

**ΥΠΟΨΗΦΙΑ ΔΙΔΑΚΤΩΡ: ΕΥΓΕΝΙΑ ΜΑΓΚΟΥ**

**ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ:**

- 1. (ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ) ΚΑ ΛΥΔΙΑ ΚΟΣΣΥΒΑ**
- 2. Κ. ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΣΠΥΡΙΔΗΣ**
- 3. ΚΑ. ΜΑΡΙΖΑ ΤΣΟΛΙΑ**

### **ΤΙΤΛΟΣ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ**

Έλεγχος του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων (Υ-Υ-Ε) κατά τη διάρκεια της θεραπείας με υψηλές δόσεις κορτιζόνης στην χημειοθεραπεία εφόδου και επανέφοδου παιδιών με οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία ή λεμφοβλαστικό λέμφωμα και συσχέτιση πιθανής καταστολής του με τη συχνότητα και τη βαρύτητα των λοιμώξεων.

### **ΠΕΡΙΛΗΨΗ:**

Τα κορτικοστεροειδή αποτελούσαν και αποτελούν βασικό φάρμακο στη θεραπεία εφόδου καθώς και στην επανέφοδο της ΟΛΛ. Έχει μελετηθεί η ευαισθησία των βλαστών στην πρεδνιζόνη *in vitro* με έλεγχο υποδοχέων της κορτιζόνης στους λεμφοβλάστες. Επίσης το πρωτόκολλο BFM απέδειξε ότι η απάντηση στην πρεδνιζόνη την ημέρα 8 της θεραπείας εφόδου αποτελεί ισχυρό προγνωστικό παράγοντα για την διαστρωμάτωση των παιδιών σε διάφορους βαθμούς κινδύνου.

Τα θεραπευτικά πρωτόκολλα BFM και τα βασιζόμενα στο BFM (όπως το ALLIC 2009) περιλαμβάνουν θεραπεία με κορτικοστεροειδή τόσο στην έφοδο όσο κι στην επανέφοδο.

Η θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή υψηλής δόσης σε παιδιά με οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία μπορεί να προκαλέσει καταστολή των επινεφριδίων, παρά την προοδευτική μείωση της δόσης. Ειδικότερα τα τελευταία χρόνια τα πρωτόκολλα θεραπείας των παιδιών με οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία στην Ελλάδα βασίζονται στα πρωτόκολλα BFM και περιλαμβάνουν παρατεταμένη χορήγηση κορτικοστεροειδών τόσο στην έφοδο (πρεδνιζολόνη 60mg/m<sup>2</sup>/ημέρα για 28 ημέρες και προοδευτική μείωση και διακοπή σε 9 μέρες) όσο και στην επανέφοδο (δεξαμεθαζόνη 10mg/m<sup>2</sup>/ημέρα για 21 ημέρες και προοδευτική μείωση και διακοπή σε 7 μέρες).

Η καταστολή του άξονα Υ-Υ-Ε οδηγεί σε αυξημένη ευαισθησία και βαρύτητα σε λοιμώξεις όπως έχει ήδη περιγραφεί στη διεθνή βιβλιογραφία. Τα συμπτώματα της επινεφριδιακής ανεπάρκειας είναι μη ειδικά και περιλαμβάνουν κόπωση, αδυναμία, ανορεξία, ορθοστατική υπόταση, νωθρότητα, ναυτία, απώλεια βάρους, συμπτώματα που όλοι οι ογκολογικοί ασθενείς έχουν, συνεπώς η υποψία καταστολής του άξονα Υ-Υ-Ε δε μπορεί να τεθεί με κλινικά μόνο κριτήρια.

Η διάγνωση της ανεπάρκειας των επινεφριδίων γίνεται αρχικά με τη μέτρηση της πρωινής (8 π.μ.) κορτιζόλης και ACTH και σε δεύτερο στάδιο με την εκτίμηση της επινεφριδιακής εφεδρείας. Η διέγερση με τετρακοσαρτίδη (ACTH) είναι η δοκιμασία που χρησιμοποιείται τις περισσότερες φορές. Η δοκιμασία μπορεί να γίνει είτε με χορήγηση της συνήθους δόσης των 250 μg

ενδοφλεβίως ή μετά από χορήγηση της χαμηλής δόσης του 1 μg ενδοφλεβίως.

Ο εργαστηριακός έλεγχος που θα λαμβάνεται κατά τη διάγνωση θα είναι:

- Γενική εξέταση αίματος-Μυελόγραμμα-Ανοσοφαινότυπος
- Βιοχημικός έλεγχος: ουρία, κρεατινίνη, K, Na, Cl, Ca, P, Mg, ουρικό οξύ, LDH
- Ενδοκρινολογικός έλεγχος: Κορτιζόλη ορού στις 08:00

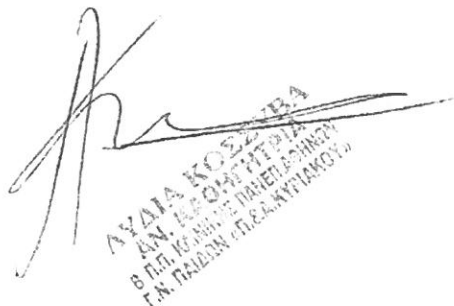
Ο επόμενος έλεγχος θα λαμβάνεται την επόμενη ημέρα από τη διακοπή της κορτιζόνης στην έφοδο και την επανέφοδο της θεραπείας της ΟΛΛ και κάθε 14 ημέρες έως ότου η τιμή της κορτιζόλης ή η επινεφριδιακή εφεδρεία επανέλθουν στα φυσιολογικά επίπεδα.

