Associazione Italiana di Oncologia Cervico-Cefalica
Italian Head and Neck Oncologic Society

ALTERAZIONI DI p16 NEL CARCINOMA DELLA REGIONE TESTA-COLLO

Ferri A; Poli T; Lanfranco D; Pizzi S; Silini EM; Sesenna E

Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma
UO Chirurgia Maxillo-Facciale
Direttore: Prof. E. Sesenna

5° Congresso Nazionale AIOCC Roma 2-3 Marzo 2015

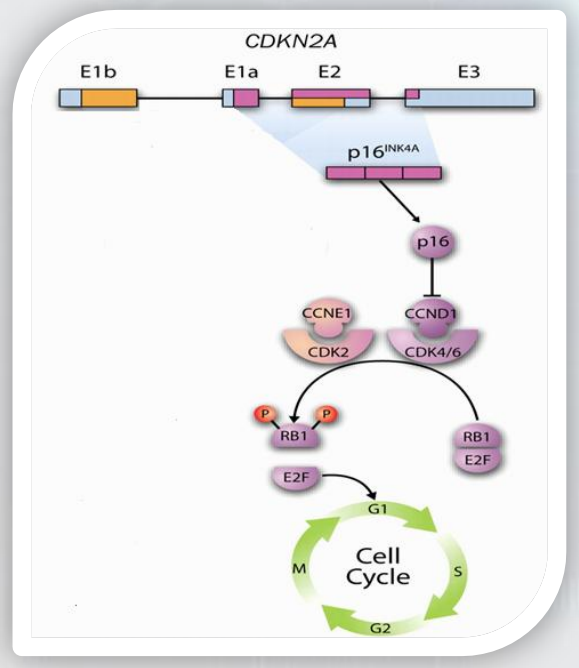
IL RUOLO DI p16INK4a

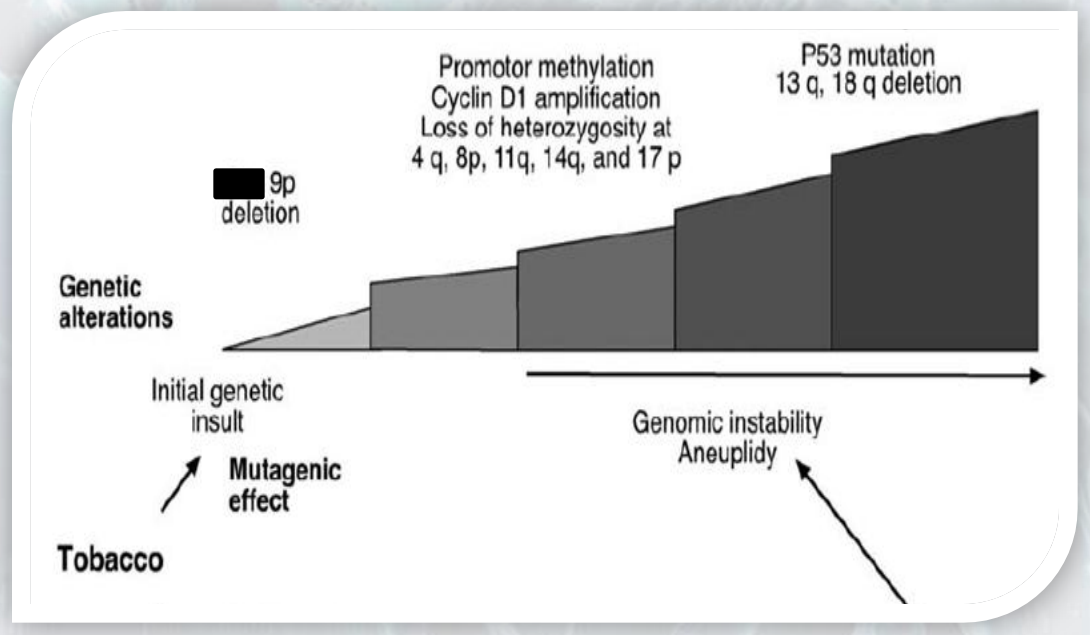
Gene oncosopressore che codifica per una proteina (p16)

p16 normalmente controlla negativamente p53 e Rb (altri oncosopressori)

