

**Lek. Joanna Krasieńska**

*Analiza przebiegu klinicznego oraz klinicznych czynników ryzyka  
neurotoksyczności ośrodkowej u dzieci leczonych z powodu ostrej białaczki  
limfoblastycznej*

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

**Promotor:** Prof. dr hab. n. med. Wojciech Młynarski

Klinika Pediatrii, Onkologii i Hematologii

I Katedra Pediatrii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Kierownik Kliniki: Prof. dr hab. n. med. Wojciech Młynarski

Łódź 2022

## 5. Streszczenie

Ostra białaczka limfoblastyczna jest najczęstszym nowotworem wieku dziecięcego. Dzięki intensywnej wielolekowej chemioterapii, stratyfikacji do grupy ryzyka zależnie od mutacji somatycznych w komórkach nowotworowych i odpowiedzi na leczenie, oraz dobrej terapii wspomagającej leczenie powikłań, ma też relatywnie dobre rokowanie – 5-letnie przeżycie sięga ponad 90%. Jednakże, jednym z poważnych problemów w trakcie terapii są toksyczności związane z leczeniem, w tym neurotoksyczność, która dotyczy 10-15% pacjentów. Objawy często wiążą się z zagrożeniem życia i zdrowia, a pojawienie się incydentu zwykle wymusza zastosowanie przerw w chemioterapii i włączenie do leczenia dodatkowych preparatów. Można zatem wnioskować, że całokształt tych działań ma wpływ na rokowanie u pacjentów. W literaturze jest niewiele doniesień na temat wyników przeżycia. Nasza wiedza dotycząca ostrych toksyczności związanych z chemioterapią, możliwości ich przewidzenia i lepszego leczenia wciąż jest niewystarczająca.

W 2016 roku opublikowano, stworzone przez grupę roboczą Ponte di Legno, ujednolicone kryteria rozpoznania 14 ciężkich ostrych toksyczności związanych z leczeniem ALL u dzieci, w tym podostrych ośrodkowych powikłań neurologicznych: drgawek, pseudoudaru po metotreksacie (ang. „*Stroke-like syndrome*”, SLS), zespołu odwracalnej tylnej encefalopatii (ang. *Posterior reversible encephalopathy syndrome* – PRES). W niniejszej pracy zastosowano definicje pochodzące z tej pracy oraz wyznaczono cele:

1. Opis przebiegu klinicznego incydentów neurotoksyczności u dzieci leczonych z powodu ostrej białaczki limfoblastycznej
2. Analiza klinicznych czynników ryzyka wystąpienia neurotoksyczności
3. Ocena wpływu incydentu neurotoksyczności na przeżycie pacjenta

Do badania zakwalifikowano dzieci leczone w Klinice Pediatrii, Onkologii i Hematologii I Katedry Pediatrii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, w latach 2003-2018. Wszyscy pacjenci w wieku 1-18 lat, z rozpoznaniem ostrej białaczki limfoblastycznej B-komórkowej lub T-komórkowej, leczeni protokołami terapeutycznymi ALL-IC BFM 2002 i ALL-IC BFM 2009 zostali włączeni do badania. Grupę tą stanowiło 224 pacjentów, wśród których było 130 chłopców (58%) i 94 dziewczynki. Badanie miało charakter retrospektywny obserwacyjny. Ocenę kliniczną przebiegu incydentów neurotoksyczności przeprowadzono na podstawie danych zaczerpniętych z dokumentacji medycznej Kliniki. Zgromadzono dodatkowe dane dotyczące incydentów neurotoksyczności, które dotknęły tych pacjentów: objawy towarzyszące, wystąpienie drgawek, jak długo stosowano leczenie przeciwdrgawkowe po incydencie, nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych (obecność zaburzeń gospodarki wodno-elektrolitowej, podwyższonych wskaźników stanu zapalnego, neutropenii z agranulocytozą, stężenia sodu, potasu, magnezu), obecność infekcyjnych lub nieinfekcyjnych powikłań chemioterapii w ostatnich 3 tygodniach, inne leki podane w ciągu ostatnich 7 dni ze szczególnym uwzględnieniem metotreksatu, antybiotyków i leków przeciwgrzybiczych, informację czy stosowano profilaktykę teofiliną

