



## ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΕΡΕΥΝΑΣ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

### **«Διερεύνηση ενδοκρινικών και μεταβολικών επιπλοκών σε ογκολογικούς ασθενείς που λαμβάνουν ανοσοθεραπεία με Immune Checkpoint Inhibitors (ICIs)»**

Υποψήφια Διδάκτορας: Στεφανάκη Αικατερίνη

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:

1. Πάσχου Α. Σταυρούλα (ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ), Επίκουρη Καθηγήτρια, Ιατρική Σχολή,  
Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών.
2. Κασσή Ευανθία, Καθηγήτρια, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό  
Πανεπιστήμιο Αθηνών.
3. Λιόντος Μιχάλης, Επίκουρος Καθηγητής, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και  
Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών.

## **ΠΕΡΙΛΗΨΗ**

**ΕΙΣΑΓΩΓΗ:** Τα Immune Checkpoints (ICs) είναι μικρά μόρια που εμπλέκονται στη  
ρύθμιση της ανοσολογικής λειτουργίας και ρυθμίζουν τη διάρκεια και το εύρος  
της φυσιολογικής ανοσολογικής απάντησης. Οι ICIs έχουν αναδειχθεί ως ένα

ισχυρό νέο φαρμακευτικό «εργαλείο» για τους Ογκολόγους και ένας μεγάλος αριθμός τέτοιων παραγόντων χρησιμοποιούνται σήμερα για τη θεραπεία διαφόρων τύπων καρκίνων, όπως μελάνωμα, λέμφωμα, καρκίνο του πνεύμονα, νεφρικό καρκίνωμα, ουροθηλιακό καρκίνωμα κα. Οι ενδοκρινικές επιπλοκές είναι από τις πιο συχνές, και συμπεριλαμβάνουν θυρεοειδοπάθειες, υποφυσίτιδα, πρωτοπαθή επινεφριδιακή ανεπάρκεια και σακχαρώδη διαβήτη. Συγκεκριμένες ενδοκриноπάθειες φαίνεται να είναι πιο συχνές με συγκεκριμένους ανοσοθεραπευτικούς παράγοντες, ενώ ο συνδυασμός θεραπειών φαίνεται να αυξάνει περαιτέρω τον κίνδυνο τέτοιων ενδοκρινικών επιπλοκών. Ο χρόνος έναρξης των ενδοκρινικών επιπλοκών κυμαίνεται γενικά από εβδομάδες έως μήνες μετά την αρχική δόση θεραπείας με ICIs.

**ΜΕΘΟΔΟΙ:** Η μελέτη πρόκειται να διεξαχθεί στην Ογκολογική Μονάδα της Θεραπευτικής Κλινικής, Νοσοκομείο Αλεξάνδρα, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών. Σε όσους ασθενείς λαμβάνουν ανοσοθεραπεία με ICIs θα γίνεται καταγραφή των σωματομετρικών στοιχείων και θα διενεργείται ενδοκρινολογικός και μεταβολικός έλεγχος.

**ΣΚΟΠΟΣ:** Σκοπός της παρούσας ερευνητικής μελέτης είναι η αναδρομική και προοπτική διερεύνηση ενδοκρινικών επιπλοκών σε ογκολογικούς ασθενείς που λαμβάνουν ανοσοθεραπεία με ICIs. Πιο συγκεκριμένα, θα μελετηθούν:

α) τα ποσοστά εμφάνισης ενδοκриноπαθειών, συγκεκριμένα θυρεοειδοπαθειών, υποφυσίτιδας, πρωτοπαθούς επινεφριδιακής ανεπάρκειας και σακχαρώδους διαβήτη ή συνδυασμών τους.

β) ο χρόνος εμφάνισης των ενδοκриноπαθειών αυτών μετά την έναρξη της θεραπείας.

γ) η εμφάνιση συγκεκριμένων ενδοκρινοπαθειών μετά από αγωγή με συγκεκριμένους ICIs ή συνδυασμούς τους.

δ) η συσχέτιση εμφάνισης αυτών των επιπλοκών με την κλινική έκβαση και επιβίωση των ογκολογικών ασθενών.

ε) η βέλτιστη θεραπευτική αντιμετώπιση και η κλινική πορεία των επιπλοκών αυτών.

**ΣΠΟΥΔΑΙΟΤΗΤΑ:** Η παρούσα μελέτη είναι σημαντική καθώς αναμένεται να εξαχθούν πολύτιμα συμπεράσματα που αφορούν στους ορμονικούς και μεταβολικούς παράγοντες που επηρεάζουν την κλινική έκβαση, το διάστημα ελεύθερο νόσου και την επιβίωση ασθενών που λαμβάνουν ανοσοθεραπεία.



## RESEARCH PROTOCOL FOR DOCTORAL THESIS

### TITLE

«Investigation of endocrine and metabolic complications in oncology patients receiving immunotherapy with Immune Checkpoint Inhibitors (ICIs)»

PhD candidate: Stefanaki Aikaterini

Advisory (Consultative) Tripartite Committee

Stavroula Paschou (Supervisor): Assistant Professor, School of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens

Evanthia Kassi: Professor of Endocrinology/Biochemistry, School of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens

Michael Lontos: Assistant Professor, School of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens



## Summary

Immune Checkpoints (ICs) are small molecules involved in the regulation of immune function and regulate the duration and range of the normal immune response. ICIs have emerged as a powerful new pharmaceutical "tool" for oncologists and a large number of such agents are currently being used to treat various types of cancers, including melanoma, lymphoma, lung cancer, renal carcinoma, urothelial carcinoma, etc. Endocrine complications are among the most common, and include thyroid disease, hypophysitis, primary adrenal insufficiency and diabetes mellitus. Specific endocrinopathies appear to be more common with specific immunotherapeutic agents, and the combination of therapies appears to further increase the risk of such endocrine complications. The time of onset of endocrine complications generally ranges from weeks to months after the initial dose of treatment with ICIs.

**METHODS:** The study is to be conducted at the Oncology Unit of the Therapeutic Clinic, Alexandra Hospital, School of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens. Patients receiving immunotherapy with ICIs will have their body measurements recorded and endocrinological and metabolic testing will be performed.

**AIM:** The aim of this research study is to investigate endocrine complications retrospectively and prospectively in oncology patients receiving immunotherapy with ICIs. More specifically, we will study:

- (a) the incidence rates of endocrinopathies, specifically thyroidopathies, hypophysitis, primary adrenal insufficiency and diabetes mellitus or combinations thereof.
- (b) the time of onset of these endocrinopathies after the start of treatment.
- (c) the occurrence of specific endocrinopathies after treatment with specific ICIs or combinations thereof.
- (d) the correlation between the occurrence of these complications and the clinical outcome and survival of oncology patients.
- (e) the optimal therapeutic management and clinical course of these complications.

SIGNIFICANCE: The present study is important as valuable conclusions are expected to be drawn regarding the hormonal and metabolic factors affecting clinical outcome, disease free interval and survival of patients receiving immunotherapy.