheresis / steroid arm reduced the peripheral white blood cell count more effectively than the hydroxyurea arm.

Key words: Hyperleukocytosis, Leukocytosis, Leukapheresis, Hydroxyurea

Sorumlu Yazar /
Corresponding Author

Dr. Merve PAMUKÇUOĞLU

Ankara Şehir Hastanesi,
Onkoloji Binası Bilkent, Ankara
Posta kodu:06660

Tel: 05052458374
e mail: drmpamuk@yahoo.com

Geliş tarihi / Received:
08.11.2020

Kabul tarihi / Accepted:
25.11.2020

DOI: 10.35440/hutfd.823152

Bu çalışma Gazi Üniversitesi Tıp
Fakültesi Hematoloji Bölümünde
yapılmıştır.

Giriş

Hiperlökositozis akut myelositer lösemili (AML) hastalarda beyaz küre sayısının 50×10^9 - 100×10^9 /L üzerinde olduğu durum olarak tanımlanmaktadır. (1). Akut myelositer lösemili (AML) olguların %5 ile %18'inde görülür (2,3). FAB (French- American- British group) sınıflamasına göre AML-M4/M5 alt tiplerinde daha sık görülmektedir (4). Akut lösemili olgularda lökositozu erken ölüm oranı ve hastalık yinelemesi ile ilişkili bulan çalışmalar vardır (1,2,3). Bu nedenle akut lösemili hastaların başvurusunda lökositoz olması önemlidir. Lökositozun etki mekanizmasına baktığımızda kan viskozitesinde artışa neden olduğunu bilmekteyiz (5,6). Kan viskozitesinin artmasının nedeni blast hücrelerinin sayısının artmış olmasıdır. Blast hücreleri IL-1 β , TNF- β gibi birtakım sitokinler salgırlar (5). Salınan bu sitokinler endotel hücrelerinden ICAM-1, VCAM-1 ve E-selektin gibi adezyon moleküllerinin salınmasına neden olur (5). Bunun sonucunda ise blast hücreleri endotel üzerinde kolayca birikebilir (5). Bu durum da o bölgede dolaşımın bozulmasına ve organ fonksiyonlarının kaybına neden olur (5,6). Sonuç olarak: lökositoz bulgusunun sonucu olarak lökostaz tablosu ortaya çıkar (7,8). Lökostaz daha çok (%80) akciğerleri etkiler. Akciğer dışında santral sinir sistemi ve böbreklerin de tutulması ile hızlı organ yetmezliği tablosu gelişebilmekte ve sıklıkla fatal sonuçlanabilmektedir (7). Lökostaz bulgusunun giderilebilmesi için çevre kanında dolaşan blastik hücrelerin sayısının hızla azaltılması gerekir. Bunun için en güvenilir ve etkin tedavi şekli lökoferezdür (9,10). Hiperlökositozis ile başvuran AML'li hastalarda sitoredüksiyon tedavisi olarak hidroksiüre veya hidroksiüre ile steroid ve/veya lökoferez tedavileri kullanıldığı bilinmektedir. Lökoferezin çevre kanındaki beyaz küre sayısını ve blast hücre oranını azaltmada etkili yöntem olduğu da bilinmektedir. Sitoredüktif tedavilerin kemik iliği blast oranı ve çevre kanı blast oranı üzerindeki etkileri merak konusudur. Sunmakta olduğumuz çalışmada lökositoz ile başvuran akut lösemili olgularda sitoredüksiyon tedavi seçeneklerinden hidroksiüre ve hidroksiüre ile beraber kullanılan steroid ve lökoferez uygulamalarının karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod

Gazi Üniversitesi Hematoloji bölümüne akut lösemi tanısı ile 2009-2014 yılları arasında başvuran hastaların dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Akut lösemili olguların demografik özellikleri ile birinci basamakta almış oldukları sitoredüksiyon ve indüksiyon tedavileri incelendi. Buna göre hastaların hepsi akut myeloid lösemi tanısına sahip idi ve tüm hastalar indüksiyon tedavisi olarak sitozin arabinoside (100 mg/m²/gün- 1-7 günler) ve idarubisin 12 mg/m²/gün – 1,2 ve 3. günler) tedavisi almış idi. İndüksiyon tedavisi öncesi uygulanan sitoredüksiyon tedavisinde ise iki kol vardı. Birinci kolda sadece hidroksiüre (6 gr/gün) tedavisi alan hastalar, ikinci kolda ise hidroksiüre (6 gr/gün),

