



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



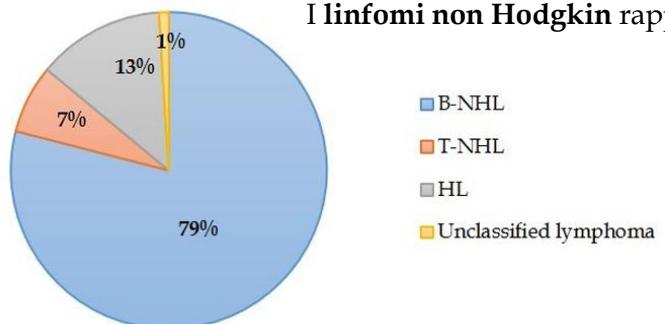
CONGRESSO
NAZIONALE
AIEOP

ROMA, 22-24 Settembre 2025
CENTRO CONGRESSI
UNIVERSITÀ CATTOLICA
DEL SACRO CUORE

Disclosures of Name Surname

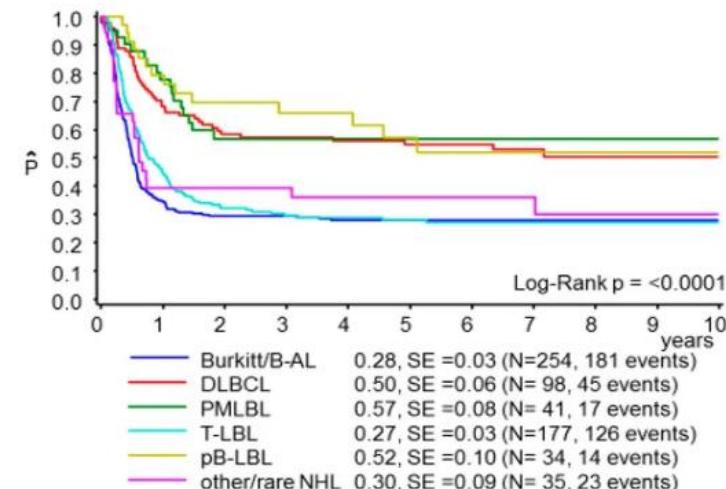
Company name	Research support	Employee	Consultant	Stockholder	Speakers bureau	Advisory board	Other

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%**.



Burkhardt B, et al. Cancers. 2021

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)			
Female	34	8	76 (7)	0.088	NS	-
Median age in years						
<7.7	111	14	87 (3)			
>7.7	103	18	85 (3)	0.293	NS	-
BM involvement*						
No	188	27	80 (8)			
Yes	26	5	77 (10)	0.518	-	-
CNS involvement						
No	200	30	84 (3)			
Yes	14	2	85 (10)	0.968	-	-
Risk group#						
1-2-3 and B	45	1	98 (2)			
4 and C	166	30	81 (3)	0.01	NS	-
Stage ^o						
1-2	38	1	97 (3)			
3-4	176	31	82 (3)	0.0259	NS	-
MDD						
Neg	122	14	88 (3)			
Pos	92	18	80 (4)	0.109	NS	-
Rituximab						
No	147	26	82 (3)			
Yes	66	6	90 (4)	0.092	0.0318	0.4 (0.1-0.9)
<i>TP53</i>						
WT	127	12	90 (3)			
Mut	87	20	77 (5)	0.0055	0.0247	2.3 (1.1-4.9)

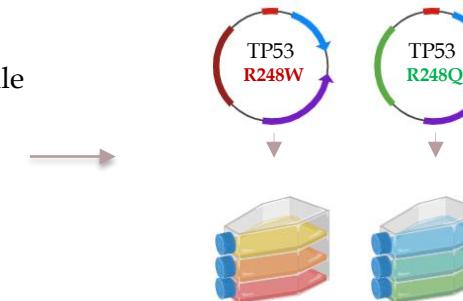
BM: bone marrow; CI: Confidence Interval; CNS: central nervous system; MDD: minimal disseminated disease; PFS: progression-free survival (defined as the time elapsed between date of diagnosis to the date of the first event [relapse, refractory disease, disease progression] or to the date of the last follow up]; SE: standard error; WT: wild-type; Mut: mutated; NS: not significant. *BM involvement was defined on the basis of smear morphological examination. ^oSt Jude staging system.¹⁵#Risk group 1-4 was defined according to the treatment protocols of the patients, i.e., AIEOP LNH97⁵ and risk group B-C according to Inter-B-NHL Ritux 2010.⁴

