



Ruolo Prognostico delle Mutazioni di *TP53* nei Linfomi Non-Hodgkin B Pediatrici:

analisi internazionale su 774 casi e validazione funzionale delle varianti R248Q E R248W per la stratificazione del rischio

Gaia Martire

Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Università di Padova
Fondazione Istituto di Ricerca Pediatrica Città della Speranza, Padova



CONGRESSO
NAZIONALE
AIEOP

ROMA, 22-24 Settembre 2025

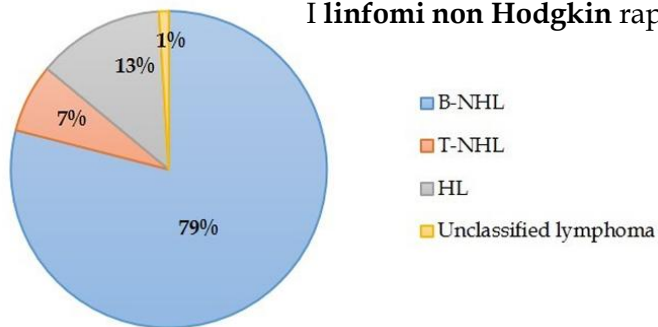
CENTRO CONGRESSI
UNIVERSITÀ CATTOLICA
DEL SACRO CUORE

Disclosures of Name Surname

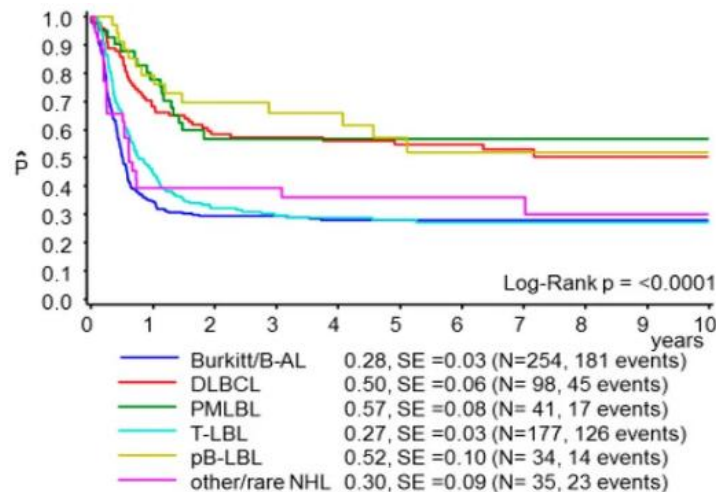
Company name	Research support	Employee	Consultant	Stockholder	Speakers bureau	Advisory board	Other

BACKGROUND: i Linfomi non-Hodgkin a cellule B

I **linfomi non Hodgkin** rappresentano circa l'80% dei casi in età pediatrica. La maggior parte dei quali deriva dalla trasformazione maligna delle cellule immunitarie, prevalentemente linfociti B.



Nonostante gli attuali trattamenti chemioterapici siano estremamente efficaci, la probabilità di sopravvivenza per i pazienti con **recidiva** rimane ancora molto scarsa, **inferiore al 30%**.



Le mutazioni di *TP53* sono un fattore prognostico indipendente

Patients' characteristics	Patients, N	Events, N	3-year PFS % (SE%)	Univariate P	Multivariate P	Hazard Ratio (95% CI)
Gender						
Male	180	24	86 (3)	0.088	NS	-
Female	34	8	76 (7)			
Median age in years						
<7.7	111	14	87 (3)	0.293	NS	-
>7.7	103	18	85 (3)			
BM involvement*						
No	188	27	80 (8)	0.518	-	-
Yes	26	5	77 (10)			
CNS involvement						
No	200	30	84 (3)	0.968	-	-
Yes	14	2	85 (10)			
Risk group#						
1-2-3 and B	45	1	98 (2)	0.01	NS	-
4 and C	166	30	81 (3)			
Stage°						
1-2	38	1	97 (3)	0.0259	NS	-
3-4	176	31	82 (3)			
MDD						
Neg	122	14	88 (3)	0.109	NS	-
Pos	92	18	80 (4)			
Rituximab						
No	147	26	82 (3)	0.092	0.0318	0.4 (0.1-0.9)
Yes	66	6	90 (4)			
<i>TP53</i>						
WT	127	12	90 (3)	0.0055	0.0247	2.3 (1.1-4.9)
Mut	87	20	77 (5)			

