

นิพนธ์ต้นฉบับ

การศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการทำ therapeutic leukapheresis ให้ผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวในโรงพยาบาลสงขลานครินทร์

จรินทร์ บัวแก้ว และ พิมภิลาลัย ชูถนอม

หน่วยคลังเลือดและเวชศาสตร์บริการโลหิต ภาควิชาพยาธิวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

บทคัดย่อ

บทนำ ผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวที่มีภาวะ hyperleukocytosis อาจเสียชีวิตจากภาวะเลือดหนืดหรือจากการคั่งของเม็ดเลือดขาวในอวัยวะสำคัญ ซึ่ง American Society for Apheresis (ASFA) จัดผู้ป่วยกลุ่มนี้ว่ามีข้อบ่งชี้ที่ควรได้รับการรักษาด้วย therapeutic leukapheresis (TLP) **วัตถุประสงค์** เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของการทำ TLP ในการลดจำนวนเม็ดเลือดขาว ฮีโมโกลบิน และเกล็ดเลือดของผู้ป่วย ศึกษาความปลอดภัยจากอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นและจำนวนผู้เสียชีวิต **วัสดุและวิธีการ** ศึกษาข้อมูลย้อนหลังจากการทำ TLP ในโรงพยาบาลสงขลานครินทร์ตั้งแต่เดือนกุมภาพันธ์ พ.ศ. 2552 ถึง กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2562 โดยให้เม็ดเลือดขาวเหลือน้อยกว่า $100 \times 10^9 /L$ รายงานจำนวนเม็ดเลือดขาว ฮีโมโกลบิน และเกล็ดเลือดที่เปลี่ยนแปลง อาการไม่พึงประสงค์และจำนวนผู้เสียชีวิตภายใน 30 วันหลังทำ **ผลการศึกษา** มีการทำ TLP ในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวจำนวน 77 ราย เป็น AML 39 ราย (ร้อยละ 50.6) ALL 28 ราย (ร้อยละ 36.4) และ CML 10 ราย (ร้อยละ 13) โดยได้รับการทำ TLP 180 ครั้ง เฉลี่ยรายละ 2.3 ครั้ง (1-5 ครั้ง) ก่อนทำผู้ป่วย AML ALL และ CML มีเม็ดเลือดขาวเฉลี่ย $276.7 \pm 141.6 \times 10^9 /L$, $398.4 \pm 221.8 \times 10^9 /L$ และ $397 \pm 199.4 \times 10^9 /L$ ตามลำดับ หลังทำเม็ดเลือดขาวเฉลี่ย $129.7 \pm 95.6 \times 10^9 /L$, $195.9 \pm 149.7 \times 10^9 /L$ และ $198.9 \pm 131.6 \times 10^9 /L$ ตามลำดับ ลดลงร้อยละ 53.1 ร้อยละ 50.8 และร้อยละ 50.0 ตามลำดับ พบว่าสามารถลดจำนวนเม็ดเลือดขาวลงได้อย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.05$) ในขณะที่ปริมาณฮีโมโกลบินและเกล็ดเลือดไม่ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ เนื่องจากผู้ป่วยบางรายที่มีภาวะชืดจะได้รับ leukocyte depleted packed red cells ในขั้นตอนการเตรียมเครื่องหรือในระหว่างทำร่วมด้วยและผู้ป่วยเกล็ดเลือดต่ำร่วมกับมีภาวะเลือดออกจะได้รับ leukocyte depleted platelets พบอาการไม่พึงประสงค์เกิดขึ้นระหว่างทำ 34 ครั้ง (ร้อยละ 18.9) ส่วนมากเป็นอาการเล็กน้อยที่เกิดจากภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำ และไม่พบอาการรุนแรงจนเสียชีวิตขณะทำ มีผู้ป่วยเสียชีวิตหลังทำทั้งหมด 28 ราย (ร้อยละ 36.4) เสียชีวิตหลังทำภายใน 30 วัน 25 ราย (ร้อยละ 32.5) และเสียชีวิตหลังทำมากกว่า 30 วัน 3 ราย (ร้อยละ 3.9) **สรุป** protocol ที่ใช้มีประสิทธิภาพในการลดจำนวนเม็ดเลือดขาวและมีความปลอดภัยต่อผู้ป่วย ไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงแต่ไม่สามารถลดอัตราการตายภายใน 30 วันลงได้ในกลุ่มผู้ป่วย AML และ ALL ที่มีพยากรณ์โรคไม่ดี

คำสำคัญ : ● มะเร็งเม็ดเลือดขาว ● ภาวะเม็ดเลือดขาวสูง ● การแยกเอาเม็ดเลือดขาวออก

วารสารโลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริการโลหิต. 2563;30:35-43.

ได้รับต้นฉบับ 7 มกราคม 2563 แก้ไขบทความ 6 กุมภาพันธ์ 2563 รับลงตีพิมพ์ 25 กุมภาพันธ์ 2563

ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ นายจรินทร์ บัวแก้ว หน่วยคลังเลือดและเวชศาสตร์บริการโลหิต ภาควิชาพยาธิวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ ต.คอหงส์ อ.หาดใหญ่ จ.สงขลา 90110 E-mail: bjarin@medicine.psu.ac.th

Original article

Study of efficacy and safety of therapeutic leukapheresis in leukemic patients in Songklanagarind Hospital

Jarin Buakaew and Pimpilalai Choothanorm

Blood Bank and Transfusion Medicine Unit, Department of Pathology, Faculty of Medicine, Prince of Songkla University

Abstract:

Introduction: Hyperleukocytosis in leukemic patients is associated with early mortality, due to either leukostasis or hyperviscosity syndrome. According to the American Society for Apheresis (ASFA) guidelines; therapeutic leukapheresis belongs to indication of category II, which is considered to be appropriate and acceptable.