- Κορτιζόλη ορού στις 08:00 και έγχυση 1μg ACTH
- Κορτιζόλη ορού στις 09:00 μετά από έγχυση 1μg ACTH

Σκοπός της μελέτης είναι σε Παιδιατρικούς ασθενείς με Οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία ή T λέμφωμα:

1. Να διερευνηθεί η επινεφριδιακή λειτουργία των ασθενών μας στη διάγνωση
2. Να αξιολογηθεί η επινεφριδιακή λειτουργία και η επινεφριδιακή εφεδρεία μετά τη διακοπή των κορτικοστεροειδών στα πλαίσια του πρωτοκόλλου BFM στην έφοδο και την επανέφοδο.
3. Σε όσους ασθενείς παρουσιάζουν επινεφριδιακή ανεπάρκεια να διαπιστωθεί η διάρκειά της.
4. Να εκτιμηθεί εάν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στον αριθμό και τη βαρύτητα των λοιμώξεων μεταξύ των παιδιών που είχαν επινεφριδιακή ανεπάρκεια και αυτών που είχαν φυσιολογική επινεφριδιακή λειτουργία.
5. Να εκτιμηθεί εάν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στον συνολικό αριθμό ημερών νοσηλείας στο νοσοκομείο λόγω λοίμωξης μεταξύ των παιδιών που είχαν επινεφριδιακή ανεπάρκεια έως ότου αυτή αποκατασταθεί και των παιδιών που είχαν φυσιολογική επινεφριδιακή λειτουργία.

Η μελέτη θα έχει διάρκεια 24 μήνες και υπολογίζεται ότι θα μελετηθούν 45 παιδιά με οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία και T λέμφωμα.



ΑΓΑΘΑ ΚΟΣΣΕΛΗ  
ΑΝ. ΕΠΙΜΕΛΕΤΡΙΑ  
8 ΠΛ. ΚΑΡΑΪΣΚΗ ΤΡΙΕΠΙΛΕΜΜΕΝ  
Γ.Α. ΠΑΝΔΗΝ ΕΠΕΑ. ΑΥΤΙΑΚΟΥ

**PhD Candidate:** Evgenia Magkou

**Three-membered advisory committee:**

1. (SUPERVISOR) LYDIA KOSSIVA
2. NIKOLAOS SPYRIDIS
3. MARIZA TSOLIA

**TITLE**

Control of the hypothalamic-pituitary-adrenal (H-P-A) axis during therapy with very high doses of corticosteroids in induction and re induction chemotherapy of children with acute lymphoblastic leukemia (ALL) or T-lymphoblastic lymphoma. Correlation of H-P-A axis possible suppression with frequency and severity of infections.

**SUMMARY:**

Corticosteroids are the mainstay drug in induction and re-induction chemotherapy of ALL. Blasts' sensitivity to prednisone has been studied in vitro by assaying cortisone receptors on lymphoblasts. Moreover BFM protocol demonstrated that response to prednisone on day 8 of induction therapy is a strong predictor of stratifying children into various risk groups. BFM as long as BFM-like protocols (such as ALLIC 2009) include corticosteroids in induction and re-induction chemotherapy.

High-dose glucocorticoid therapy in children with acute lymphoblastic leukemia may cause adrenal suppression, despite progressive dose reduction. Recently, treatment protocols for children with ALL in Greece are based on BFM protocols and include prolonged administration of corticosteroids both in the induction (prednisolone 60mg/m<sup>2</sup>/day for 28 days and progressive reduction and cessation in 9 days) and in the re-induction therapy (dexamethasone 10mg/m<sup>2</sup>/day for 21 days and progressive reduction and discontinuation in 7 days).

Suppression of (H-P-A) axis leads to increased susceptibility to infections as already described by the international literature. Symptoms of adrenal insufficiency are non-specific and include fatigue, weakness, anorexia, orthostatic hypotension, lethargy, nausea, weight loss. All oncologic patients can face all these symptoms, therefore the suspicion of suppression of Y-Y-E axis cannot be raised only by clinical criteria

The diagnosis of adrenal insufficiency is initially made by counting morning (8 am) cortisol and ACTH and secondarily by estimating the adrenal reserve. Tetracosartide (ACTH) stimulation is the test most often used. The test can be done either by administering the usual dose of 250 µg intravenously or after administration of the low dose of 1 µg intravenously.

Laboratory test that will be done at the day of diagnosis will be:

- Blood test – Myelogram – Immunophenotype with flow cytometry
- Urea, Creatinine, K, Na, Cl, Ca, P, Mg, Uric acid, LDH
- Serum cortisol at 08:00

Cortisol level will be counted on the day after discontinuation of therapy during induction and re-induction treatment of ALL and every 14 days until cortisol value or the adrenal reserve returns to normal levels.

- Serum cortisol at 08:00 and 1µg ACTH infusion
- Serum cortisol at 09:00 after infusion of 1µg ACTH

The purpose of the study is in Pediatric patients with Acute Lymphoblastic Leukemia or T Lymphoma:

1. To evaluate the adrenal function of our patients at the day of diagnosis
2. To estimate adrenal function and adrenal reserve after discontinuation of corticosteroids in induction and re-induction therapy.
3. Evaluate the duration of adrenal insufficiency In those patients who develop adrenal insufficiency
4. To assess whether there is a statistically significant difference in the number and severity of infections between children who had adrenal insufficiency and those who had normal adrenal function.
5. To assess whether there is a statistically significant difference in the total number of days of hospitalization due to infection between children who had adrenal insufficiency until it was restored and children who had normal adrenal function.

The study will last 24 months and it is estimated that 45 children with acute lymphoblastic leukemia and T lymphoma will be studied.