lökoferez ve steroid tedavisi uygulanan hastalar vardı. Hastalara steroid tedavisi olarak 100 mg / gün- iv- deksametazon verildi. Beyaz küre değeri kontrol altına alındıktan sonra deksametazon tedavisi kesildi. (Hastalar deksametazon tedavilerini kısa süreli kullandığı için (<5 gün) ilacın kesilme aşamasında özel bir protokol uygulanmamıştır.) Çalışmaya 1 kez lökoferez işlemi yapılan hastalar alınmıştır ve 1 kez yapılan lökoferez işlemi ardından bakılan beyaz küre değerleri dikkate alınmıştır. Hastaların lökoferez işlemine ise beyaz küre değerleri kontrol altına alınana kadar devam edilmiştir. Hastaların demografik özellikleri Tablo 1 de görülmektedir. Bu iki kol arasındaki farklılıklar incelendi ve kemik iliği blast oranını ve beyaz küre sayılarını ne oranda düşürdükleri belirlendi.

Çalışma için Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik araştırmalar etik kurulundan etik onay alındı (12/09/2014 tarih ve 25901600-3086 sayılı karar).

Tablo 1. AML Hastaların Demografik Özellikleri

	N	%
Yaş		
<60/yıl	30	75
>60/yıl	10	25
Cinsiyet		
Kadın	19	47.5
Erkek	21	52.5
ECOG		
0-1	33	82.5
-2-3-4	7	17.5
FAB		
AML-M0	8	20
AML-M1	8	20
AML-M2	4	10
AML-M3	1	2.5
AML-M4	16	40
AML-M5	3	7.5
AML-M6	-	-
AML-M7	-	-
Risk		
Düşük/orta	13	32.5
Yüksek	27	67.5
Sitoredüksiyon		
HU	30	75
HU/L/S	10	25

AML: Akut myeloid lösemi, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, FAB:French-Amerikan-British grup, HU:hidroksiüre, L: lökoferez, S:steroid

Tanımlamalar:

Hastaların performans durumu Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) göre yapıldı. Buna göre:

ECOG-0 - Asemptomatik (Tam aktif, tüm hastalık öncesi aktivitelerini kısıtlama olmaksızın yapabilir)

ECOG-1 - Semptomatik fakat tamamen ayakta (Zorlu fizik aktivitede kısıtlama var, ancak ayakta ve hafif işleri yapabilir. Örneğin hafif ev ve ofis işleri)

ECOG-2 - Semptomatik, %50'den daha az yatakta (Ayakta ve kendi bakımını yapabilir, ancak herhangi bir işte çalışmaz ve gündüz saatlerinin %50'sinden fazlasını ayakta geçirebilir)

ECOG-3 - Semptomatik, %50'den daha fazla yatakta (Kendi bakımını yapmakta zorlanıyor, gündüz saatlerinin %50'sinden fazlasında yatakta)

ECOG-4 - Yatalak (Kendi bakımını yapamıyor, tam olarak sandalye veya yatağa bağımlı)

Tanı anındaki risk sınıflaması hastaların sitogenetik durumuna göre iyi, orta ve kötü olarak belirlendi.

İyi risk grubunda inv (16) veya t(16;16), t(8;21), t(15;17), normal sitogenetikli olgularda FLT3 yokluğunda NPM1 mutasyonu veya CEBPA mutasyonu olan olgular yer alır.

Orta risk grubunda: normal sitogenetik, +8 anomalisi taşıyanlar, t(9;11), diğer tanımlanamayanlar, inv (16) veya t(16;16), t(8;21) olup c-KIT mutasyonu taşıyanlar yer alır.

Kötü risk grubunda: normal sitogenetik olup NPM1 yokluğunda FLT3-ITD mutasyonu olması (bazı kılavuzlarda kötü risk grubunda yer almaktadır), karmaşık (≥ 3 anormal klon) karyotip -5, 5q-, -7, 7q-, 11q23, non t(9;11), inv(3), t(3;3), t(6;9), t(9;22) olan olgular yer alır.

Morfolojik olarak AML sınıflaması ise FAB kriterlerine göre yapıldı. Buna göre:

AML-MO: Minimal diferansiye AML

AML-M1: Az diferansiye (maturasyonun olmadığı) AML

AML-M2: Maturasyonun olduğu AML

AML-M3: Promyelositik lösemi

AML-M4: Myelomonositik lösemi

AML-M4Eo: Eozinofilik M4 variantı

AML-M5: Monositik lösemi

AML-M6: Eritrolösemi

AML-M7: Megakaryositik lösemi, olarak tanımlanır.

