

高白细胞性白血病接受白细胞清除术的疗效及安全性研究

屠雨青 范祎 朱子玲 陈佳 宋铁梅 张翔 陆茵 吴德沛

苏州大学附属第一医院血液科、江苏省血液研究所、国家血液系统疾病临床医学研究中心、国家卫生健康委员会血栓与止血重点实验室 215006

通信作者:吴德沛, Email: wudepei@suda.edu.cn

基金项目: 国家科技重大专项课题(2017ZX09304021); 国家重点研发计划(2019YFC0840604、2017YFA0104502); 江苏省重点研发计划(BE2019798); 江苏省医学杰出人才项目(JCRCA2016002); 江苏省科教强卫工程-临床医学中心(YXZXA2016002)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2021.02.013

Efficacy and safety of leukapheresis for hyperleukocytic leukemia

Tu Yuqing, Fan Yi, Zhu Ziling, Chen Jia, Song Tiemei, Zhang Xiang, Lu Yin, Wu Depei

National Clinical Research Center for Hematologic Diseases, Key Laboratory of Thrombosis and Hemostasis of Ministry of Health, Jiangsu Institute of Hematology, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215006, China

Corresponding author: Wu Depei, Email: wudepei@suda.edu.cn

白细胞增多是白血病的主要表现之一,部分白血病患者外周血WBC可达 $100 \times 10^9/L$ 以上,一方面提示肿瘤负荷高、预后不佳,另一方面亦可引起白细胞淤滞、肿瘤溶解综合征等并发症,增加白血病早期病死率。该类患者(除急性早幼粒细胞白血病外)通常推荐行白细胞清除术,从而迅速降低患者肿瘤负荷及相关并发症风险^[1]。急性髓系白血病(AML)、急性淋巴细胞白血病(ALL)和慢性髓性白血病(CML)是主要的白血病类型,由于白血病细胞来源不同、分布差异、形态各异,白细胞清除效果亦可能存在差异。我们在临床工作中发现,慢性白血病患者白细胞清除效果较急性患者差,但目前尚无大样本比较数据。本研究中我们比较了AML、ALL和CML患者白细胞清除效果,以及清除相关的血液与非血液学不良反应。

病例与方法

1. 病例:本研究纳入本院2009年6月至2020年2月行白细胞清除术的280例患者,包括AML 147例,ALL 82例,CML 51例,这些患者分别接受了1~5次不等的白细胞清除术。

2. 白细胞清除术操作方法:使用COBE Spectra血细胞分离机,采用单个核细胞(MNC)采集操作程序,术前使用500 ml的生理盐水预充管道,清除过程按说明书进行操作。处理血量一般为2倍总血量(TBV),全血流速为35~55 ml/min,实际根据WBC和患者个人情况进行调整。采用ACD-A抗

凝剂,血液运转速度与抗凝剂输入速度比率为12:1,若PLT及红细胞比容低,比率可高达15:1,反之则可使用较低的比率。清除过程中需使用白细胞色标,根据采集管的颜色深浅,调整血浆泵流速。

3. 安全性评估标准:根据常见不良事件评价标准(CTCAE)5.0版本,结合白细胞清除术前和术后相应的指标值变化,对血液学与非血液学不良事件(Adverse event, AE)进行分级。评估的血液学不良事件包括HGB降低、PLT降低、纤维蛋白原(Fbg)降低和活化部分凝血活酶时间(APTT)延长,非血液学不良事件包括低钾血症、低钠血症和低钙血症。

4. 统计学处理:本研究所涉及的数据使用SPSS 24.0软件进行统计分析,白细胞清除数量以中位数[四分位数(IQR)]表示。清除效率(%) = $(WBC_{清除前} - WBC_{清除后}) / WBC_{清除前} \times 100\%$ 。白细胞减除值 = $WBC_{清除前} - WBC_{清除后}$ 。白细胞清除的组间比较采用非参数检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