BM: bone marrow; CI: Confidence Interval; CNS: central nervous system; MDD: minimal disseminated disease; PFS: progression-free survival (defined as the time elapsed between date of diagnosis to the date of the first event [relapse, refractory disease, disease progression] or to the date of the last follow up); SE: standard error; WT: wild-type; Mut: mutated; NS: not significant. *BM involvement was defined on the basis of smear morphological examination. °St Jude staging system.¹⁵ #Risk group 1-4 was defined according to the treatment protocols of the patients, i.e., AIEOP LNH97⁸ and risk group B-C according to Inter B-NHL Ritux 2010.⁴

Martire G, *et al.* Haematologica. 2024

WORKFLOW e OBIETTIVI



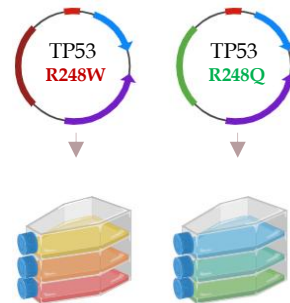
Casi di linfoma non-Hodgkin
a cellule B (B-NHL) analizzati

- 211 → Italia
- 433 → Germania
- 83 → UK
- 47 → Spagna

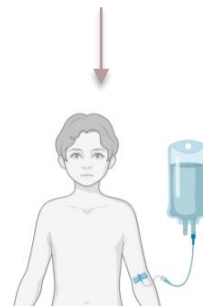
TOT: 774

Studio dell'impatto prognostico delle
mutazioni di TP53 alla diagnosi

- targeted NGS
- whole-exome sequencing
- Sanger sequencing



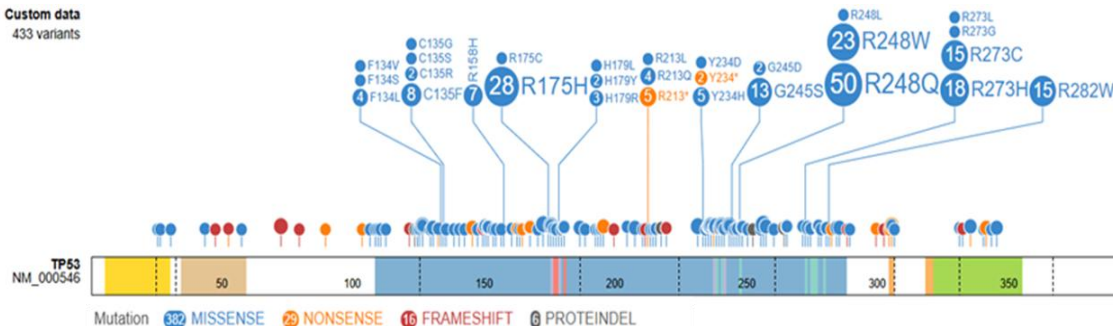
Analisi funzionali delle
varianti hotspot di TP53