Nel 50% dei tumori la proteina è inattivata (gene mutato)

Alti livelli di p16 si osservano in caso di danno DNA (HPV virus)





ALTERAZIONI DEL GENE p16 NEL OSCC

Evento precoce nella carcinogenesi (80% OSCC – Choi, 2011)

1. Nessuna mutazione
2. Perdita di eterozigosi (LOH)
3. Metilazione
4. LOH + Metilazione

Obiettivi:

Chiarire il significato delle mutazioni di p16 nei pazienti con OSCC

Identificare possibili correlazioni cliniche

Identificare eventuale significato prognostico

Chiarire correlazione con HPV

DISEGNO DELLO STUDIO

Studio retrospettivo monocentrico su pazienti sottoposti a trattamento chirurgico curativo di HNSCC primitivo :

196 pazienti, 127 maschi, 69 femmine, età media 66 aa.

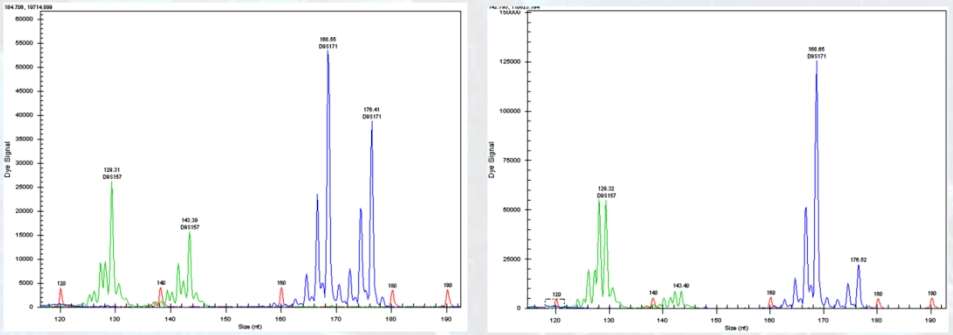
- 77 lingua mobile
- 23 cresta alveolare
- 61 altre sedi cavo orale (guancia, pelvi, trigono retromolare)
- 35 orofaringe (baselingua, tonsilla)

Analisi condotta su variabili anatomopatologiche, cliniche, follow-up, p16, p53, EGFR e HPV.

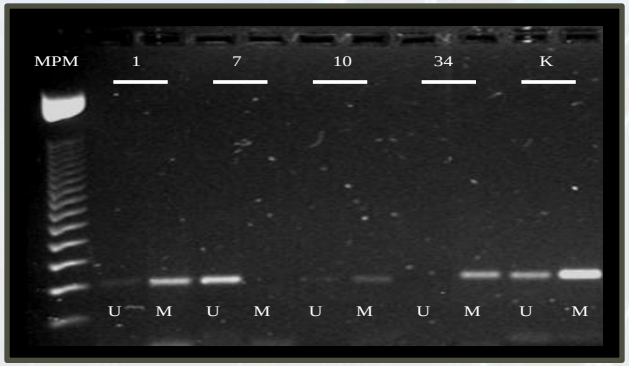
METODOLOGIA

DNA estratto dopo microdissezione manuale da preparato fresco tumorale con tessuto sano vicinioro.