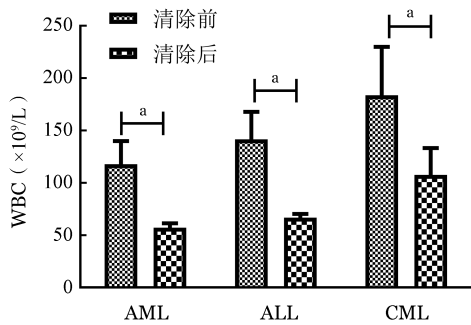
结果

1. 一般资料:280例患者中,男167例(59.6%),女113例(40.4%),中位年龄39.5(10~79)岁。在诊断时,124例(44.3%)患者合并脾脏肿大,15例(5.4%)患者合并肝脏肿大,33例(11.8%)患者合并胸腔积液,70例(25%)患者合并淋巴结肿大,主要出现部位是双侧腋窝和纵隔,51例

(18.2%)患者出现如心包积液、胸闷、反复发热等其他症状。

2. 白细胞清除术对不同患者的疗效性评估:白细胞清除术前 AML、ALL、CML 患者 WBC 差异有统计学意义 ($P < 0.001$), CML 患者 WBC 最高(表 1), 进行清除后, WBC 均明显下降 ($P < 0.001$) (图 1)。清除 1 次时, ALL 白细胞减除值高于 AML 患者, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 其余组间差异无统计学意义, 进行多次清除可提高 AML 与 CML 患者白细胞减除值, 且幅度高于 ALL 患者。三组患者清除次数与清除效率呈正相关, 清除次数越多, 清除效率越高(表 1)。CML 患者清除效率显著低于 AML 和 ALL 患者, 但随着清除次数的增多, 清除效率逐渐接近 AML 和 ALL 患者, 但较 ALL 差异仍有统计学意义。

同时, 我们对三组患者行白细胞清除术时伴随的治疗方式进行了统计, 分为降白细胞药物治疗组、化疗药组和未用药组, 发现应用降白细胞药物的 AML 患者清除效果优于未用药组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 但 ALL 和 CML 患者的三组间差异无统计学意义。



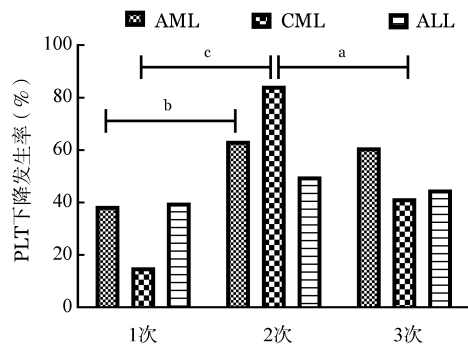
AML: 急性髓系白血病; ALL: 急性淋巴细胞白血病; CML: 慢性髓性白血病

图 1 不同白血病患者白细胞清除前后 WBC 比较 ($P < 0.001$)

3. 不同患者行白细胞清除术安全性评估比较: 我们对患者白细胞清除后的血液学不良事件进行统计, 发现部分不良

事件的发生与疾病、清除次数有关, 尤其是 HGB 和 PLT 降低的不良事件较多。在这三组患者中, HGB 降低发生率差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 而 PLT 降低发生率则差异性较大。PLT 的降低与疾病有关, AML 患者在进行多次清除时发生率较高, 而 CML 患者在不同次数间的差异性较大, ALL 患者在不同次数间差异无统计学意义 ($P > 0.05$) (图 2)。Fbg 降低在三组患者间差异无统计学意义 ($P > 0.05$), AML 患者 APTT 延长发生率显著低于 ALL ($P = 0.048$) 和 CML 患者 ($P = 0.011$) (表 2)。

我们对患者白细胞清除前后的钠、钾、钙水平进行统计, 发现部分患者在清除后出现了不同程度的低钾、低钠和低钙不良事件。AML 的低钾事件发生率显著高于 ALL ($P = 0.011$) 和 CML ($P = 0.011$) 患者。其他不良事件的发生与疾病无关, 与清除白细胞的次数也无明显相关性。



AML: 急性髓系白血病; ALL: 急性淋巴细胞白血病; CML: 慢性髓性白血病

图 2 不同患者清除次数与 PLT 下降不良事件发生率的关系 ($P < 0.05$, $^b P < 0.01$, $^c P < 0.001$)