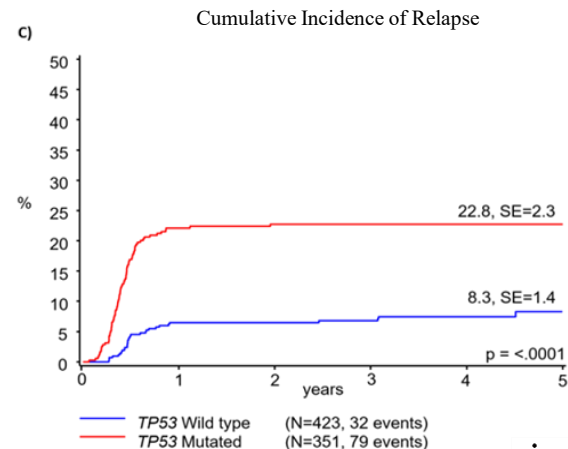
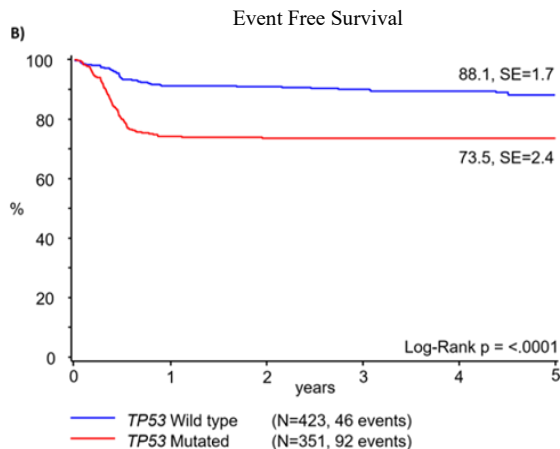
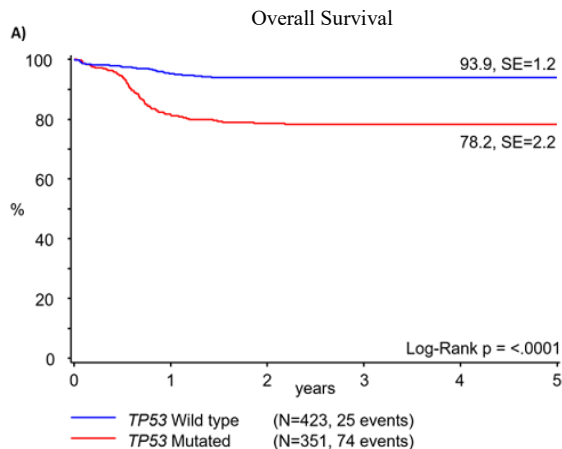
Stratificazione del rischio più
precisa e **terapie** più mirate

Ruolo prognostico di *TP53* in una coorte internazionale di 774 casi

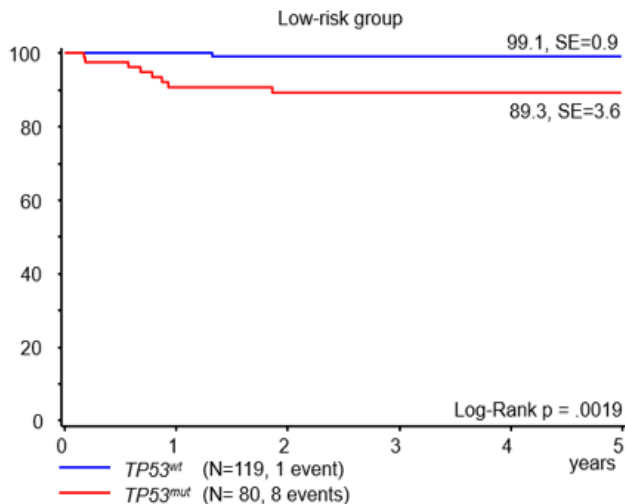
Custom data
433 variants



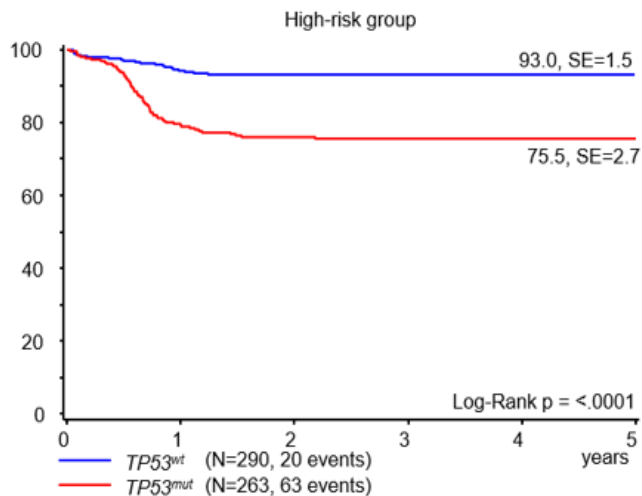
TP53 mutato nel 45% dei casi



Ruolo di *TP53* in pazienti 'low risk' e 'high risk'

