

LE MUTAZIONI DI TP53 SONO ASSOCIATE AD UNA MIGLIORE PROGNOSI NELLE PAZIENTI CON CARCINOMA OVARICO IN CHEMIOTERAPIA DI PRIMA LINEA PIÙ BEVACIZUMAB: RISULTATI DELLO STUDIO MITO16A/MANGO OV-2

De Benedictis Ilaria¹, Bignotti Eliana², Simeon Vittorio³, Pignata Sandro¹, Chiodini Paolo³,

¹Istituto Nazionale Tumori IRCCS Fondazione Pascale, Napoli (Italy)

²Unità Operativa di Ostetricia e Ginecologia, ASST Spedali Civili di Brescia, Brescia (Italy)

³Unità di Statistica Medica, Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli", Napoli (Italy)

Introduzione

Il carcinoma ovarico (OC) in tutto il mondo rappresenta per le donne la quinta causa di morte [1], a causa della diagnosi a stadio avanzato e allo sviluppo di recidiva chemioresistente, nonostante l'elevata risposta iniziale al trattamento standard consistente in approccio chirurgico e chemioterapia a base di platino. In numerosi studi si è osservato come TP53 rappresenti il gene più frequentemente mutato nei tumori maligni umani [2], OC compreso [3]. Oltre a svolgere le sue funzioni di soppressore tumorale agendo sulla regolazione del ciclo cellulare, sul controllo dei meccanismi di riparazione del DNA e sull'attivazione delle vie apoptotiche [4], il gene TP53 è profondamente coinvolto nella regolazione dell'angiogenesi attraverso la degradazione del fattore- α indotto dall'ipossia (HIF - α) [5] e tramite il controllo trascrizionale del VEGF-A [6].

Nel corso di questo studio abbiamo analizzato un'ampia coorte di pazienti con OC arruolati nello studio di fase 4 MITO16A-ManGO OV-2 trattati con carboplatino e paclitaxel più Bevacizumab (BEV) con i seguenti obiettivi: i) descrivere le mutazioni TP53 in termini di tipo, funzione e sito; ii) indagare il loro ruolo prognostico

Obiettivi

Indagare il potenziale prognostico delle mutazioni di TP53 nelle pazienti con carcinoma ovarico che ricevono BEV più chemioterapia in prima linea.

Metodi

Nello studio MITO16A/ManGO OV-2 sono state arruolate 398 pazienti e da tutte è stato ottenuto un consenso informato scritto. I campioni di tessuto naïve alla chemioterapia fissati in formalina e inclusi in paraffina (FFPE) sono stati raccolti presso i centri clinici collaboranti e inviati all'INT G. Pascale di Napoli, che li ha centralizzati. Il controllo della qualità del campione, la costruzione del TMA e l'estrazione dell'acido nucleico sono stati eseguiti dall'INT G. Pascale di Napoli, seguendo procedure recentemente pubblicate [7]. Le mutazioni TP53 sono state classificate in base al tipo di mutazione e funzione.

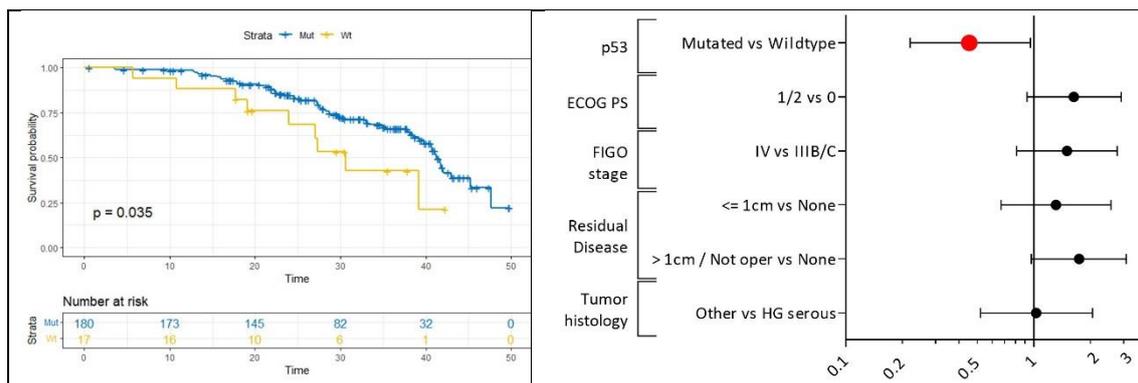
Le variabili quantitative sono state descritte con mediana e intervallo interquartile (IQR), mentre le variabili qualitative sono state riportate con frequenze assolute e relative. Le associazioni tra il biomarcatore (mutazione TP53 e classificazione tipo/funzione) e i fattori prognostici clinici invece, sono state studiate utilizzando un test del chi quadrato. L'effetto prognostico di TP53 (mutazione, tipo e funzione) è stato valutato utilizzando la sopravvivenza libera da progressione (PFS) e la sopravvivenza globale (OS) come endpoint. La PFS è stata definita come il tempo trascorso dall'inclusione nello studio alla prima occorrenza di decesso per qualsiasi causa o progressione della malattia. La OS è stata definita come il tempo che intercorre tra l'inclusione nello studio e la morte per qualsiasi causa. Per le curve di Kaplan-Meier per PFS e OS, sono state calcolate le mediane di sopravvivenza e il confronto è stato eseguito mediante un log-rank test a due code. Inoltre, il ruolo prognostico di TP53 su PFS e OS è stato studiato utilizzando modelli di rischio proporzionale di Cox. Per ciascun modello sono stati riportati gli hazard ratio (HR) e gli intervalli di confidenza sono stati fissati al 95% (IC). È stato eseguito un modello multiplo utilizzando le seguenti covariate: ECOG performance status (PS) (0 vs. 1-2), malattia residua (nessuna; ≤ 1 cm; >1 cm + non operato), stadio FIGO (III vs. IV), e istologia del tumore (sieroso di alto grado rispetto ad altro).