讨 论

高白细胞性白血病的标准治疗方法包括白细胞清除术、化疗、辅助治疗和肿瘤溶解的预防性治疗^[2]。白细胞清除术

表 1 白血病患者应用白细胞清除术后白细胞减除值 [$\times 10^9/L$, $M(IQR)$] 和清除效率 (%)

组别	清除前		清除 1 次			清除 2 次			清除 ≥ 3 次		
	例数	WBC ($\times 10^9/L$)	例数	减除值	清除效率	例数	减除值	清除效率	例数	减除值	清除效率
AML	147	106.9 (74.2, 180.7)	85	37.7 (24.8, 59.0)	49.0	44	87.2 (66.7, 128.1)	62.0	18	167.1 (104.0, 249.4)	69.0
ALL	82	132.3 (94.8, 204.6)	50	58.2 (33.3, 87.5)	54.0	20	101.5 (49.8, 169.6)	65.0	12	131.8 (123.1, 233.8)	72.0
CML	51	209.0 (130.3, 298.4)	26	41.2 (26.2, 70.5)	29.5	13	97.5 (64.2, 153.7)	39.0	12	157.9 (104.0, 253.1)	57.5
P_1 值		0.000		0.011	0.622		0.455	0.794		0.695	0.286
P_2 值		0.000		0.675	0.028		0.650	0.009		0.638	0.084
P_3 值		0.000		0.091	0.001		0.917	0.009		0.272	0.016

注: AML: 急性髓系白血病; ALL: 急性淋巴细胞白血病; CML: 慢性髓性白血病; P_1 : AML 和 ALL 比较; P_2 : AML 和 CML 比较; P_3 : ALL 和 CML 比较

表2 白细胞清除术后患者不良事件发生率(%)

疾病	HGB降低	PLT降低	APTT延长	Fbg降低	低钠血症	低钾血症	低钙血症
AML	53	49	5	20	11	28	39
ALL	52	43	16	30	9	11	41
CML	43	39	27	9	4	4	36
P_1 值	0.928	0.36	0.048	0.27	0.704	0.011	0.771
P_2 值	0.222	0.001	0.011	0.378	0.295	0.011	0.799
P_3 值	0.297	0.013	0.382	0.164	0.434	0.32	0.666

注: AML:急性髓系白血病; ALL:急性淋巴细胞白血病; CML:慢性髓性白血病; APTT:活化部分凝血活酶时间; Fbg:纤维蛋白原; P_1 : AML和ALL比较; P_2 : AML和CML比较; P_3 : ALL和CML比较

可迅速缓解临床症状,它能在短时间内清除外周血的白细胞,减少患者的肿瘤负荷,降低血液黏滞度,对微循环的改善有重要意义^[3]。同时,它还可以增加S期和G₂/M期的白血病细胞,以提高对增殖性白血病细胞的化疗敏感性^[2]。目前,该技术对早期死亡的影响存在争议,白细胞清除术可以降低2~3周内的早期病死率^[4],但有研究者认为白细胞的显著减少与患者早期死亡并无太多联系^[5],也有研究者发现白细胞的清除或羟基脲/低剂量的化疗并不会影响AML的早期病死率^[6-7]。现有研究比较了白细胞清除术对患者早期死亡的影响^[8-10],而针对不同疾病的清除效果差异和安全性评估鲜见报道。

有研究者认为一次白细胞清除术可以使白细胞减少25%~50%^[3],本研究发现,AML、ALL和CML患者单次清除效率差异较大,差异均具有统计学意义,因此不宜合并分析。尽管白细胞清除术后AML、ALL和CML三组患者的WBC均显著下降,但ALL患者单次清除后白细胞清除值最高,这可能与淋巴细胞密度相对较低,进行离心程序时与其他细胞层界限相对清晰有关。同时,CML患者清除效率显著低于AML和ALL患者,其原因一方面可能为离心程序中CML细胞不易从全血中分离,另一方面CML患者髓外负荷较大,多伴有脾脏肿大,在清除过程中大量髓外细胞快速释放入血,导致CML清除效果不佳。既往文献报道,AML与ALL清除效果相似,而CML患者清除效果显著劣于急性白血病患者,与我们的观察相符^[11-12]。进行多次清除可能是克服这一问题的有效方法,可进一步提高清除效率,并以CML为著。接受3次以上清除的CML患者其白细胞清除效率接近AML。