WORKFLOW e OBIETTIVI



Studio dell'impatto prognostico delle
mutazioni di *TP53* alla diagnosi

- targeted NGS
- whole-exome sequencing
- Sanger sequencing



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

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

TOT: 774

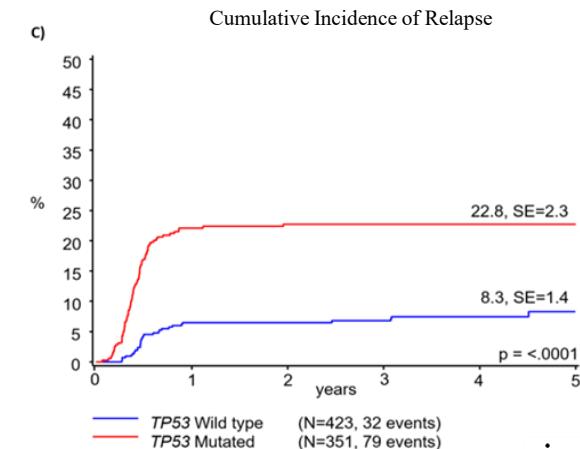
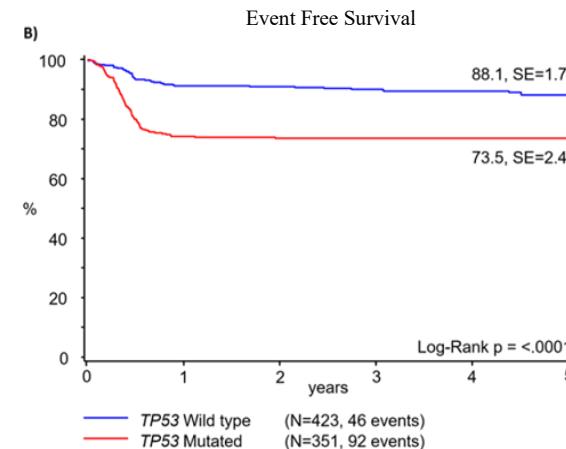
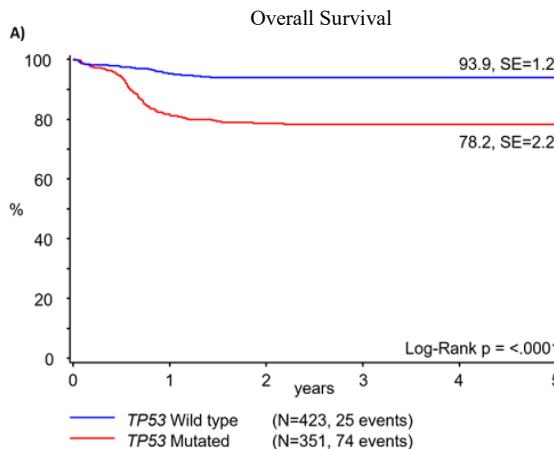
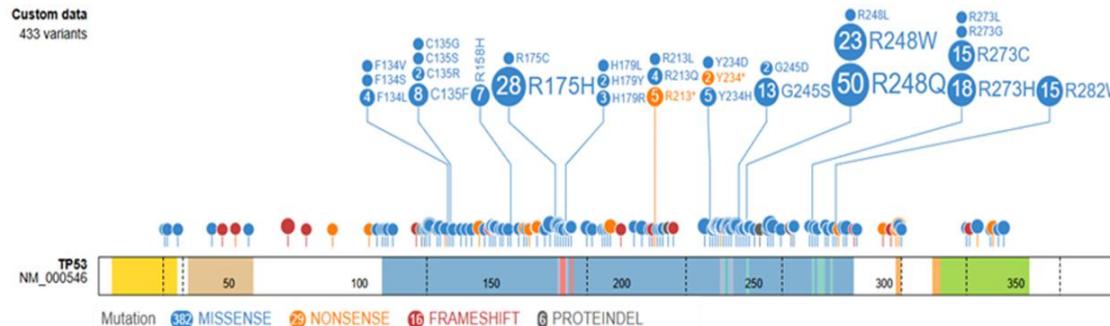
Analisi funzionali delle
varianti hotspot di *TP53*