İstatistiksel Analiz:

İstatistiksel analiz için MEDCALC software SPSS-16 version (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium) programı kullanıldı. Korelasyon analizleri için "Pearson Korelasyon testi", nicel iki değişken arasındaki anlamlı farklılığı belirlemek için "independent samples T-test" ve "Mann Whitney u testi" kullanıldı. "p" değeri <0.05 anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Akut myeloid lösemi tanısı olan toplam 40 hastaya çalışmaya alındı. Hastaların ortalama yaşı 48.5 / yıl (en düşük-en yüksek: 18-75/yıl) idi. Altmış yaş altında 30 (%75) hasta, 60 yaş üstünde 10 (%25) hasta vardı. Yirmi bir (%52,5) hasta erkek, 19 (%47,5) hasta kadın idi. Tanı anında hastaların ECOG performans durumları incelendiğinde ECOG 0 ile 1

olan 33 (%82,5) hasta, ECOG 2, 3 ve 4 olan 7 (%17,5) hasta vardı. Hastaların tanı anındaki FAB sınıflaması incelendiğinde AML-M0 tanısı olan 8 (%20) hasta, AML M1 olan 8 (%20) hasta, AML M2 olan 4 hasta (%10), AML M3 olan 1 hasta (%2,5), AML M4 olan 16 hasta (%40), AML M5 olan 3 hasta (%7,5) vardı. Tanı anındaki risk durumuna göre düşük ve orta riskli 13 hasta (%32,5), yüksek riskli olan 27 hasta (%67,5) vardı. Hastaların başvuru anındaki beyaz küre değerlerinin ortancası $86 \times 10^9/L$ (düşük/yüksek: $50 \times 10^9/L - 300 \times 10^9/L$) idi. Sitoreduksiyon tedavisi sonrası hastaların beyaz küre değerlerinin ortancası $71 \times 10^9/L$ (düşük/yüksek: $38 \times 10^9/L - 95 \times 10^9/L$) idi. Tanı anında yapılan kemik iliği aspirasyonundaki blast oranı ortalama %82,75 (düşük/yüksek: %20-%100) idi. Sitoreduksiyon ve birinci indüksiyon sonrası yapılan kontrol kemik iliği aspirasyonundaki blast oranlarının ortancası %5.12 (düşük/yüksek: %0-%100) idi.

Tablo 2. Sitoreduksiyon tedavisi ile çevre kanı beyaz küre değeri arasındaki ilişki

	Çevre kanı beyaz küre değeri		
	Önce MR	Sonra MR	p
HU	16.87	17.42	0.001 ^m
HU/L/S	31.40	29.75	

HU:hidroksiüre, L: lökoferez, m: Mann Whitney u test, MR:mean rank (ortalama sıra), S:steroid

*Çevre beyaz küre değerlerinin dağılımı normal değildir. Bu nedenle Mann Whitney u test kullanılmıştır. Bu nedenle tabloda ortalama sıra (MR) değerleri verilmiştir.

Tablo 3. Sitoreduksiyon tedavisi ile kemik iliği aspirasyonundaki blast oranları arasındaki ilişki

	Kemik iliği aspirasyon blast oranı		
	Önce Ort/sd. (%)	Sonra Ort/sd. (%)	p
HU	75.97/22.4	33.77/39.69	0.75 ^t
HU/L/S	78.52/20.22	39.87/43.60	

HU:hidroksiüre, L: lökoferez, t:(independent) T test, S:steroid

Hastaların 30'una (%75) tanı anında sadece hidroksiüre sitoreduksiyon tedavisi, 10 (%25) hastaya ise eşlik eden lökositaz bulguları olduğu için hidroksiüre/ lökoferez /steroid sitoreduksiyon tedavisi uygulandı. Sitoreduksiyon tedavisi ile tedavi sonrası elde edilen beyaz küre değerlerinin korelasyon analizinde anlamlı ilişki vardı ($p=0.020$). Tanı anındaki beyaz küre değeri ile kemik iliği aspirasyonundaki blast oranlarının korelasyon analizi anlamlı idi ($p=0.047$). Tanı anındaki beyaz küre değeri ile indüksiyon tedavisi sonrası yapılan kemik iliği aspirasyonundaki blast oranı arasındaki korelasyon analizi anlamlı değildi ($p=0.816$). Hidroksiüre/lökoferez/steroid alan kolda sadece hidroksiüre alan kola göre beyaz küre değerlerinin daha iyi kontrol altına alındığı görüldü ($p=0.001$). Sitoreduksiyon tedavisi