除白血病类型外,伴随使用的降白细胞药物或化疗药物也可能影响清除效果。既往有研究者发现,在高白细胞性AML患者中,白细胞清除术快速降低白细胞的疗效显著优于羟基脲方案,而联合羟基脲方案可迅速去除更多白细胞,使患者较早缓解症状,提高疗效^[5,13]。本研究发现,在AML患者中,合并使用降白细胞药物的患者比单清除患者清除效率更优,这可能是降白细胞药物如羟基脲可以降低血液黏度的原因^[14]。此外,Jin等^[15]发现67例高白细胞患者白细胞清除率与清除前WBC呈负相关,与红细胞比容呈正相关。可见影响清除效率的因素较多,仍需进一步研究证实。

白细胞清除过程中由于体外循环和抗凝剂的使用,可能导致血细胞和血浆丢失,引起贫血、血小板减少、凝血功能异常和电解质紊乱^[16-17]。既往研究从器官功能、凝血参数、红细胞和血小板计数等多个方面证实了白细胞清除术的安全性^[15,18],而Bug等^[7]认为白细胞的去除可以改善AML或ALL患者的肺部和神经学表现。本研究发现白细胞清除术后PLT和HGB下降的不良事件发生率均较高,提示我们在术前应关注患者HGB和PLT水平,给予相应处理,尤其是急性白血病患者可能由于清除前PLT偏低,发生PLT下降的不良事件风险显著高于CML。低钙血症发生率也较高,可能与柠檬酸盐的使用有关^[3]。另外值得注意的是,AML患者发生APTT延长的风险较低,但低钾血症的风险较高,具体尚不明确,推测可能与AML细胞颗粒特性及其增殖速度有关。在白细胞清除过程中,仍需密切监测凝血功能与电解质。

综上所述,白细胞清除术能够显著降低高白细胞性白血病患者的肿瘤负荷,但在不同白血病类型中清除效果存在显著差异,总体而言ALL患者清除疗效优于AML患者,CML患者整体清除疗效最差,但多次清除可有效弥补上述差异。白细胞清除术临床应用较为安全,但不良反应仍需引起重视,其中HGB、PLT减少和低钙血症总体发生率较高,AML患者低钾血症发生率也较高。然而,鉴于本研究各组患者不均衡,结论仍待明确。此外,高白细胞性白血病仍有诸多相关问题有待回答,包括白血病发生高白细胞的危险因素、影响白细胞清除效果的因素以及白细胞清除对短期预后的影响等,需扩大样本量进行进一步探索。在后续的研究中我们将着重探讨不同类型的高白细胞性白血病患者行白细胞清除术对患者预后等的影响。

参考文献

- [1] 吴德沛.白血病//葛均波,徐永健,王辰.内科学[M].第9版.北京:人民卫生出版社,2018.574-575.
- [2] Giammarco S, Chiusolo P, Piccirillo N, et al. Hyperleukocytosis and leukostasis: management of a medical emergency [J]. Expert Rev Hematol, 2017, 10 (2): 147-154. DOI:10.1080/17474086.2017.1270754.
- [3] Ganzel C, Becker J, Mintz PD, et al. Hyperleukocytosis, leukostasis and leukapheresis: practice management [J]. Blood