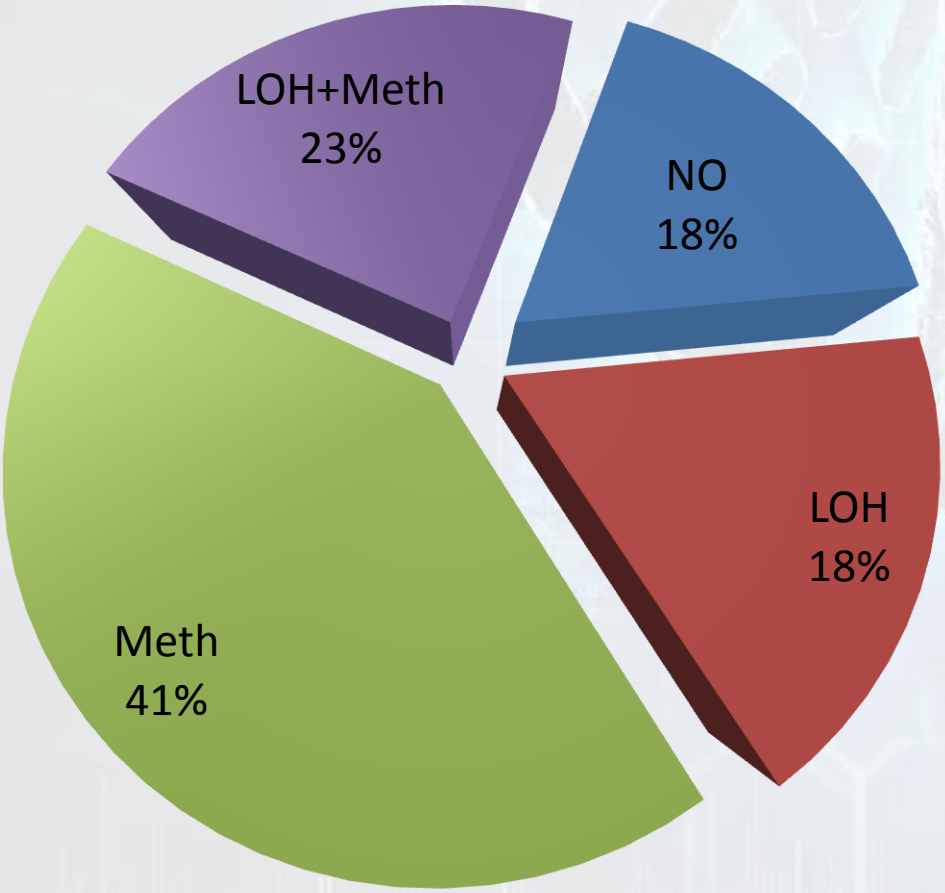
Delezione allelica del locus p16 determinata attraverso analisi LOH utilizzando markers polimorfici su 9p21 (D9S157, D9S171)



La metilazione del promotore p16 è stata definita mediante methylation specific PCR (MSPPCR)