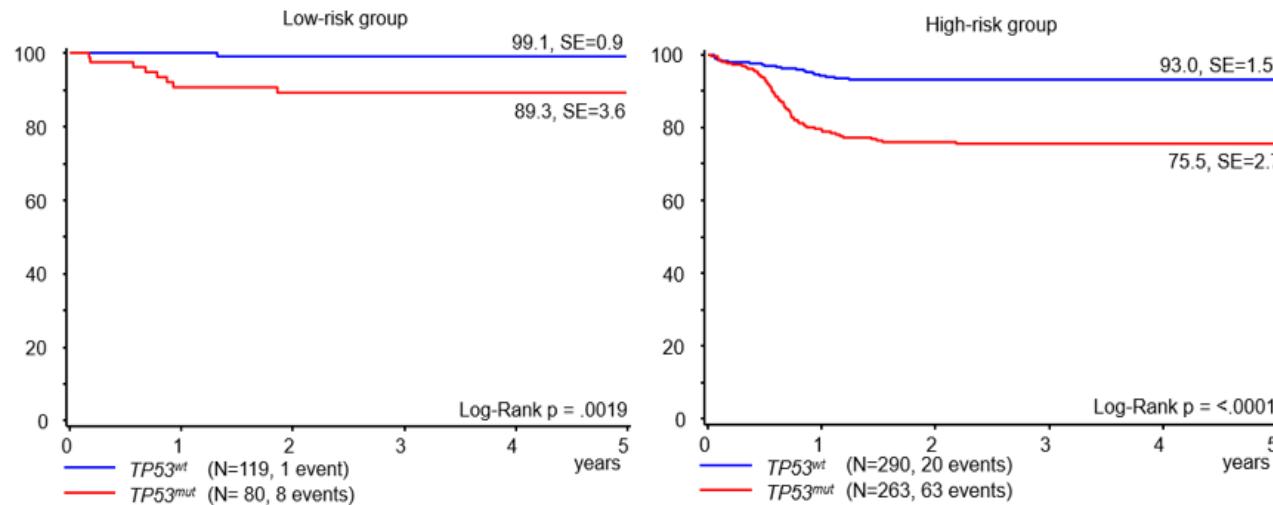
Stratificazione del rischio più
precisa e terapie più mirate

Custom data
433 variants

TP53 mutato nel 45% dei casi



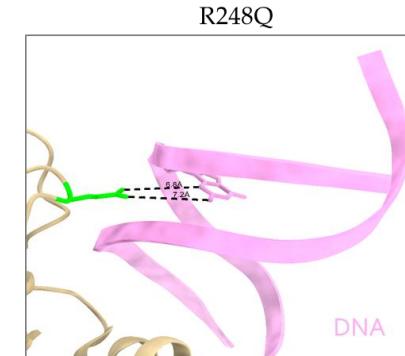
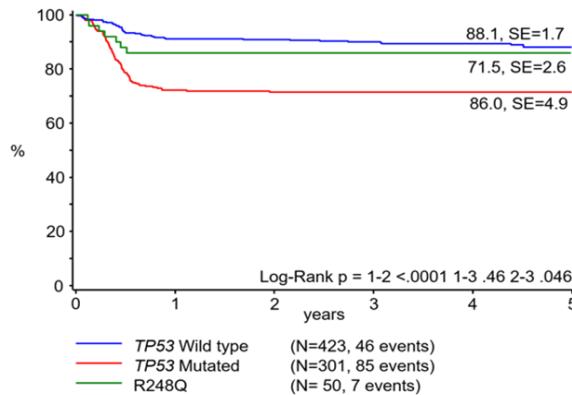
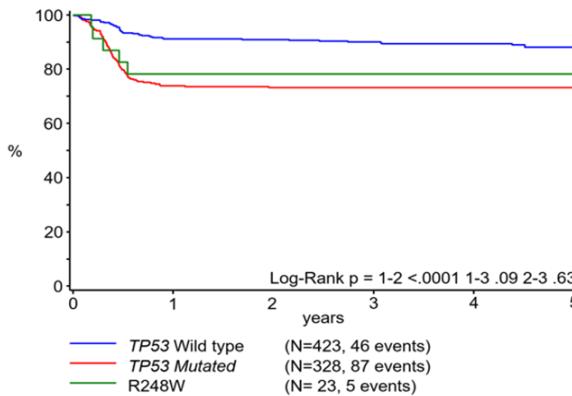
Ruolo di TP53 in pazienti 'low risk' e 'high risk'