- Rev, 2012, 26(3): 117-122. DOI: 10.1016/j.blre.2012. 01.003.
- [4] Inaba H, Fan Y, Pounds S, et al. Clinical and biologic features and treatment outcome of children with newly diagnosed acute myeloid leukemia and hyperleukocytosis [J]. *Cancer*, 2008, 113 (3): 522-529. DOI: 10.1002/cncr.23581.
- [5] Chang MC, Chen TY, Tang JL, et al. Leukapheresis and cranial irradiation in patients with hyperleukocytic acute myeloid leukemia: no impact on early mortality and intracranial hemorrhage [J]. *Am J Hematol*, 2007, 82 (11): 976-980. DOI: 10.1002/ajh.20939.
- [6] 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 [J]. *Leuk Res*, 2014, 38 (4): 460-468. DOI: 10.1016/j.leukres.2014.01.004.
- [7] Bug G, Anargyrou K, Tonn T, et al. Impact of leukapheresis on early death rate in adult acute myeloid leukemia presenting with hyperleukocytosis [J]. *Transfusion*, 2007, 47 (10): 1843-1850. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2007.01406.x.
- [8] 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 [J]. *Transfusion*, 2018, 58 (1): 208-216. DOI: 10.1111/trf.14329.
- [9] 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 [J]. *Leuk Lymphoma*, 2017, 58 (9): 1-11. DOI:10.1080/10428194.2016.1277386.
- [10] Stahl M, Shallis RM, Wei W, et al. Management of hyperleukocytosis and impact of leukapheresis among patients with acute myeloid leukemia (AML) on short- and long-term clinical outcomes: a large, retrospective, multicenter, international study [J]. *Leukemia*, 2020, 34(12): 3149-3160. DOI:10.1038/s41375-020-0783-3.
- [11] Abala O, Angelini P, Di Giuseppe G, et al. Early Complications of Hyperleukocytosis and Leukapheresis in Childhood Acute Leukemias [J]. *J Pediatr Hematol/Oncol*, 2016, 38(2): 111-117. DOI:10.1097/MPH.0000000000000490.
- [12] 刘兴玲, 吴远军, 吴勇, et al. 高白细胞性急性与慢性髓系白血病患者减除白细胞治疗的效果比较 [J]. *白血病·淋巴瘤*, 2016, (8): 488-491. DOI:10.3760/cma.j.issn.1009-9921.2016.08.011.
- [13] Pastore F, Pastore A, Wittmann G, et al. The role of therapeutic leukapheresis in hyperleukocytotic AML [J]. *PLoS One*, 2014, 9 (4): e95062. DOI: 10.1371/journal.pone.0095062.
- [14] Sharma K, Rao S, Bhat SV. Effect of hydroxyurea on blood viscosity in chronic myelogenous leukemia with hyperleukocytosis [J]. *Physiol Chem Phys Med NMR*, 1991, 23 (4): 261-268. DOI: 10.1111/j.1751-1097.1991.tb08482.x.
- [15] Jin Y, Guo S, Cui Q, et al. A hospital based retrospective study of factors influencing therapeutic leukapheresis in patients presenting with hyperleukocytic leukaemia [J]. *Sci Rep*, 2018, 8 (1): 294. DOI: 10.1038/s41598-017-17534-4.
- [16] Sinha S, Poh KK, Sodano D, et al. Safety and efficacy of peripheral blood progenitor cell mobilization and collection in patients with advanced coronary heart disease [J]. *J Clin Apher*, 2006, 21 (2): 116-120. DOI: 10.1002/jca.20075.
- [17] Bruserud Ø, Liseth K, Stamnesfot 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 [J]. *Transfus Med*, 2013, 23 (6): 397-406. DOI: 10.1111/tme.12067.
- [18] Villgran V, Agha M, Raptis A, et al. Leukapheresis in patients newly diagnosed with acute myeloid leukemia [J]. *Transfus Apher Sci*, 2016, 55(2): 216-220. DOI: 10.1016/j.transci.2016.07.001.

(收稿日期:2020-10-13)

(本文编辑:王叶青)

·读者·作者·编者·

关于非法网站冒用《中华血液学杂志》名义进行征稿的特别提醒

近期我们发现一些网站冒用《中华血液学杂志》名义征稿,并承诺“职称论文权威快速代发”。为此,本刊特别提醒各位作者,向《中华血液学杂志》投稿,一定要登录中华医学会官方网站首页(<http://www.cma.org.cn/>),进入“业务中心”,在“杂志社远程稿件管理系统”中投稿,或通过本刊官方网站(<http://www.hematoline.com>)进行投稿,以免造成不必要的损失。本刊编辑部联系电话:022-27304167。

本刊编辑部