po incydencie i czy wystąpienie neurotoksyczności wpłynęło na zmianę schematu leczenia ALL. W celu analizy klinicznych czynników ryzyka wystąpienia neurotoksyczności zgromadzono dane pacjentów z archiwum szpitalnych historii chorób, charakteryzujące przebieg choroby i leczenia ALL: rodzaj protokołu terapeutycznego, wiek przy rozpoznaniu, płeć pacjenta, rodzaj białaczki, grupa ryzyka (grupa standardowego ryzyka – SR, grupa pośredniego ryzyka – IR i grupa wysokiego ryzyka – HR), status zajęcia OUN (CNS1, CNS2, CNS3), odpowiedź na glikokortykosteroidy (wrażliwy/oporny), leukocytoza przy rozpoznaniu, główne zaburzenia cytogenetyczne (rearanżacja genu *KMT2A*, fuzja *BCR/ABL1*), data rozpoznania, daty ewentualnej wznowy czy zgonu i data ostatniej wizyty kontrolnej. Do analizy przeżycia wyznaczono czasy przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS), przeżycia wolnego od wznowy (RFS) i całkowitego przeżycia (OS), które były liczone od daty rozpoznania choroby podstawowej do daty wystąpienia pierwszego zdarzenia lub do daty ostatniej kontroli.

Łącznie 21 dzieci doświadczyło incydentu neurotoksyczności ośrodkowej (9,4%). U 7 pacjentów doszło do powtórnego zdarzenia. Incydenty znacznie częściej miały miejsce u dzieci leczonych nowszą wersją protokołu terapeutycznego, a ich liczba zwiększała się wraz z upływem czasu badania. Najczęstszym typem neurotoksyczności ośrodkowej był pseudoudar po metotreksacie, następnie PRES i drgawki. Większość z tych zdarzeń miała miejsce w fazie indukcji remisji (42,9%).  $\frac{3}{4}$  wszystkich incydentów było związane z wystąpieniem drgawek. W ponad połowie zdarzeń, w których wystąpiły drgawki pacjenci mieli włączone leczenie przeciwpadaczkowe, które było kontynuowane przez ponad pół roku. U większości pacjentów charakterystyczne zmiany radiologiczne były obserwowane jedynie w rezonansie magnetycznym. W czasie 75% wszystkich zdarzeń pacjenci mieli leukopenię z agranulocytosą i w ponad połowie z nich mieli podwyższone wskaźniki stanu zapalnego. Prawie wszystkie dzieci otrzymywały przynajmniej jeden antybiotyk w ciągu 7 dni przed wystąpieniem incydentu. Mediana czasu od podaży metotreksatu wynosiła 8 dni (IR: 5-14 dni). Zdecydowana większość pacjentów (86%) otrzymała ten lek drogą dokanałową. Połowa pacjentów otrzymała wtórną profilaktykę z użyciem teofiliny. Niemalże połowa (42,8%) incydentów neurotoksyczności była przyczyną modyfikacji chemioterapii u pacjentów.

Wystąpienie neurotoksyczności było związane z rodzajem protokołu terapeutycznego ( $p=0,00014$ ) i pojawieniem się niekorzystnego zdarzenia ( $p=0,0006$ ). Ze względu na fakt, iż wystąpienie niekorzystnego zdarzenia obejmuje przypadki wznowy i zgonu, istotność statystyczna tego parametru zależy od przypadków wznowy ( $p=0,00001$ ). Wiek w momencie rozpoznania ( $p=0,05523$ ) i płeć dziecka ( $p=0,08675$ ) były czynnikami ryzyka, które mogły być traktowane jako trend i wskazywały na potencjalną istotność statystyczną, która nie została osiągnięta z uwagi na ograniczoną ilość pacjentów. Dla wszystkich tych parametrów nie stwierdzono istotnej statystycznie zależności od rodzaju neurotoksyczności. Wystąpienie pierwszego incydentu okazało się być największym czynnikiem ryzyka ponownego incydentu.

W pierwszym etapie analizy przeżycia sprawdzono jakie cechy kliniczne mają wpływ na przeżycie u pacjentów i uzyskano podobne rezultaty w odniesieniu do danych z piśmiennictwa, co oznacza, że badana populacja może stanowić grupę reprezentatywną do dalszych obliczeń.