ile tanı anındaki kemik iliği aspirasyonundaki blast oranı ve sitoredüksiyon tedavisi ile indüksiyon tedavisi sonrası yapılmış olan kemik iliği aspirasyonlarındaki blast oranları arasında korelasyon analizine göre anlamlı ilişki saptanmadı (sırası ile p değerleri: 0.75 ve 0.68'dir). Hastaların sitoredüksiyon tedavisi (hidroksiüre kolu ve hidroksiüre /lökoferez/ steroid kolu) ile kemik iliği aspirasyonlarındaki blast oranları (tanı anında ve indüksiyon tedavisi sonrası) karşılaştırıldı. Sitoredüksiyon tedavi kollarından hiçbirinin kemik iliğinde blast oranını azaltması yönünde anlamlı ilişkisi olmadığı tespit edildi ($p>0.05$). Tablo 2'de sitoredüksiyon tedavisi ile çevre kanı beyaz küre değeri arasındaki ilişki gösterilmiştir. Tablo-3'de sitoredüksiyon tedavisi ile kemik iliği aspirasyonundaki blast oranları arasındaki ilişki gösterilmiştir.

Tartışma

Lökositöz ile başvuran AML'li olgularda sitoredüktif tedavinin yeri tartışmalıdır. Sitoredüktif tedavi verilmeden indüksiyon tedavisi verilmesi konusunda hastaların toplam yaşam sürelerini etkilemediğine dair literatür bilgileri vardır (11). Ancak birçok merkez ve hematolog tarafından lökositöz ile başvuran AML'li olgularda lökostaz bulgusu olsun veya olmasın sitoredüktif tedavi verilmektedir. Lökostaz bulgusu olmayan hastalarda çoğunlukla tercih edilen sitoredüktif tedavi hidroksiüredir. Lökostaz bulgusu olduğunda ise çoğunlukla tercih edilen sitoredüktif tedavi lökoferezdür. Lökoferez ile hastaların beyaz küre sayıları, laktat dehidrojenaz (LDH) gibi laboratuvar parametreleri azalmakla birlikte lökoferezin erken ölüm oranlarını azalttığı gösterilmiştir (11,12). Oberoi ve arkadaşlarının 2014 yılında yayınlanmış oldukları derleme araştırma makalesinde de bu bulgu desteklenmektedir (13). Oberoi ve arkadaşlarının analiz ettikleri 21 araştırma makalesinde AML'li olgularda lökoferez işleminin erken ölüm oranı üzerinde etkili olmadığı kanaatine varılmıştır (13). Ancak bunun aksini iddia eden çalışmalar da literatürde yer almaktadır. Bug ve arkadaşlarının 53 yeni tanı AML'li hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada; hastalar iki kola ayrılmış. Bir kola sitoredüktif tedavi verilmeden indüksiyon kemoterapisi başlanmış. Diğer kola lökoferez işlemi yapılmış ve ardından indüksiyon tedavisi verilmiştir. Lökoferez yapılan kolda erken ölüm oranlarının daha düşük olduğu görülmüştür (14). Lökoferez işlemi inaziv ve pahalı bir işlem olup, her merkezde bulunmamaktadır. Bu durum dikkate alındığında lökositözle başvuran olgularda lökofereze alternatif sitoredüktif tedaviler kullanılabilir. Bunların başlıcaları hidroksiüre ve steroiddir.

Merkezimizde lökoferez işlemi yapılabildiği için sitoredüktif tedavi olarak 2 kol belirlenmiş ve hastalara uygulanmıştır. Bu iki kol arasındaki farklılıklara bakıldığında kemik iliği blast oranını azaltma yönünde anlamlı farklılık olmadığı tespit edilmiştir. Bilindiği üzere; lökoferez işlemi çevre kanı blast hücrelerinin oranını azaltmakta ve blast hücrelerinin

endotel üzerinde birikmesine engel olmaktadır (15). Bu nedenle; bu iki kolun kemik iliği blast hücreleri üzerindeki etkisi incelenerek aslında hidroksiüre ve hidroksiüre/steroid uygulamasının etkisi incelenmiş oldu. Buradan çıkan sonuç ile şunu söyleyebiliriz: sitoredüktif hidroksiüre tedavisi yanına steroid verilmesinin kemik iliğinde blast hücrelerini azaltma yönünde etkisi yoktur.