Objective: To analyze both the efficacy and safety of the protocol used for therapeutic leukapheresis. **Materials**

and methods: We performed a retrospective study of leukemic patients with hyperleukocytosis, who underwent therapeutic leukapheresis, in Songklanagarind hospital, during February 2009 to February 2019. The procedures were performed until their white blood cells (WBC) level was reduced to lower than $100 \times 10^9 /L$. Both percent and absolute reductions of WBC, hemoglobin and platelet were calculated. Moreover, frequency of adverse effects during the procedures along with early mortality rate were observed. **Results:** Seventy seven patients, including 39 AML (50.6%), 28 ALL (36.4%) and 10 CML (13.0%), underwent 180 therapeutic leukapheresis procedures. The mean number of procedures per patient was 2.3 (range 1-5). The mean values \pm SD of initial WBC were $276.7 \pm 141.6 \times 10^9 /L$, $398.4 \pm 221.8 \times 10^9 /L$ and $397 \pm 199.4 \times 10^9 /L$ for AML, ALL and CML, respectively. The average WBC reductions (percentage) after the procedures were $129.7 \pm 95.6 \times 10^9 /L$ (53.1%), $195.9 \pm 149.7 \times 10^9 /L$ (50.8%) and $198.9 \pm 131.6 \times 10^9$ (50.0%) for AML, ALL and CML, respectively. There was a significant decrease in the WBC count after leukapheresis, as compared with the baseline value ($p < 0.05$), and while both hemoglobin and platelet counts changed were not statistically significant differences ($p > 0.05$). Although, there were side effects in 34 of the 180 (18.9%) performed procedures, most reactions were mild; due to hypocalcemia. There were no patients developed any serious complications related to leukapheresis. The total mortality rate was 36.4%, whilst 32.5% died within 30 days. **Conclusion:** The standard protocol used for therapeutic leukapheresis is a safe and effective procedure, for leukoreductions in leukemic patients with hyperleukocytosis. However, we observed a high early mortality rate in poor prognostic patients, especially in AML and ALL patients.

Keywords : ● Leukemia ● Hyperleukocytosis ● Therapeutic leukapheresis

J Hematol Transfus Med. 2020;30:35-43.

บทนำ

ปัจจุบันเทคโนโลยีของเครื่องแยกส่วนประกอบของเลือดแบบอัตโนมัติ (automatic blood cell separator) มีการพัฒนาก้าวหน้าไปมาก ทั้งการนำมาประยุกต์ใช้ในการแยกส่วนประกอบของเลือดจากผู้บริจาคปกติ (donor apheresis) และสามารถนำมาใช้สำหรับกำจัดส่วนประกอบของเลือดที่ผิดปกติของผู้ป่วยเพื่อการรักษา (therapeutic apheresis) เช่น การแยกเกล็ดเลือด (therapeutic platelet depletion) เม็ดเลือดแดง (red cell exchange) เม็ดเลือดขาว (therapeutic leukapheresis; TLP) และการเปลี่ยนพลาสมา (plasma exchange)¹

ผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวทั้งชนิดเฉียบพลันและเรื้อรังที่มีภาวะเม็ดเลือดขาวในกระแสเลือดสูง (hyperleukocytosis) โดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่อสูงเกิน $100 \times 10^9 /L$ อาจทำให้เกิดความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตเนื่องจากเลือดหนืด (hyperviscosity syndrome) หรือจากการคั่งของเม็ดเลือดขาว (leukostasis) ในอวัยวะสำคัญเช่น ระบบประสาทส่วนกลางและปอด นอกจากนี้ยังอาจทำให้เกิดภาวะ tumor lysis syndrome และระดับกรดยูริกในเลือดสูงหลังจากให้ยาเคมีบำบัดอีกด้วย²⁻⁴ ซึ่ง American Association of Blood Banks (AABB) และ The American Society for Apheresis (ASFA) มีหลักฐานสนับสนุนให้ใช้ TLP ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวที่มีภาวะ hyperleukocytosis (ASFA category II, grade 2B)⁵⁻⁸

โรงพยาบาลสงขลานครินทร์ได้ให้บริการทำ TLP ในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวด้วยเครื่องแยกส่วนประกอบของเลือดแบบอัตโนมัติมาตั้งแต่ปี พ.ศ. 2552 จนถึงปัจจุบัน แต่ยังไม่มีการศึกษาอย่างเป็นระบบเกี่ยวกับประสิทธิผลของ protocol ที่ใช้ในการทำและผลแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นกับผู้ป่วย การศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินผลการทำ TLP โดยศึกษาประสิทธิภาพของการทำ TLP ในการลดปริมาณเม็ดเลือดขาว ซีโมโกลบิน และเกล็ดเลือดของผู้ป่วย ศึกษาความปลอดภัยจากอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นและจำนวนผู้เสียชีวิต

วัสดุและวิธีการ

เป็นการศึกษาข้อมูลย้อนหลังของการทำ TLP ให้กับผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวทั้งชนิดเฉียบพลันและเรื้อรัง ที่รักษาตัวในโรงพยาบาลสงขลานครินทร์ ตั้งแต่เดือนกุมภาพันธ์ พ.ศ. 2552 ถึงเดือนกุมภาพันธ์ พ.ศ. 2562 จำนวน 77 ราย การทำ TLP ให้ผู้ป่วยแต่ละรายขึ้นอยู่กับดุลยพินิจของแพทย์ โดยจะพิจารณาจากอาการและอาการแสดงของภาวะ hyperleukocytosis ของผู้ป่วยที่มีปริมาณเม็ดเลือดขาวมากกว่า $100 \times 10^9 /L$ ผู้ป่วยทุกรายจะ