Risultati

In totale sono stati utilizzati 311 campioni per la costruzione di TMA, e in seguito sono stati sottoposti a colorazione immunohistochemica per p53.

Dei 202 pazienti sottoposti a test NGS, in 197 è stato determinato lo stato mutazionale di TP53. I tumori con mutazione di TP53 erano significativamente associati a istologia sierosa di alto grado ($p=0,0025$) ma non alle altre caratteristiche clinicopatologiche. Come risultato dell'analisi di sopravvivenza univariata, la presenza di una mutazione TP53 rappresentava un fattore prognostico favorevole nella nostra coorte di pazienti con OC. In particolare, è stata osservata un'associazione significativa con una migliore OS per i tumori con mutazione TP53 rispetto ai casi WT ($p=0,035$, HR=0,48, IC 95%=0,24-0,97), come rappresentato nella Figura 1A (OS mediana, 41,2 vs 30,6 mesi, rispettivamente). Tale valore prognostico positivo del TP53 mutato sull'OS è stato mantenuto anche quando è stata applicata un'analisi di sopravvivenza multipla di Cox, aggiustata per performance status, stadio FIGO, tumore residuo e istologia ($p=0,039$, HR=0,46, IC 95%=0,22-0,96, Figura 1B). Inoltre, la mutazione TP53 rappresenta l'unico marcatore prognostico indipendente significativo per il miglioramento della OS nell'analisi multipla, migliore dello stadio FIGO, per significatività statistica ed HR diversamente, non è stata osservata alcuna differenza significativa nella PFS tra i pazienti con tumori mutati TP53 rispetto al WT mediante analisi univariata.

Figura 1 – (A) Curve di Kaplan-Meier ottenute per l'Overall Survival stratificate per mutazione P53; (B) Forest-plot degli HR stimati dal modello di Cox multivariato per l'Overall Survival



Conclusioni

I nostri risultati indicano come la presenza di mutazioni di TP53 abbia un significato prognostico favorevole nelle pazienti con carcinoma ovarico che ricevono BEV più chemioterapia in prima linea. I nostri risultati giustificano indagini future per confermare l'impatto prognostico delle mutazioni di TP53 nelle pazienti con carcinoma ovarico trattato con BEV meritando valutazione in futuri studi clinici randomizzati.

Bibliografia

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2020. CA Cancer J Clin 70: 7-30, 2020
- [2] Levine AJ, Oren M. The first 30 years of p53: growing ever more complex. Nat Rev Cancer 9:749-58, 2009
- [3] Schuijjer M, Berns EMJJ. TP53 and ovarian cancer. Hum Mutat 21: 285-291, 2003
- [4] Kastan MB, Onyekwere O, Sidransky D, et al. Participation of p53 protein in the cellular response to DNA damage. Cancer Res 51:6304-11, 1991
- [5] Ravi R, Mookerjee B, Bhujwalla ZM, et al. Regulation of tumor angiogenesis by p53-induced degradation of hypoxia-inducible factor 1alpha. Genes Dev 14:34-44, 2000

- [6] Qin G, Kishore R, Dolan CM, et al. Cell cycle regulator E2F1 modulates angiogenesis via p53 dependent transcriptional control of VEGF. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103:11015-20, 2006
- [7] Califano D, Russo D, Scognamiglio G, et al. Ovarian Cancer Translational Activity of the Multicenter Italian Trial in Ovarian Cancer (MITO) Group: Lessons Learned in 10 Years of Experience. *Cells* 9:903, 2020