

## **ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΕΡΕΥΝΑΣ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ**

### **Υποψήφια Διδάκτωρ:**

Αλεξία Πιπερίδου

### **Τριμελής Επιτροπή:**

Θεόδωρος Π. Βασιλακόπουλος (επιβλέπων)

Μαρία Αγγελοπούλου

Παναγιώτης Παναγιωτίδης

### **Τίτλος Διδακτορικής Διατριβής:**

Ο ρόλος της CRP και των CD30, TARC και MMP9 ως προγνωστικών βιοδεικτών στο κλασικό λέμφωμα Hodgkin- Συσχετίσεις με την ενδιάμεση ανταπόκριση με τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων

### **Περίληψη**

Το κλασικό λέμφωμα Hodgkin (Hodgkin lymphoma, HL) αντιπροσωπεύει περίπου το 15-25% των λεμφωμάτων. Χαρακτηρίζεται από υψηλά ποσοστά πλήρους ύφεσης, ενώ στην πλειονότητα των ασθενών επιτυγχάνεται μακρά επιβίωση. Ωστόσο, παρά την πρόοδο που έχει σημειωθεί στην κατανόηση του βιολογικού υποβάθρου της νόσου, παραμένει σημαντικό το ποσοστό των ασθενών με ανθεκτικό HL. Τρέχουσες μελέτες εστιάζουν στην πρόωμη αναγνώριση των ασθενών με ανεπαρκή ανταπόκριση στην αρχική θεραπεία που χρειάζονται εναλλακτικές στρατηγικές αντιμετώπισης. Η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων σε συνδυασμό με την αξονική τομογραφία (PET/CTscan) συμβάλλει στον έλεγχο της ανταπόκρισης και της χημειοευαισθησίας

των ασθενών με HL. Οι ορολογικοί βιοδείκτες αποτελούν πιθανή εναλλακτική καθότι μπορούν να αξιολογηθούν με τακτικές μετρήσεις κατά τη διάρκεια της θεραπείας παρέχοντας σημαντικές πληροφορίες σχετικά με την ανταπόκριση στην αγωγή και την πρώιμη υποτροπή. Δείκτες φλεγμονής, όπως η CRP, αυξάνονται στην πλειονότητα των ασθενών με HL αντανακλώντας την ενεργότητα της νόσου και μπορούν να χρησιμοποιηθούν τόσο ως διαγνωστικοί αλλά και ενδεχομένως ως προγνωστικοί δείκτες κατά την αρχική διάγνωση. Σύμφωνα με πρόσφατα δεδομένα η χυμοκίνη TARC, η οποία παράγεται από μία ποικιλία κυττάρων συμπεριλαμβανομένων των κυττάρων Hodgkin-Reed-Sternberg συσχετίζεται με την ανταπόκριση στη θεραπεία τόσο στα αρχικά όσο και στα προχωρημένα στάδια των ασθενών με HL. Παράλληλα, όπως υποστηρίζεται από σύγχρονες μελέτες τα επίπεδα του διαλυτού CD30 (sCD30) στον ορό των ασθενών με HL αντιπροσωπεύουν την έκταση της νόσου καθώς και την πρόγνωση. Τέλος, μελέτες γονιδιακής έκφρασης ανέδειξαν την μεταλλοπρωτεϊνάση εξωκυττάριας ουσίας 9 (MMP9) ως νέο βιοδείκτη με αρνητική συσχέτιση ως προς την πρόγνωση ασθενών με HL.

Ο σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η αναδρομική αξιολόγηση των επιπέδων των δεικτών CRP, TARC, CD30 και MMP9 σε καθορισμένες χρονικές στιγμές πριν και μετά την θεραπεία ασθενών με κλασικό HL. Η κλινική αξία των συνεχών μετρήσεων των παραπάνω μεταβλητών θα συγκριθεί στη συνέχεια με την ανταπόκριση στην θεραπεία, όπως αυτή θα ορισθεί με βάσει τα απεικονιστικά ευρήματα από τον ενδιάμεσο PET/CT έλεγχο.

Α.Πιπερίδου

Θ.Βασιλακόπουλος (επιβλέπων)

## **Doctoral Thesis**

### **PhD Candidate:**

Alexia Piperidou

### **Supervising Committee:**

Theodoros P. Vassilakopoulos

Maria Angelopoulou

Panayiotis Panayiotidis

### **Thesis Title:**

Serum CD30, TARC, MMP9 and CRP as disease response and prognostic biomarkers in classical Hodgkin lymphoma- Association with interim disease response as determined by radiological evaluation with FDG- PET scan

### **Abstract**

Accounting for approximately 15-25% of all lymphomas, classical Hodgkin Lymphoma (cHL) represents the most frequent subtype in children and adolescents in Western world and currently it is associated with high cure rates. However, despite the progress which has been made in understanding the disease biology there remains a significant minority of patients with refractory HL. Ongoing clinical studies focus on the early identification of these patients with suboptimal response to initial treatment who need alternative therapeutic strategies. Radiological imaging techniques and more specifically [18F]- fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) play significant role in the evaluation of chemosensitivity in HL. Blood-based biomarkers represent a practical and cost- effective alternative that

information concerning disease response and early relapse. Markers of underlying inflammation such as CRP are elevated in the majority of patients with HL being correlated with disease activity and representing useful diagnostic and potential prognostic biomarkers at baseline. Thymus and activation-regulated chemokine (TARC) is produced by a variety of cell types including HRS cells and according to recent published data, serum TARC correlates with cHL response to treatment in both early- and advanced- stage disease. Meanwhile, other study groups have demonstrated that elevated soluble CD30 (sCD30) reflects disease extensiveness and prognosis in cHL. Studies based on gene expression profiling of archival lymphoid tissues led to the identification of Matrix Metalloproteinase 9 (MMP9) as a novel biomarker for prognosis in cHL which is negatively associated with the prognosis of patients with HL.

The aim of the current study is to retrospectively assess serum levels of CRP, TARC, CD30 and MMP9 before and at fixed time-points after treatment initiation in a well- defined cohort of cHL patients. The clinical value of these serial measurements will be further compared with disease response as determined by radiological evaluation with FDG- PET scan.

A.Piperidou



T. Vassilakopoulos (supervisor)