ได้รับการดูแลตลอดเวลากจากพยาบาลที่ได้รับการฝึกฝนและแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ ทำ TLP ต่อเนื่องจนกว่าปริมาณเม็ดเลือดขาวลดลงจนต่ำกว่า $100 \times 10^9 /L$ หรือผู้ป่วยมีอาการดีขึ้น ผู้ป่วยที่มีค่าเม็ดเลือดแดงอัดแน่น (hematocrit) ต่ำกว่าร้อยละ 25 ทุกราย จะได้รับ leukocyte depleted packed red cells (LDPRC) หรือ leukocyte poor packed red cells (LPRC) โดยการนำ blood prime ในขั้นตอนการเตรียมเครื่อง ถ้าผู้ป่วยมีภาวะซีดมาก hematocrit ต่ำกว่าร้อยละ 20 จะให้ LDPRC ในระหว่างทำด้วย และผู้ป่วยบางรายที่มีเกล็ดเลือดต่ำ จะได้รับ leukocyte depleted platelet concentrate (LDPC) หรือ leukocyte depleted single donor platelet (LSDSP) การตรวจนับจำนวนเม็ดเลือดขาว ซีโมโกลบิน และเกล็ดเลือด จะทำก่อน TLP ไม่เกิน 3 ชั่วโมงและหลังเสร็จสิ้นกระบวนการไม่เกิน 12 ชั่วโมง การศึกษาประสิทธิภาพของการทำ TLP จะพิจารณาจากจำนวนครั้งที่ต้องทำในแต่ละราย การเปลี่ยนแปลงของปริมาณเม็ดเลือดขาว ซีโมโกลบิน และเกล็ดเลือด ศึกษาผลที่ไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นกับผู้ป่วยในขณะที่กำลังทำ TLP โดยแบ่งอาการไม่พึงประสงค์เป็น 4 ระดับ⁹ คือ

- ระดับ 1 ผลไม่พึงประสงค์เล็กน้อย สามารถทำต่อไปได้
- ระดับ 2 ผลไม่พึงประสงค์ระดับปานกลาง ผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับการรักษา แต่สามารถทำต่อไปได้
- ระดับ 3 ผลไม่พึงประสงค์ระดับรุนแรงปานกลาง ผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับการรักษา และไม่สามารถทำต่อไปได้
- ระดับ 4 ผลไม่พึงประสงค์ระดับรุนแรงมาก คือผู้ป่วยเสียชีวิตในขณะที่ทำ

นอกจากนี้ ยังศึกษาอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วย (total mortality rate) และเสียชีวิตภายในระยะเวลา 30 วัน (early mortality rate) เครื่องแยกส่วนประกอบของเลือดอัตโนมัติที่ใช้ในการทำ therapeutic leukapheresis เป็นเครื่อง COM.TEC (Fresenius Kabi AG, D-61346 Bad Homburg, Germany) ชนิด continuous flow computerized system ใช้ protocol ที่ตั้งค่าพารามิเตอร์ต่างๆ ของเครื่องได้แก่ blood volume process 1.5-2.0 เท่าของปริมาตรเลือดทั้งร่างกาย (total blood volume; TBV) ใช้อัตราส่วนของสารกันเลือดแข็ง acid citrate dextrose (ACD) : whole blood เป็น 1:16 ถึง 1:25 สำหรับชุดเก็บแยกเม็ดเลือดขาวเป็น disposable set ชนิด P1YA set ใช้ ACD A และ 0.9% sodium chloride intravenous solution ในการ prime และ rinse สาย เจาะเส้นเลือดดำของผู้ป่วยต่อเข้ากับ draw และ return line ของ set ใช้โปรแกรม auto mononuclear cell (P1YA set)

ข้อมูลที่ได้จะเป็นสถิติเชิงพรรณนาเพื่ออธิบายลักษณะพื้นฐานทั่วไปของผู้ป่วย และแสดงค่าเม็ดเลือดขาว ปริมาณฮีโมโกลบิน และเกล็ดเลือดที่เปลี่ยนแปลงไปหลังทำ TLP และใช้สถิติ paired sample t test เพื่อเปรียบเทียบปริมาณเม็ดเลือดก่อนและหลังทำ โดยพิจารณาจากค่า p จะแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญเมื่อ p มีค่าน้อยกว่า 0.05

การศึกษานี้ได้รับการอนุมัติจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคนของคณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ หนังสือรับรองเลขที่ PSU 364/1492 รหัสโครงการ 56-103-05-8-3

ผลการศึกษา

ผู้ป่วยที่ได้รับการทำ TLP ในโรงพยาบาลสงขลานครินทร์ จำนวน 180 ครั้ง จากผู้ป่วย 77 ราย เป็นเพศชาย 48 ราย เพศหญิง 29 ราย ค่ามัธยฐานของอายุ 33 ปี (พิสัย 2-83 ปี) น้ำหนัก 50.9 กิโลกรัม (พิสัย 12-85 กิโลกรัม) ได้รับการวินิจฉัยเป็นมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด AML 39 ราย (ร้อยละ 50.6) ALL 28 ราย (ร้อยละ 36.4) และ CML 10 ราย (ร้อยละ 13.0) ผู้ป่วย AML ALL และ CML มีค่าเฉลี่ยของปริมาณเม็ดเลือดขาวก่อนทำ TLP