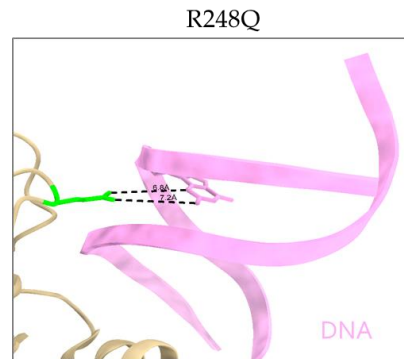
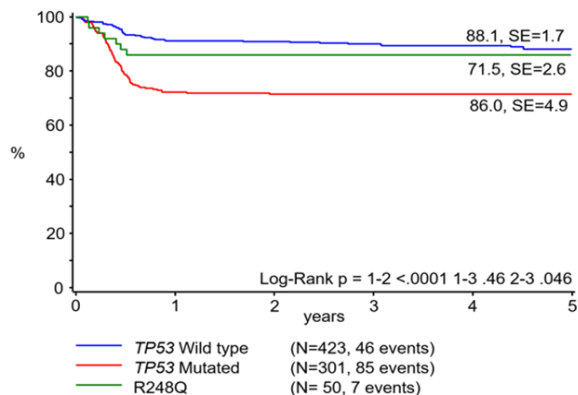
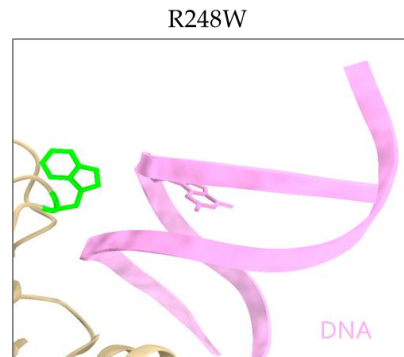
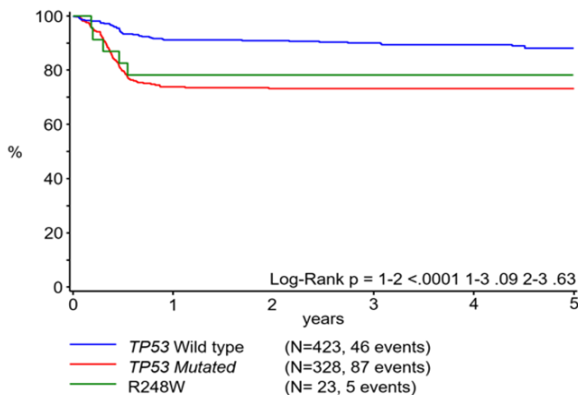


low-risk (FAB/LMB gruppi A o B low,
e NHL-BFM gruppi R1 e R2)

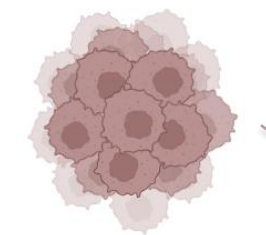


high-risk (FAB/LMB gruppi B high o C,
e NHL-BFM gruppi R3 e R4)

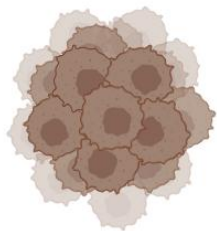
Diversa rilevanza prognostica delle varianti nel residuo R248



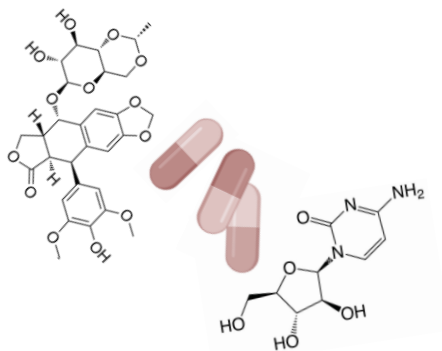
Differenze nella risposta allo stress cellulare tra R248Q e altre varianti