Wystąpienie neurotoksyczności nie miało statystycznie istotnego wpływu na przeżycie całkowite ( $p=0,10135$ ), natomiast zaobserwowano istotny wpływ na przeżycie wolne od zdarzeń EFS ( $p=0,00082$ ) i przeżycie wolne od wznowy ( $p=0,00000$ ). Ryzyko względne zgonu u pacjentów należących do grupy z neurotoksycznością było 3 razy większe (HR 3,18; 95% CI: 1,26-8,06,  $p<0,05$ ) niż u pacjentów bez neurotoksyczności, ryzyko względne wystąpienia niekorzystnego zdarzenia prawie 5 razy większe (HR 4,96; 95% CI: 2,4-10,22,  $p<0,05$ ), a ryzyko względne wznowy ponad 7 razy większe (HR 7,22; 95%CI:3,21-16,24,  $p<0,05$ ). W analizie przeżycia z podziałem na poszczególne protokoły terapeutyczne wykazano, że w protokole z roku 2002 istotne statystycznie różnice jedynie w zakresie RFS ( $p=0,03664$ ) między grupami z neurotoksycznością i bez niej, natomiast w protokole z roku 2009 grupy różniły się istotnie pod względem OS ( $p=0,027$ ), EFS ( $p=0,0002$ ) i RFS ( $p=0,00001$ ).

Wyniki przeprowadzonego badania pozwalają na wyciągnięcie następujących wniosków:

1. Podostra neurotoksyczność ośrodkowa jest częstym powikłaniem leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci, przy czym jej częstość występowania jest wyższa u dzieci leczonych wg programu ALLIC-BFM2009.
2. Zidentyfikowano kliniczne czynniki ryzyka związane z neurotoksycznością takie jak płeć, wiek w momencie rozpoznania oraz profilaktyka azolami w indukcji leczenia.
3. Okres neutropenii związanej z terapią oraz stosowanie wielu leków równocześnie w tym samym czasie sprzyja pojawieniu się objawów neurotoksyczności.
4. Wystąpienie incydentu neurotoksyczności jest związane z gorszym rokowaniem prawdopodobnie z powodu opóźnienia kontynuacji leczenia onkologicznego, co może zwiększać ryzyko wystąpienia nawrotu białaczki.

## 6. Summary

Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is the most common neoplastic disease in children. Due to the intensive multi agent chemotherapy, treatment stratification directed by the somatic mutations and early response to chemotherapy, good supportive care therapy of complications 5-year overall survival reaches 90%. However, one of the most serious problems are toxicities, including neurotoxicity that affects 10-15% children with ALL in the course of treatment. Frequently neurotoxicity leads to threatening of life and health. Appearance of the event usually forces introduction of pauses in chemotherapy as well as using many additional medicaments. We can assume that this management can influence the outcome of patients. In literature there is few publications regarding outcome of children affected by neurotoxicity. Our understanding of non-infectious chemotherapy-associated acute toxicities remains limited, including prevention and treatment of these conditions.

In 2016 Ponte di Legno Working Group published “Consensus definitions of 14 severe acute toxic effects for childhood lymphoblastic leukemia treatment” which included descriptions of central subacute neurologic complications: methotrexate-related stroke-like syndrome (SLS), posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES), and seizures. In this paper definitions of the consensus were used. The goals of the thesis were as follow:

1. Description of the clinical history of the neurotoxicity incidents in children treated from acute lymphoblastic leukemia
2. Analysis of the clinical risk factors of the occurrence of neurotoxicity event
3. Assessment of the influence of the neurotoxicity incidents on clinical outcome of the patents

The retrospective analysis included children suffering from acute lymphoblastic leukemia treated at the Department of Pediatrics, Oncology and Hematology, Medical University of Lodz in the years 2003-2018. All patients, age 1-18 years, diagnosed with T-cell ALL (ALL-T) or B-cell ALL (ALL-B) treated with ALLIC BFM 2002 and ALLIC BFM 2009 protocols were included into the study. In this group there were 224 patients, 130 boys (58%) and 94 girls. Clinical data were obtained from hospital records and assessed retrospectively. To describe clinical history of neurotoxicity incidents the additional data concerning these complications were collected – accompanying symptoms of the incident, presence of seizures, duration of the antiseizure treatment, the laboratory tests abnormalities at the moment of incident (electrolyte imbalance, elevated inflammatory markers, presence of neutropenia), presence of other infectious or non-infectious complications of the chemotherapy in last 3 weeks, other drugs administered in last 7 days especially methotrexate, antibiotics and antifungal treatment, prophylaxis with theophylline, and information if the neurotoxicity influenced further treatment schedule. To analyze clinical risk factors of the occurrence of neurotoxicity the consecutive data was collected: treatment protocol, age of onset, sex, leukemia subtype, prognostic risk group (standard