เป็น $276.7 \pm 141.6 \times 10^9 /L$, $398.4 \pm 221.8 \times 10^9 /L$ และ $397.4 \pm 199.4 \times 10^9 /L$ ตามลำดับ ค่าเฉลี่ยของฮีโมโกลบินเป็น $7.0 \pm 1.8 \text{ g/dL}$, $7.6 \pm 2.8 \text{ g/dL}$ และ $6.9 \pm 1.5 \text{ g/dL}$ ตามลำดับ ค่าเฉลี่ยของเกล็ดเลือดเป็น $60.2 \pm 49.4 \times 10^9 /L$, $93.7 \pm 103.5 \times 10^9 /L$ และ $238.9 \pm 227.1 \times 10^9 /L$ ตามลำดับ ดังแสดงใน Table 1

จำนวนครั้งที่ต้องทำ TLP ให้ผู้ป่วยแต่ละราย เฉลี่ย 2.3 ครั้ง (พิสัย 1-5 ครั้ง) ผู้ป่วยที่ต้องทำ 1, 2, 3, 4 และ 5 ครั้ง มีจำนวน 26, 23, 15, 6 และ 7 ราย ตามลำดับ ในกลุ่มผู้ป่วย AML ALL และ CML มีปริมาณเม็ดเลือดขาวหลังการทำเฉลี่ย $129.7 \pm 5.6 \times 10^9 /L$, $195.9 \pm 149.7 \times 10^9 /L$ และ $198.9 \pm 131.6 \times 10^9 /L$ ตามลำดับ ลดลงจากค่าตั้งต้นร้อยละ 53.1, 50.8 และ 50.0 ตามลำดับ ค่าเฉลี่ยของฮีโมโกลบินหลังการทำเป็น $6.9 \pm 1.0 \text{ g/dL}$, $7.5 \pm 1.6 \text{ g/dL}$ และ $6.8 \pm 1.6 \text{ g/dL}$ ตามลำดับ ลดลงร้อยละ 1.4, 1.3 และ 1.4 ตามลำดับ ค่าเฉลี่ยของเกล็ดเลือดหลังการทำเป็น $43.5 \pm 28.1 \times 10^9 /L$, $58.2 \pm 46.7 \times 10^9 /L$ และ $131.8 \pm 127.3 \times 10^9 /L$ ลดลงร้อยละ 27.7, 37.9 และ 44.8 ตามลำดับ จากการเปรียบเทียบปริมาณเม็ดเลือดขาว ปริมาณฮีโม-

Table 1 Patients' characteristics

Gender (males/females)	48/29
Age (y); median value (range)	33 (2-83)
Weight (kg); median value (range)	50.9 (12-85)
Diagnosis; number of patients (%)	
AML	39 (50.6%)
ALL	28 (36.4%)
CML	10 (13.0%)
Presenting white blood cell ($\times 10^9 /L$); mean value \pm SD	
AML	276.7 ± 141.6
ALL	398.4 ± 221.8
CML	397.4 ± 199.4
Presenting hemoglobin (g/dL); mean value \pm SD	
AML	7.0 ± 1.8
ALL	7.6 ± 2.8
CML	6.9 ± 1.5
Presenting platelet ($\times 10^9 /L$); mean value \pm SD	
AML	60.2 ± 49.4
ALL	93.7 ± 103.5
CML	238.9 ± 227.1

AML: acute myeloid leukemia; ALL: acute lymphoblastic leukemia; CML: chronic myeloid leukemia; WBC: white blood cells; SD: standard deviation

โกลบิน และเกล็ดเลือดก่อนและหลังทำ TLP พบว่าผู้ป่วยทุกกลุ่ม มีปริมาณเม็ดเลือดขาวลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.05$) ในขณะที่ ปริมาณฮีโมโกลบินและเกล็ดเลือดไม่ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ($p > 0.05$) มีผู้ป่วยที่ได้รับ LDPRC จำนวน 51 ราย (ร้อยละ 66.2) โดยได้รับเฉพาะในขั้นตอนการเตรียมเครื่อง 32 รายและได้รับใน ระหว่างทำด้วย 19 ราย มีผู้ป่วยเกล็ดเลือดต่ำร่วมกับมีภาวะเลือด ออกได้รับ LDPC หรือ LDSDP จำนวน 25 ราย (ร้อยละ 32.5) ดังแสดงใน Table 2

อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นกับผู้ป่วยในขณะที่กำลังทำ TLP พบจำนวน 34 ครั้ง (ร้อยละ 18.9) เป็นอาการไม่พึงประสงค์ระดับ 1 ระดับ 2 และ ระดับ 3 จำนวน 28 ครั้ง (ร้อยละ 15.6) 1 ครั้ง (ร้อยละ 0.5) และ 5 ครั้ง (ร้อยละ 2.8) ตามลำดับ ไม่พบอาการ ไม่พึงประสงค์ระดับ 4 กลุ่มผู้ป่วย AML มีอาการไม่พึงประสงค์ ระดับ 1 ระดับ 2 และ ระดับ 3 จำนวน 13 ครั้ง 1 ครั้ง และ 3 ครั้ง ตามลำดับ กลุ่มผู้ป่วย ALL มีอาการไม่พึงประสงค์ระดับ 1 และระดับ 3 จำนวน 10 ครั้ง และ 1 ครั้ง ตามลำดับ กลุ่มผู้ป่วย CML มีอาการไม่พึงประสงค์ระดับ 1 และระดับ 3 จำนวน 5 ครั้ง และ 1 ครั้ง ตามลำดับ ดังแสดงใน Table 3 และ Figure 1