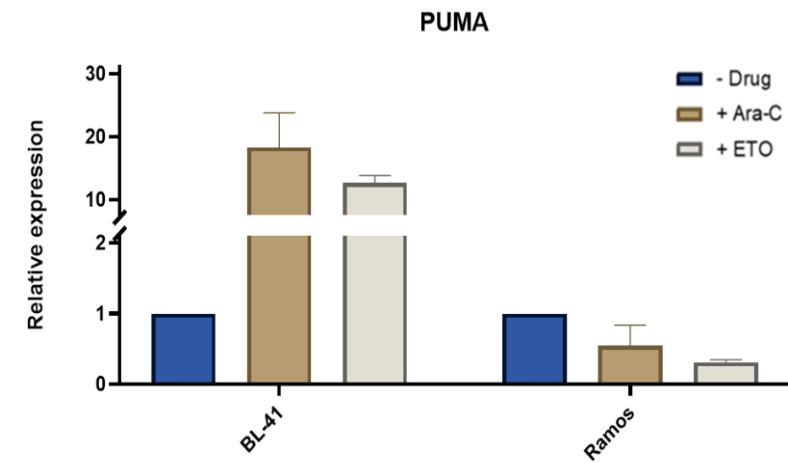
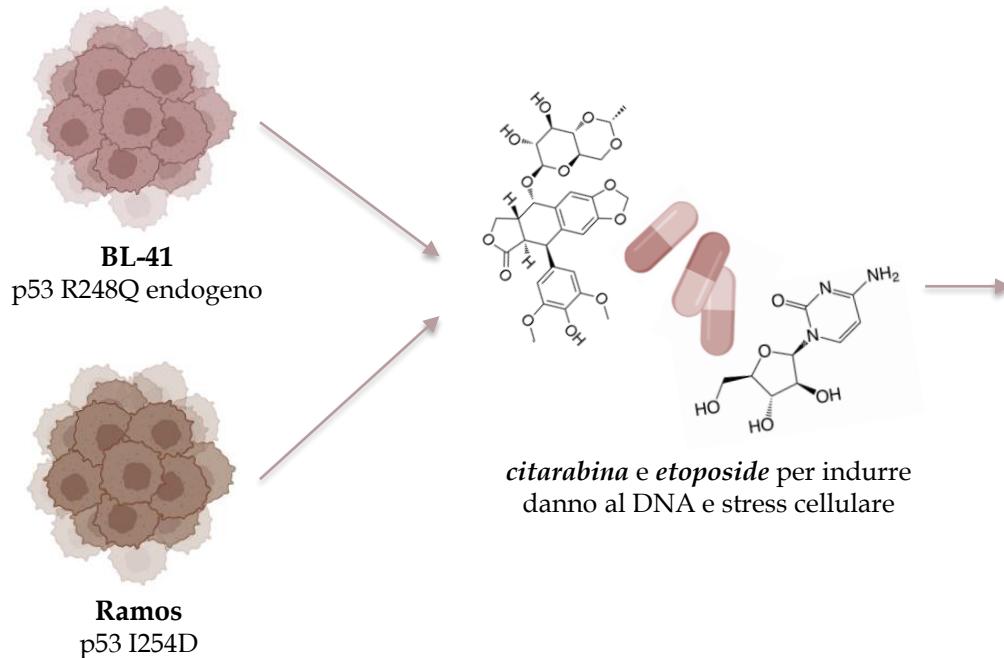
low-risk (FAB/LMB gruppi A o B low,
e NHL-BFM gruppi R1 e R2)