risk – SR, intermediate risk – IR and high risk – HR), CNS status (CNS1, CNS2, CNS3), steroid response (good/poor steroid response), white blood cell count at the diagnosis, main cytogenetics information (*KMT2A* rearrangement, *BCR/ABL1* mutation), date of diagnosis, date of relapse or death and date of last follow-up were identified. To analyze survival and outcome of the patients the event-free survival (EFS), relapse-free-survival (RFS) and overall survival (OS) times of the diagnosed population were evaluated, from the date of diagnosis to the date of the occurrence of the first event or the last follow-up.

In total 21 children experienced central subacute neurotoxicity incidents (9.4%). In 7 patients we could observe recurrence of the event. Incidents were more common in children treated with the newer version of the therapeutic protocol, and its number was growing in course of time. The most frequent type of the central neurotoxicity was SLS, followed by PRES and seizures. Most incidents took place during induction phase (42.9%). 75% of incidents was associated with the presence of seizures. In more than half of incidents with seizures patients were treated with any epileptic drug over half a year. In great majority of patients typical radiological changes were present only in magnetic resonance. 75% of incidents, were accompanied by leucopenia and agranulocytosis, and in more than half cases the inflammatory markers were elevated. Almost all children were given any antibiotic in the last 7 days before the incident. Median time from administration of methotrexate was 8 days (IR: 5-14 days). In great majority of patients (86%) it was administered intrathecally. After 50% of neurotoxic incidents, theophylline prophylaxis has been introduced. Almost half of incidents (42.8%) provoked modification of chemotherapy.

The occurrence of neurotoxicity was associated with the protocol ( $p=0.00014$ ) and occurrence of the adverse event ( $p=0.0006$ ). Since adverse event comprises cases of death and relapse, the statistical significance of this parameter depends on cases of relapse ( $p=0.00001$ ). Age at diagnosis ( $p=0.05523$ ) and gender of the child ( $p=0.08675$ ) were risk factors, classified as a trend and potentially could reach statistical significance in more numerous study group. There was no statistically significant association between all mentioned parameters and the type of neurotoxicity. Occurrence of the first incident resulted to be the only risk factor of recurrence of the event.

In the first stage of survival analysis, it was checked which clinical characteristics of the group influence the outcome of patients. Results were similar to the data obtained from literature which means that my study group could be treated as a representative in context of further analysis.

I could not observe statistically significant difference between occurrence of neurotoxicity and overall survival ( $p=0.10135$ ), however there was statistical significance between occurrence of neurotoxicity and event-free survival ( $p=0.00082$ ) as well as relapse-free survival ( $p=0.00000$ ). The risk of death in patients of neurotoxicity group was 3 times higher than in those children not affected by the neurotoxic incident (HR 3.18; 95% CI: 1.26-8.06,  $p<0.05$ ), the risk of adverse event was almost 5 times higher (HR 4.96; 95% CI: 2.4-10.22,

$p < 0.05$ ), and risk of relapse over 7 times higher (HR 7.22; 95%CI:3.21-16.24,  $p < 0.05$ ). The survival analysis for each of the therapeutic protocol revealed statistically significant differences between neurotoxicity and no-neurotoxicity group only regarding RFS ( $p = 0.03664$ ) for protocol 2002. In protocol 2009 there were statistically significant differences also in OS ( $p = 0.027$ ), EFS ( $p = 0.0002$ ) as well as RFS ( $p = 0.00001$ ).

The results of this study found that:

1. Subacute central neurotoxicity is common complication of acute lymphoblastic leukaemia treatment in children and the higher incidence rate was observed among children treated according to the ALLIC-BFM2009 protocol.
2. The following clinical risk factors of neurotoxicity were identified: gender, age at diagnosis and prophylaxis with azoles in the induction phase.
3. Period of neutropenia due to the antineoplastic treatment as well as multiagent therapy favours an occurrence of neurotoxicity symptoms.
4. Occurrence of neurotoxicity is associated with poorer outcome since a delay in anticancer treatment might increase a risk of relapse.