มีผู้ป่วยเสียชีวิตในระหว่างการนอนโรงพยาบาล ภายหลังจาก ทำ TLP ในระยะเวลาต่างๆ จำนวน 28 ราย (ร้อยละ 36.4) เป็น ผู้ป่วย AML 15 ราย (ร้อยละ 19.5) เสียชีวิตเฉลี่ย 3.9 (1-15 วัน) ALL 9 ราย (ร้อยละ 11.7) ระยะเวลาเสียชีวิต เฉลี่ย 11.3 (1-58 วัน) และ CML 4 ราย (ร้อยละ 5.2) เฉลี่ย 28.5 (1-62 วัน) พบว่ามีผู้เสียชีวิตภายใน 30 วัน (early mortality rate) 25 ราย (ร้อยละ 32.5) และเสียชีวิตหลัง 30 วัน 3 ราย (ร้อยละ 3.9) ดังแสดงใน Table 4

วิจารณ์

จากการทำ TLP ในผู้ป่วย AML, ALL และ CML จำนวน 77 ราย 180 ครั้ง เฉลี่ยทำรายละ 2.3 ครั้งโดยใช้ protocol ที่ตั้งค่า พารามิเตอร์ของ blood volume process เป็น 1.5-2.0 เท่าของ TBV พบว่าสามารถลดจำนวนเม็ดเลือดขาวได้อย่างมีนัยสำคัญ คือลดลงจากค่าเริ่มต้นได้ร้อยละ 53.1, 50.8 และ 50.0 ในกลุ่มผู้ป่วย AML, ALL และ CML ตามลำดับ ผู้ป่วยส่วนใหญ่ ร้อยละ 92.2 ได้รับยาที่เป็น cytoreductive agent เช่น hydroxyurea หรือเคมีบำบัด มีเพียงร้อยละ 7.8 ที่ไม่ได้รับยาหรือเคมีบำบัด

Table 2 Efficacy and response to therapeutic leukapheresis

	Number of therapeutic leukapheresis	Number of patients
1		26
2		23
3		15
4		6
5		7
Mean value ± SD (x 10 ⁹ /L) /Percentage (%) reduction in WBC		
AML		129.7±95.6 /53.1*
ALL		195.9 ± 149.7 /50.8*
CML		198.9 ± 131.6 /50.0*
Mean value ± SD (g/dL)/ Percentage (%) reduction in hemoglobin ^a		
AML		6.9 ± 1.0 /1.4
ALL		7.5 ± 1.6 /1.3
CML		6.8 ± 1.6 /1.4
Mean value ± SD (x 10 ⁹ /L)/Percentage (%) reduction in platelet ^b		
AML		43.5 ± 28.1 /27.7
ALL		58.2 ± 46.7 /37.9
CML		131.8 ± 127.3 /44.8

AML: acute myeloid leukemia; ALL: acute lymphoblastic leukemia; CML: chronic myeloid leukemia; WBC: white blood cells; SD: standard deviation; *statistically significant; ^ared blood cell transfusions in 51 patients (66.2%); ^bplatelet transfusions in 25 patients (32.5%)

Table 3 Presenting symptoms in therapeutic leukapheresis

	Adverse events	Number of adverse reactions (cases)		
		AML	ALL	CML
Grade-I	Perioral numbness	7	5	3
	Nausea/vomiting	2	5	0
	Abdominal pain	0	0	0
	Dyspnea	3	0	1
	Chest pain	1	0	0
	Fever > 1°C	0	0	1
Grade-II	Hypotension	1	0	0
Grade-III	Hypotension	3	0	0
	Dizziness	0	1	0
	Severe dyspnea	0	0	1
Grade-IV	Death	0	0	0

AML: acute myeloid leukemia; ALL: acute lymphoblastic leukemia; CML: chronic myeloid leukemia

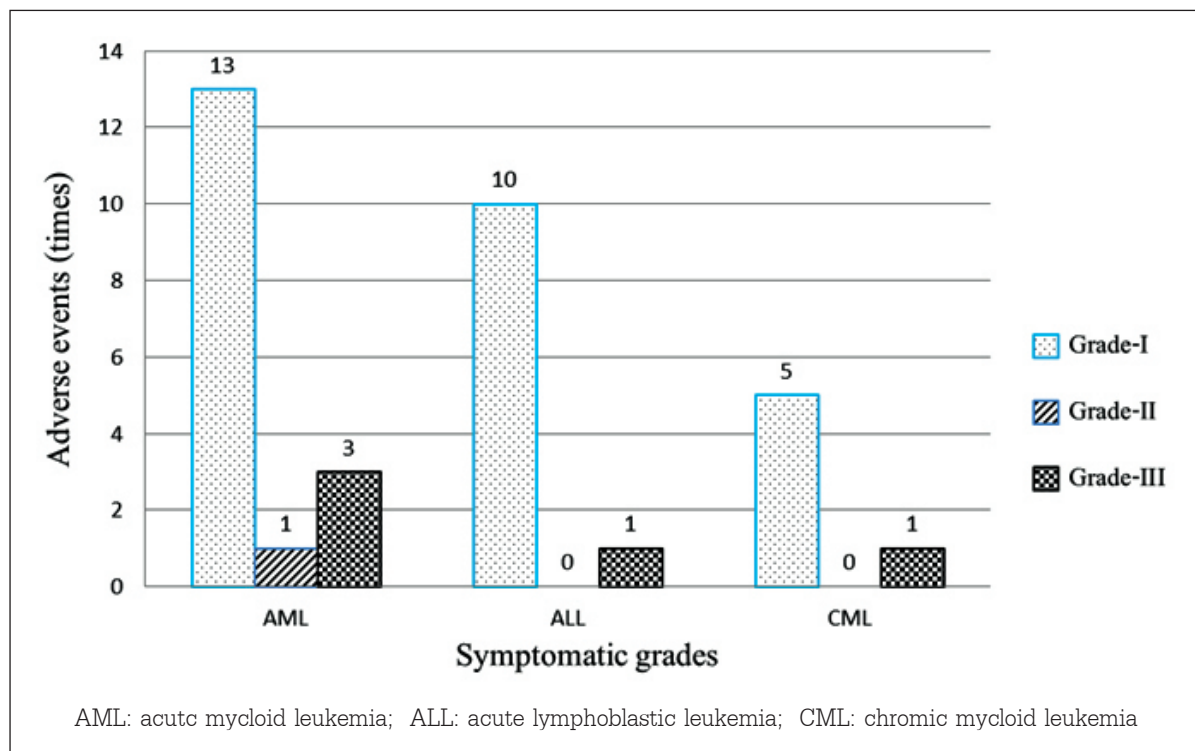
**Figure 1** Adverse events of patients in each group