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

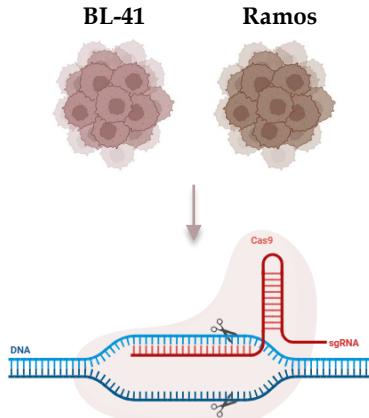
Diversa rilevanza prognostica delle varianti nel residuo R248



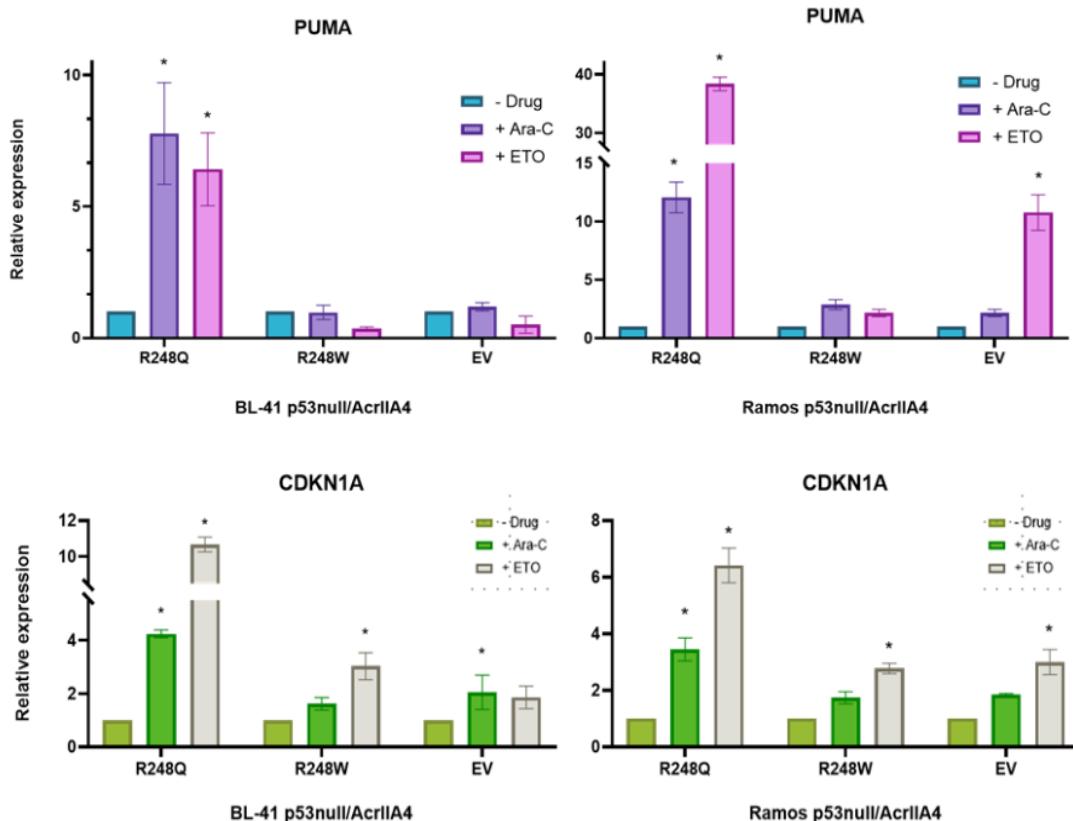
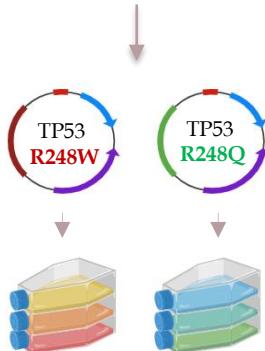
Differenze nella risposta allo stress cellulare tra R248Q e altre varianti