Yapmış olduğumuz çalışmadan elde ettiğimiz diğer bir çıkarım ise, hidroksiüre/ lökoferez/steroid kolunun sadece hidroksiüre koluna göre çevre kanı beyaz küre sayısını daha etkin düşürdüğüdür. Ancak, daha etkin beyaz küre düşüşünün lökoferez işlemi ile mi olduğu yoksa verilen steroid tedavisi etkisi ile mi olduğunu söylemek güçtür. Bu nedenle daha çok hasta serileri içeren ve sitoredüktif tedavi olarak hidroksiüre, hidroksiüre/steroid ve hidroksiüre/steroid / lökoferezi içeren 3 kolla yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Etik onam: Çalışma için Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik araştırmalar etik kurulundan etik onay alındı (12/09/2014 tarih ve 25901600-3086 sayılı karar).

Kaynaklar

1. Dutcher JP, Schiffer CA, Wiernik PH. Hyperleukocytosis in adult acute nonlymphocytic leukemia: impact on remission rate and duration, and survival. *J Clin Oncol* 1987;5 (9):1364–1372.
2. Greenwood MJ, Seftel MD, Richardson C, Barbaric D, Barnett MJ, Bruyere H et al. Leukocyte count as a predictor of death during remission induction in acute myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma* 2006;47 (7):1245–1252.
3. Oliveira LC, Romano LG, Prado-Junior BP, Covas DT, Rego EM, De Santis GC. Outcome of acute myeloid leukemia patients with hyperleukocytosis in Brazil. *Med Oncol* 2010;27 (4):1254–1259.
4. Porcu P, Cripe LD, Ng EW, Bhatia S, Danielson CM, Orazi A et al. Hyperleukocytic leukemia and leukostasis: a review of pathophysiology, clinical presentation and management. *Leuk Lymphoma* 2000;39 (1-2):1–18.
5. Stucki A, Rivier AS, Gikic M, Monai N, Schapira M, Spertini O. Endothelial cell activation by myeloblasts: molecular mechanisms of leukostasis and leukemic cell dissemination. *Blood* 2001; 97 (7): 2121–2129.
6. Stemmler J, Wittmann GW, Hacker U, Heinemann V. Leukapheresis in chronic myelomonocytic leukemia with leukostasis syndrome: elevated serum lactate levels as an early sign of microcirculation failure. *Leuk Lymphoma*. 2002, 43 (7): 1427–1430.
7. Lester TJ, Johnson JW, Cuttner J. Pulmonary leukostasis as the single worst prognostic factor in patients with acute myelocytic leukemia and hyperleukocytosis. *Am J Med* 1985;79 (1):43–48.
8. Lichtman MA, Rowe JM. Hyperleukocytic leukemias: rheological, clinical, and therapeutic considerations. *Blood* 1982;60 (2):279–283.
9. De Santis GC, de Oliveira LC, Romano LG, Almeida Prado Bde P Jr, Simoes BP, Rego EM et al. Therapeutic leukapheresis in patients with leukostasis secondary to acute myelogenous leukemia. *J Clin Apher*. 2011;26(4):181-5.
10. Schulz M, Bug G, Bialleek H, Serve H, Seifried E, Böniig H. Leucodepletion for hyperleukocytosis—first report on a novel technology featuring electronic interphase management. *Vox Sang*. 2013;105(1):47-53.
11. Pastore F, Pastore A, Wittmann G, Hiddemann W, Spiekermann K. The role of therapeutic leukapheresis in hyperleukocytotic AML. *PLoS One*. 2014; 14(9):1-14
12. Berber I, Kuku I, Erkurt MA, Kaya E, Gozukara Bag H, Nizam I et al.

- Leukapheresis in acute myeloid leukemia patients with hyperleukocytosis: A single center experience. *Transfus Apher Sci.* 2015;53(2):185-90.
13. Oberoi S, Lehnbecher T, Phillips B, Hitzler J, Ethier MC, Beyene J 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.
14. Bug G, Anargyrou K, Tonn T, Bialleck H, Seifried E, Hoelzer D et al. Impact of leukapheresis on early death rate in adult acute myeloid leukemia presenting with hyperleukocytosis. *Transfusion.* 2007;47(10):1843-50.
15. Ressel A , Trümper L, Bäsecke J. Occlusion of the femoral arteries in de novo AML. *Med Klin (Munich).* 2007; 15;102(5):388-92.