Table 4 Mortality rate of patients (days after therapeutic leukapheresis)

Diagnosis	Number of patients (%)	Mortality (days after leukapheresis; mean (range))
AML	15 (19.5)	3.9 (1-15)
ALL	9 (11.7)	11.3 (1-58)
CML	4 (5.2)	28.5 (1-62)

AML: acute myeloid leukemia; ALL: acute lymphoblastic leukemia; CML: chronic myeloid leukemia

เป็นเพราะผู้ป่วยอายุมากกว่า 76 ปี หรือบางรายปฏิเสธเคมีบำบัด สอดคล้องกับรายงานอื่นๆ ซึ่งพบว่าทำ TLP 1-3 ครั้ง สามารถลดจำนวนเม็ดโลหิตขาวได้ร้อยละ 32-71 เช่น รายงานของ Berber และคณะ ศึกษาในผู้ป่วย AML ที่มีภาวะ hyperleukocytosis จำนวน 31 ราย ทำ TLP เฉลี่ยร้อยละ 2 ครั้ง สามารถลดจำนวนเม็ดโลหิตขาวได้ร้อยละ 61¹⁰ Ingrid M และคณะ ศึกษาในผู้ป่วย 13 ราย ทำ TLP เฉลี่ยร้อยละ 2 ครั้ง สามารถลดจำนวนเม็ดโลหิตขาวได้ร้อยละ 61.5 ในผู้ป่วย AML และร้อยละ 64.8 ในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดอื่น⁵ นอกจากนี้ยังมีหลายการศึกษาที่ยืนยันว่า TLP สามารถลดจำนวนเม็ดเลือดขาวลงได้อย่างมีนัยสำคัญ เช่น รายงานของ Tan D และคณะ ทำเฉลี่ยร้อยละ 1.78 ครั้ง ลดจำนวนเม็ดเลือดขาวได้ร้อยละ 32.3-38.0¹¹ รายงานของ Xinyu และคณะทำ TLP ร้อยละ 1-3 ครั้ง ลดจำนวนเม็ดเลือดขาวได้ร้อยละ 55¹² รายงานของ Yilmaz D และคณะ ทำเฉลี่ย 2 ครั้ง ลดเม็ดเลือดขาวได้ร้อยละ 36¹³ และจากข้อมูลของ ASFA ได้สรุปว่าในการทำ TLP 1-2 ครั้ง ควรจะลดจำนวนเม็ดเลือดขาวลงได้ร้อยละ 30-60⁷ แสดงให้เห็นว่า protocol ที่ใช้ในปัจจุบันของโรงพยาบาลสงขลานครินทร์ สามารถลดจำนวนเม็ดเลือดขาวลงได้อย่างมีนัยสำคัญในกลุ่มผู้ป่วย AML, ALL และ CML ซึ่งสอดคล้องกับ ASFA และการรายงานดังกล่าว อย่างไรก็ตาม ในการศึกษาครั้งนี้เป็นการศึกษาย้อนหลังซึ่งไม่ได้กำหนดว่าจะต้องตรวจนับเม็ดเลือดภายใน 1 ชั่วโมงหลังทำเสร็จดังเช่นการศึกษาอื่น แต่จะตรวจนับเม็ดเลือดภายในเวลา 12 ชั่วโมงหลังทำเสร็จ จึงอาจทำให้มีค่าคลาดเคลื่อนไปจากค่าที่ได้จากการนับภายใน 1 ชั่วโมง

ผู้ป่วยทุกรายที่ทำ TLP จะต้องได้รับการประเมินจากแพทย์ ถ้าผู้ป่วยมีค่าเม็ดเลือดแดงอัดแน่นต่ำกว่าร้อยละ 25 จะใช้ LPRC หรือ LDPRC prime เครื่องก่อนที่จะเริ่ม procedure ทำให้เมื่อเปรียบเทียบค่า hemoglobin ก่อนและหลังพบว่าลดลงอย่างไม่มีนัยสำคัญในทุกกลุ่มผู้ป่วย ซึ่งสอดคล้องกับรายงานของ Ingrid M และคณะ⁵ เช่นเดียวกับปริมาณเกล็ดเลือดที่ลดลงอย่างไม่มีนัยสำคัญในทุกกลุ่มผู้ป่วย ในการศึกษาที่มีผู้ป่วยร้อยละ 41.6 ที่ได้รับ LPRC/LDPRC prime เครื่อง และร้อยละ 24.7 ที่จำเป็นต้องให้