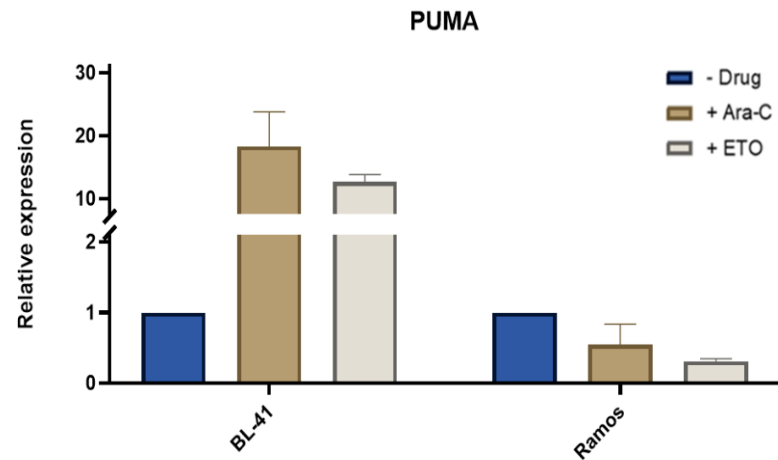
BL-41
p53 R248Q endogeno



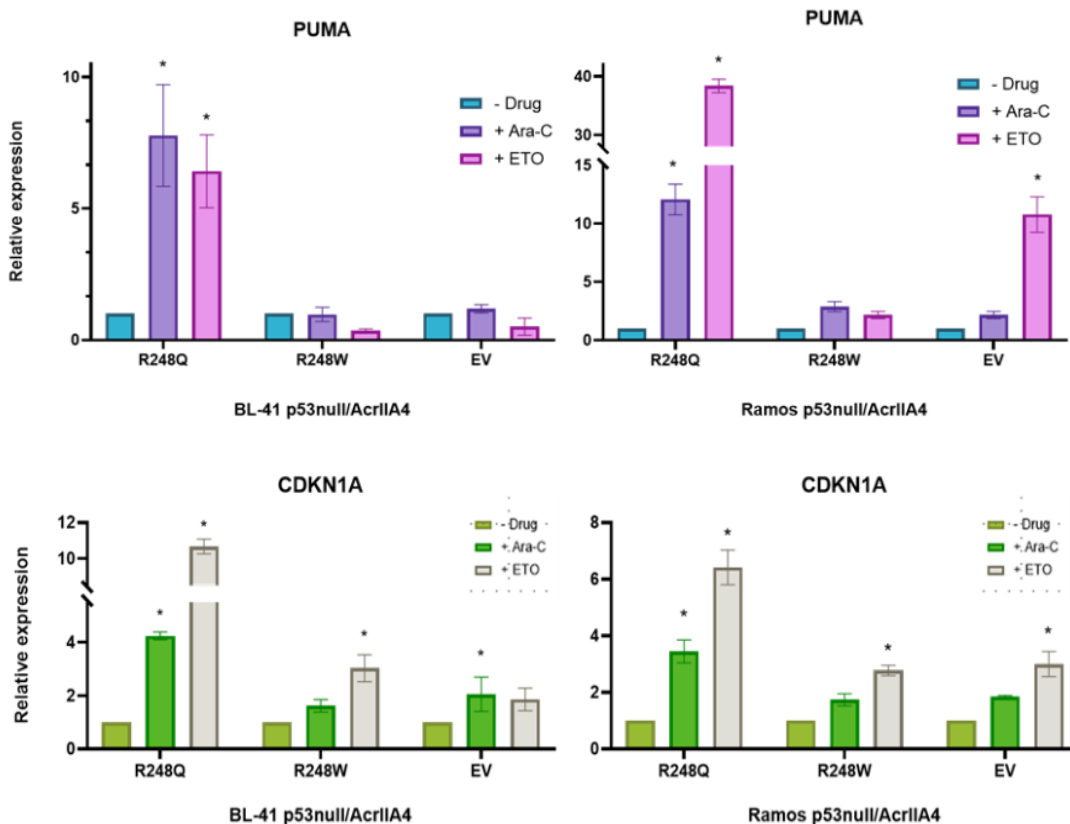
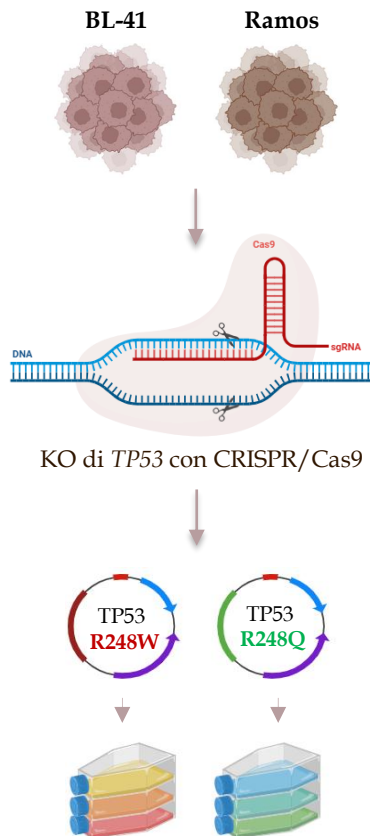
Ramos
p53 I254D