Differenze nella risposta allo stress cellulare tra R248Q e R248W



KO di TP53 con CRISPR/Cas9



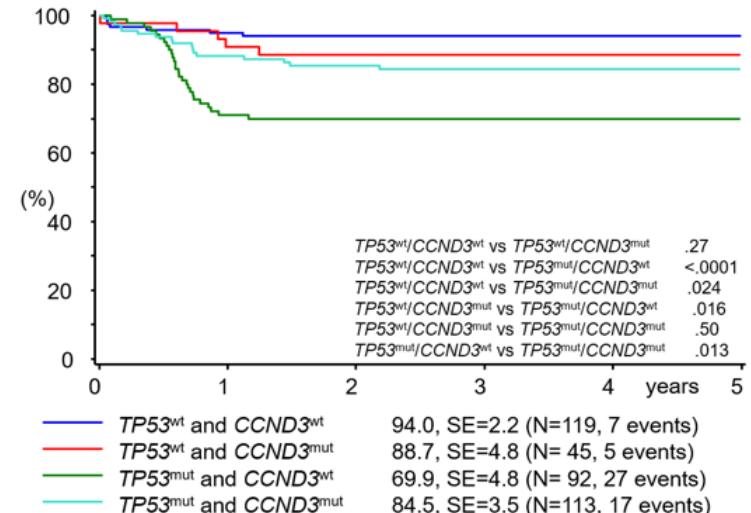
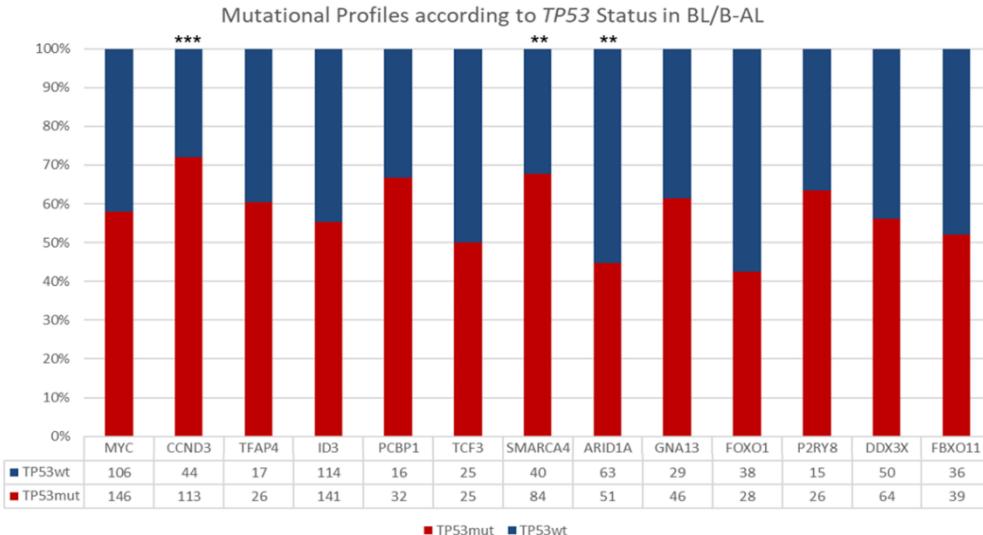
CONCLUSIONI

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*



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
Pediatrica e Trapianto di
Cellule Staminali

Direttore Alessandra Biffi
Elisa Carraro
Marta Pillon

Fondazione
ISTITUTO DI RICERCA
PEDIATRICA
Città della Speranza

UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA

REGIONE DEL VENETO
Azienda
Ospedale
Università
Padova

AIEOP
ASSOCIAZIONE ITALIANA EMATOLOGIA
ONCOLOGIA PEDIATRICA

UKM
Universitätsklinikum
Münster

eicnhL
European Inter-Group for Childhood
Non-Hodgkin Lymphoma