เพิ่มในระหว่างทำด้วย มีผู้ป่วยร้อยละ 32.5 ที่มีภาวะเกล็ดเลือดต่ำ ร่วมกับมีภาวะเลือดออกได้รับ LDPC /LDSDP จึงอาจมีผลทำให้ปริมาณฮีโมโกลบินและเกล็ดเลือดที่ตรวจนับหลังจากทำ TLP ไม่ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ทุกรายที่ได้รับเลือดและส่วนประกอบของเลือดไม่เกิดอาการแทรกซ้อนที่รุนแรง ซึ่งเป็นไปตามคำแนะนำของ ASFA ที่แนะนำให้ใช้เม็ดเลือดแดง prime เครื่องได้ในผู้ป่วยที่มีภาวะ severe anemia หรือในผู้ป่วยเด็กหรือผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวน้อย อย่างไรก็ตามไม่แนะนำ red blood cell transfusion ก่อนการทำ TLP เพราะอาจทำให้เกิดภาวะเลือดหนืดเพิ่มขึ้น หรืออาจเพิ่มโอกาสของ hyperleukocytosis ได้ ส่วนเกล็ดเลือดหรือพลาสมาสามารถให้ได้หากผู้ป่วยมีภาวะ thrombocytopenia หรือ coagulopathy⁷

เมื่อศึกษาผลแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นขณะทำพบว่า ผู้ป่วยส่วนใหญ่ ร้อยละ 81.1 ไม่มีอาการไม่พึงประสงค์ มีเพียงร้อยละ 18.9 ที่มีอาการไม่พึงประสงค์ ส่วนมากเป็นอาการของภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำ (hypocalcemia) แสดงออกด้วยอาการชาบริเวณใบหน้า ปลายมือ ปลายเท้า ปวดแน่นท้อง คลื่นไส้ อาเจียน โดยผู้ป่วยทุกรายจะได้รับการรักษาและสามารถทำ procedure ต่อไปได้ และมักพบในผู้ป่วย AML มากกว่ากลุ่มผู้ป่วยอื่น สอดคล้องกับรายงานของ Yilmaz D และคณะ ที่พบอาการไม่พึงประสงค์มากที่สุดเป็นอาการของ hypocalcemia¹³ รายงานของ Ingrid M และคณะ พบอาการไม่พึงประสงค์เล็กน้อยถึงปานกลางร้อยละ 25.9⁵ และยังมีหลายรายงานที่ไม่พบอาการรุนแรงแม้กระทั่งในผู้ป่วยเด็ก^{2,10,14-16} จึงเห็นได้ว่า protocol ที่ใช้ทำ TLP มีความปลอดภัยในระดับที่ยอมรับได้ อย่างไรก็ตาม ในการศึกษาครั้งนี้ยังพบผู้ป่วยที่มีอาการไม่พึงประสงค์ระดับรุนแรงปานกลางมี 5 ราย (ร้อยละ 2.8) ได้แก่ severe hypotension, dizziness และ severe dyspnea จนไม่สามารถทำ procedure ต่อไปได้จนจบ cycle เนื่องจากผู้ป่วยเหล่านี้มีการดำเนินโรคที่รุนแรงมากแล้วและบางรายมีภาวะ coagulopathy ร่วมด้วย ในขณะที่การศึกษานี้พบอาการไม่พึงประสงค์ที่ทำให้ต้องหยุด procedure ได้ตั้งแต่อายุ 5.0 ถึง 7.7^{5,9}

แม้ว่าจะไม่พบผู้ป่วยที่เสียชีวิตในขณะทำ แต่เมื่อพิจารณาอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยหลังได้รับการทำ TLP ไปแล้ว พบว่ามีผู้ป่วยเสียชีวิตทั้งสิ้น (total mortality rate) ร้อยละ 36.4 และ เสียชีวิตภายใน 30 วัน (early mortality rate) ร้อยละ 32.5 ส่วนมากเป็นผู้ป่วย AML ซึ่งอาจเกิดจากพยากรณ์โรคที่ไม่ดีหรือมีภาวะ hyperleukocytosis มาเป็นระยะเวลาหนึ่งได้รับการส่งตัวมารักษาต่อ จากการศึกษารายงานของ Marbello L และคณะ พบว่าผู้ป่วย AML ที่มีปริมาณเม็ดเลือดขาวก่อนทำ TLP สูงกว่า $140 \times 10^9 /L$ และมีอายุมากกว่า 50 ปี จัดเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่พยากรณ์โรคไม่ดี¹⁸ การศึกษาในผู้ป่วย AML ที่มีคุณลักษณะดังกล่าว และเสียชีวิตภายใน 30 วัน จำนวน 11 ราย จาก 15 ราย (ร้อยละ 73.3) แสดงให้เห็นว่าปริมาณเม็ดเลือดขาวก่อนทำ TLP และอายุของผู้ป่วย เป็นปัจจัยร่วมที่มีผลต่อพยากรณ์โรคและการรอดชีวิตของผู้ป่วย สาเหตุของการเสียชีวิตส่วนมากเกิดจาก septic shock/DIC (ร้อยละ 50) และจากสาเหตุอื่นๆ เช่น metabolic acidosis จาก tumor lysis syndrome (ร้อยละ 21.4) intracranial hemorrhage (ร้อยละ 17.9) cardiac arrest และ acute respiratory distress (ร้อยละ 10.7) อย่างไรก็ตาม early mortality rate เป็นไปในทิศทางเดียวกันกับรายงานของการศึกษาอื่น เช่น รายงานของ Tan D และคณะ พบร้อยละ 28¹¹ รายงานของ Ingrid M และคณะ พบร้อยละ 23⁵ นอกจากนี้ยังมีรายงานอื่นพบได้ตั้งแต่ร้อยละ 3.8 ถึง 57.0^{10,17} แม้ว่า TLP จะสามารถลดจำนวนเม็ดเลือดขาวได้ดีแต่ไม่สามารถเปลี่ยนแปลง long term survival ของผู้ป่วย AML และ ALL ที่มีพยากรณ์โรคไม่ดีได้^{2,12} และเมื่อศึกษาถึงประสิทธิภาพของ TLP กับ prophylactic leukapheresis ในผู้ป่วย AML และ ALL ที่มีภาวะ hyperleukocytosis ของ Choi Hyuk M และคณะ พบว่า prophylactic leukapheresis ไม่มีประโยชน์ต่อ survival outcome จึงไม่แนะนำให้ใช้เป็น prophylaxis สอดคล้องกับ ASFA ที่จัด prophylactic leukapheresis ไว้ใน recommendation grade 2C category III^{4,7}