citarabina e etoposide per indurre
danno al DNA e stress cellulare



Differenze nella risposta allo stress cellulare tra R248Q e R248W



CONCLUSIONI

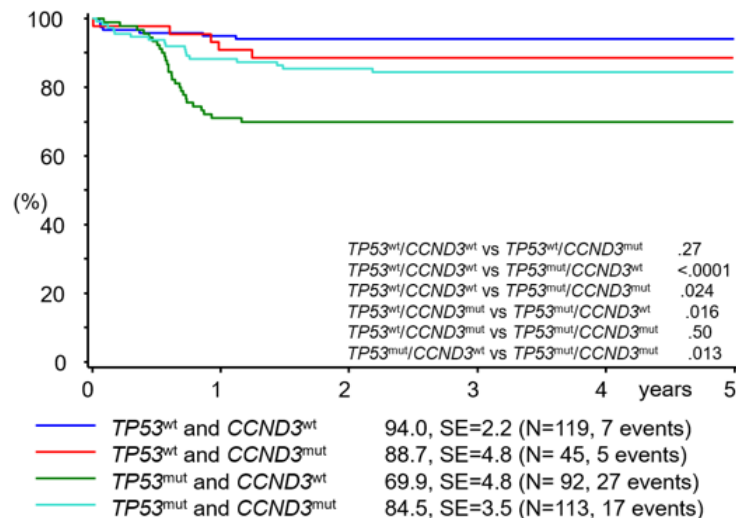
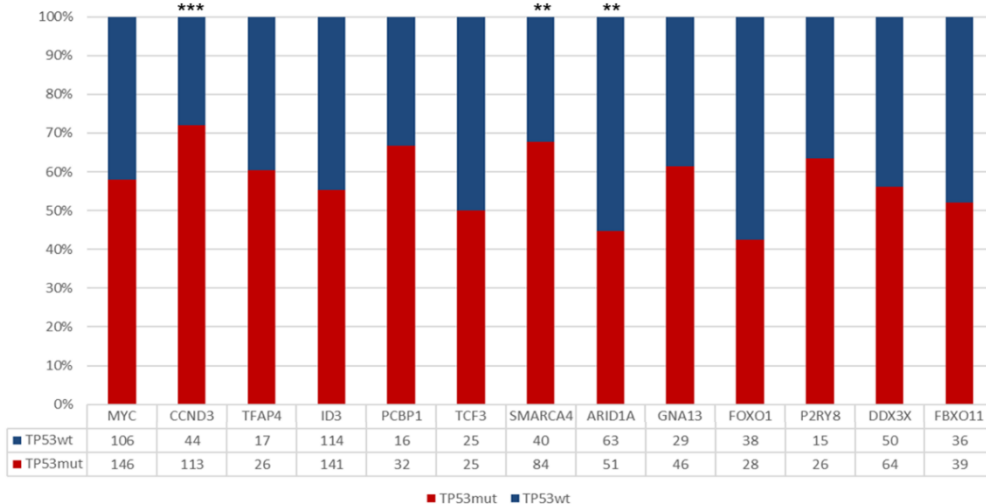
Lo stato
mutazionale di
TP53 è un fattore
prognostico
indipendente nei
B-NHL pediatrici

Le varianti nel
residuo R248
hanno una diversa
rilevanza
prognostica

Le mutazioni di *TP53*
saranno incluse come
criterio di
stratificazione nel
nuovo protocollo
B-NHL 2025

Prospettive future e analisi work in progress: pattern di co-mutazione di *TP53*

Mutational Profiles according to *TP53* Status in BL/B-AL



Ringraziamenti

Laboratorio di Diagnostica Molecolare dei Linfomi non Hodgkin

Lara Mussolin

Alessia Danieli
Carlotta Damanti
Domenico Rizzato
Gaia Martire
Matteo Marzi
Paolo Lequoque
Rebekka Salzmann
Elisa Tosato



Clinica di Oncoematologia Pediatria e Trapianto di Cellule Staminali

Direttore Alessandra Biffi
Elisa Carraro

Marta Pillon

Department of Pediatric Hematology and Oncology NHL-BFM study center

Birgit Burkhardt
Marcel te Vrugt



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA



REGIONE DEL VENETO
Azienda
Ospedale
Università
Padova