สรุป

การศึกษานี้พบว่า protocol ที่ใช้ในการทำ TLP ในโรงพยาบาลสงขลานครินทร์ มีความสามารถในการลดจำนวนเม็ดเลือดขาวได้อย่างมีประสิทธิภาพเช่นเดียวกับรายงานวิจัยอื่นๆ ในขณะที่ไม่ทำให้ปริมาณ ฮีโมโกลบิน และเกล็ดเลือดลดลงอย่างมีนัยสำคัญ เพราะผู้ป่วยที่มีภาวะช็อคหรือเกล็ดเลือดต่ำจะได้ red blood cell หรือ platelet transfusion ก่อนหรือระหว่างการทำ TLP และ ไม่ทำให้ผู้ป่วยเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง นอกจากนี้ total mortality rate และ early mortality rate คล้ายคลึงกับการ

ศึกษาอื่นคือเป็นผลดีในการลดปริมาณเม็ดเลือดขาวในระยะแรก แต่ไม่ได้ improve overall survival โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด AML

เอกสารอ้างอิง

1. Sombatnimitsakul S, Nathalang S, Kongruksa R, Kupatawintu P, Fongsarun J, O-charoen R, et al. Therapeutic Apheresis in the National Blood Centre, Thai Red Cross Society. *Thai J Hematol Transf Med.* 2006;16:201-12.
2. Korkmaz S. The management of hyperleukocytosis in 2017: Do we still need leukapheresis? *Transfus Apher Sci.* 2018;57:4-7.
3. Ganzel C, Becker J, Mintz PD, Lazarus HM, Rowe JM. Hyperleukocytosis, leukostasis and leukapheresis: practice management. *Blood Rev.* 2012;26:117-22.
4. Choi MH, Choe YH, Park Y, Nah H, Kim S, Jeong SH, 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;58:208-16.
5. Ingrid M. Salinas P, Victoria P, Rodriguez G, José A, Erce G. Therapeutic leukapheresis: 9-year experience in a University Hospital. *Blood Transfus.* 2015;13:46-52.
6. Schwartz J, Padmanabhan A, Aquilino N, Rasheed. A guidelines on the use of therapeutic apheresis. *J Clin Apher.* 2016;31:149-62.
7. Padmanabhan A, Smith LC, Aquilino N, Balogun RA, Klingler R, Meyer E, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinicalp-evidence-based approach from the writing committee of the American Society for Apheresis: the eighth special issue. *J Clin Apher.* 2019;34:171-354.
8. Davenport RD. Therapeutic apheresis. In: Fung MK, Grossman BJ, Hillyer CD, Westhoff CM, editors. *Technical manual.* 18th ed. Bethesda, MD : American Association of Blood Banks; 2014. p. 645-64.
9. Yavasoglu I, Kadikoylu G, Akyol A, Bolaman Z. Therapeutic apheresis: results from a single center in Turkey. *Transfus Apher Sci.* 2007;36:249-53.
10. Berber I, Kuku I, Erkurt MA, Kaya E, Bag HG, Nizam I, et al. Leukapheresis in acute myeloid leukemia patients with hyperleukocytosis: a single center experience. *Transfus Apher Sci.* 2015;53:185-90.
11. Tan D, Hwang W, Goh YT. Therapeutic leukapheresis in hyperleukocytic leukaemias - the experience of a tertiary institution in Singapore. *Ann Acad Med Singap.* 2005;34:229-34.
12. Nan X, Qin Q, Gentile C, Ensor J, Leveque C, Pingali SR, et al. Leukapheresis reduces 4-week mortality in acute myeloid leukemia patients with hyperleukocytosis-a retrospective study from a tertiary center. *Leukemia Lymphoma.* 2017;58:1-11.
13. Yilmaz D, Karapinar B, Karadas N, Duyu M, Yazici P, Ay Y. Leukapheresis in childhood acute leukemias: single-center experience. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2014;31:318-26.

14. Blum W, Porcu P. Therapeutic apheresis in hyperleukocytosis and hyperviscosity syndrome. *Semin Thromb Hemost.* 2007;33:350-4.
15. Haase R, Merkel N, Diwan O, Elsner K, Kramm CM. Leukapheresis and exchange transfusion in children with acute leukemia and hyperleukocytosis. A single center experience. *Klin Padiatr.* 2009;221:374-8.
16. Nagase K, Sawada K, Ohnishi K, Egashira A, Ohkusu K, Shimoyama T. Complications of leukocytapheresis. *Therapeutic Apheresis.* 1998;2:120-4.
17. Ganzel C, Becker J, Mintz PD, Lazarus HM, Rowe JM. Hyperleukocytosis, leukostasis and leukapheresis: practice management. *Blood Rev.* 2012;26:117-22.
18. Marbello L, Ricci F, Nosari AM, Turrini M, Nador G, Nichelatti M, et al. Outcome of hyperleukocytic adult acute myeloid leukaemia: a single-center retrospective study and review of literature. *Leuk Res.* 2008;32:1221-7.