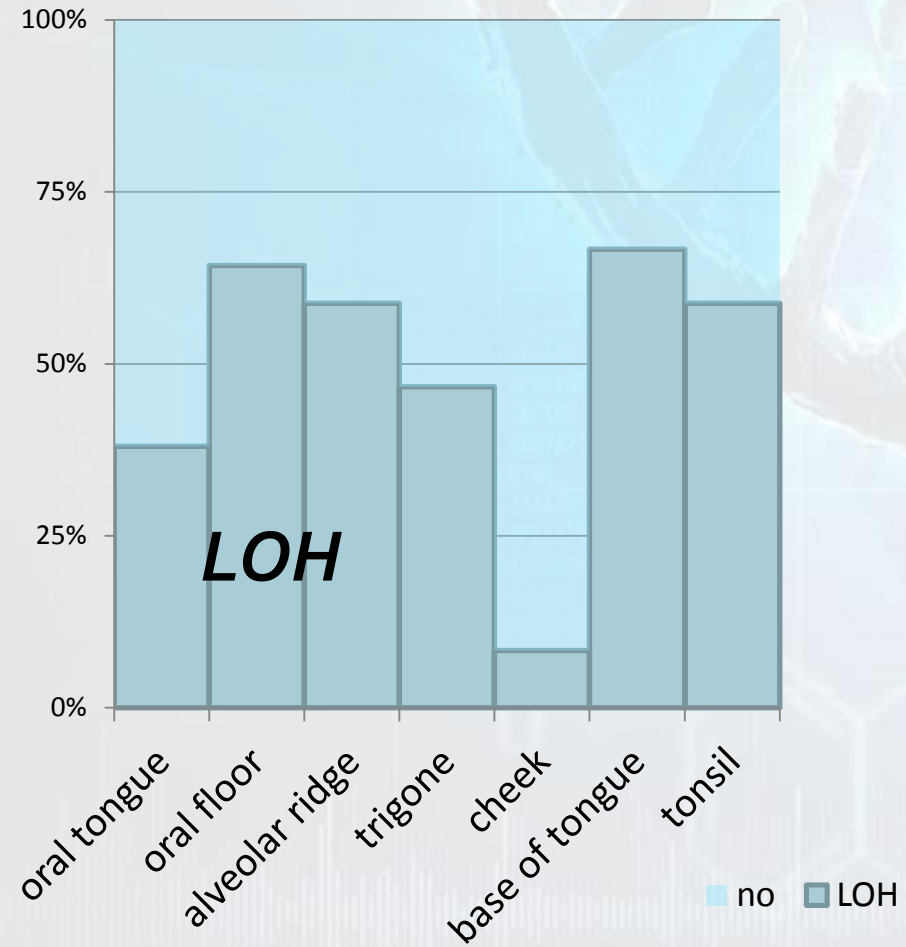


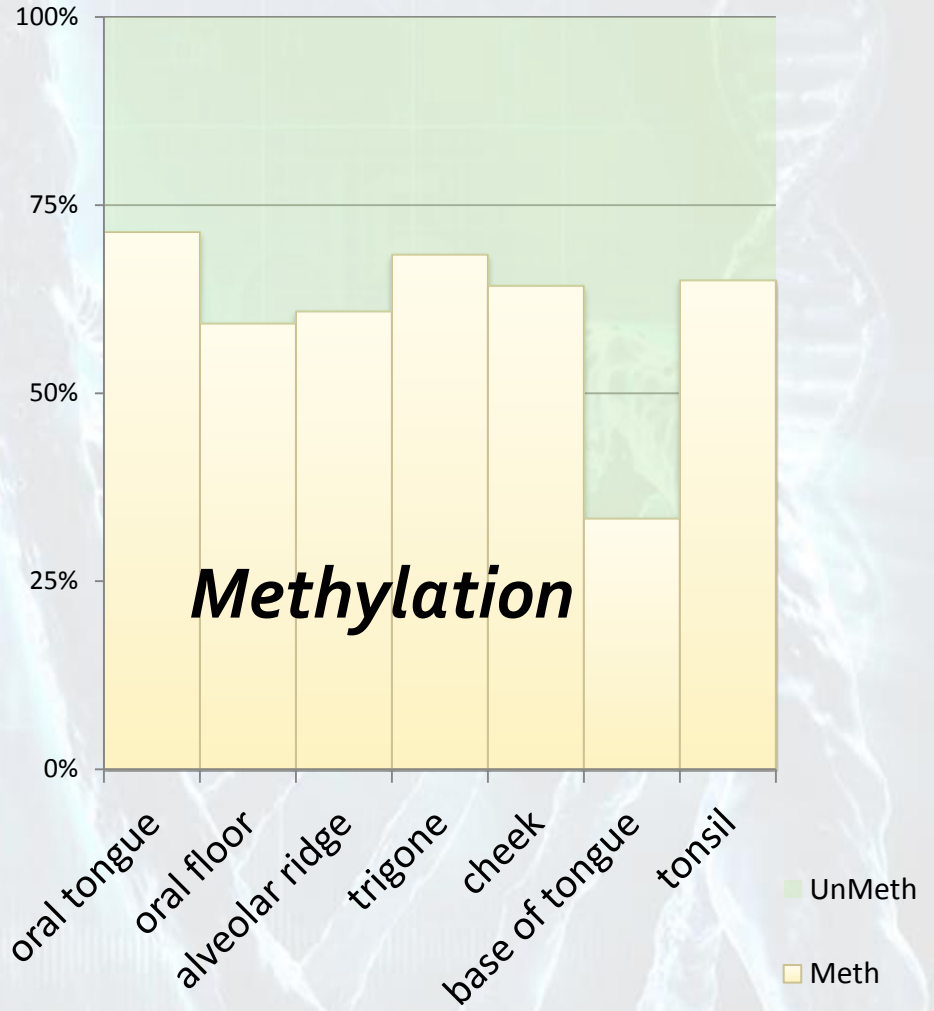
ALTERAZIONI INDIVIDUATE



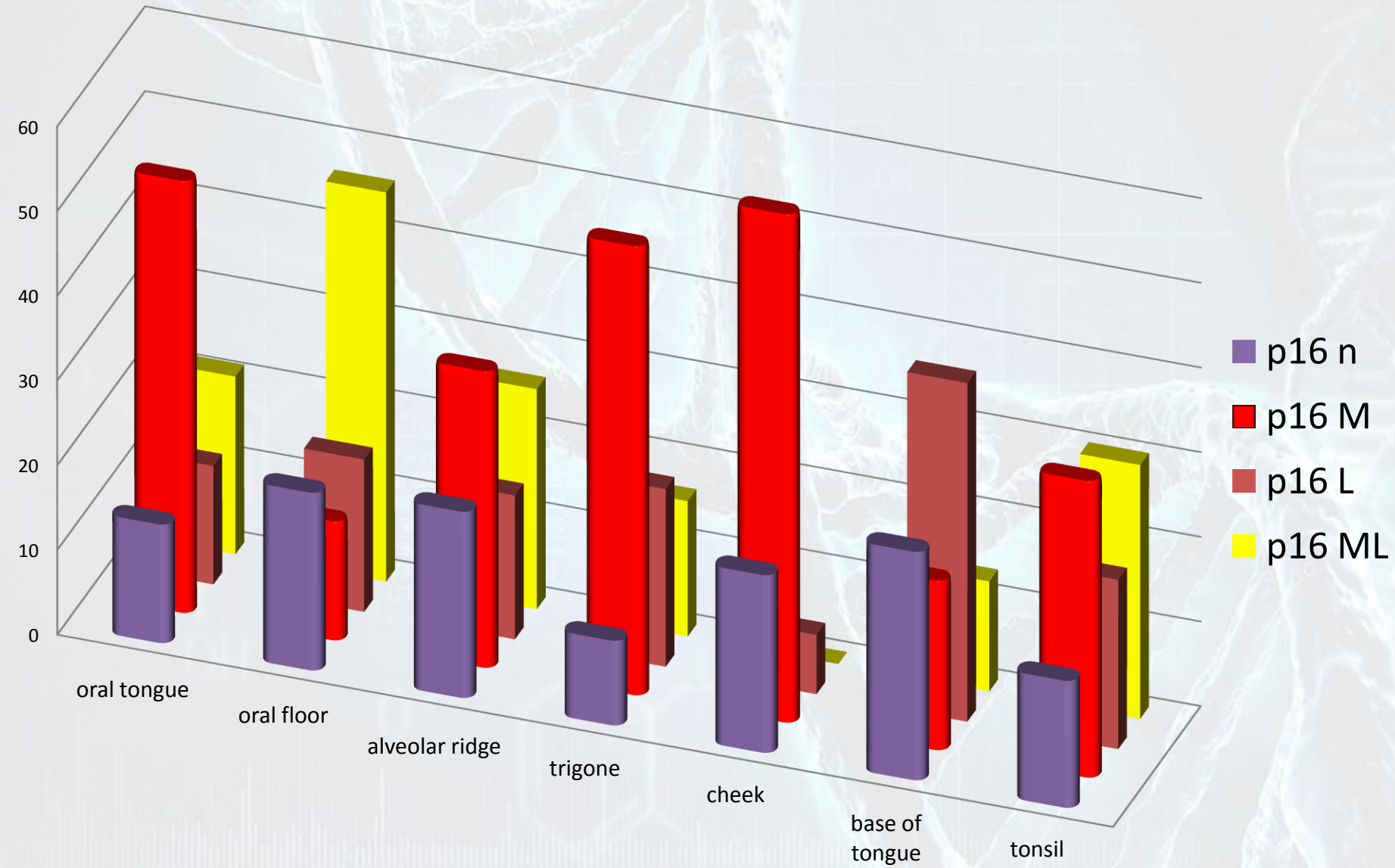
- p16 LOH nel 47% (18% isolata)
- p16 metilazione nel 64% (41% isolata)
- LOH + metilazione 23%
- No mutazione nel 18%

DISTRIBUZIONE PER SEDE (globale)





MUTAZIONE PER SEDE (specifica)



CORRELAZIONI ISTO-PATOLOGICHE

✓Presenza di **LOH** correla con:

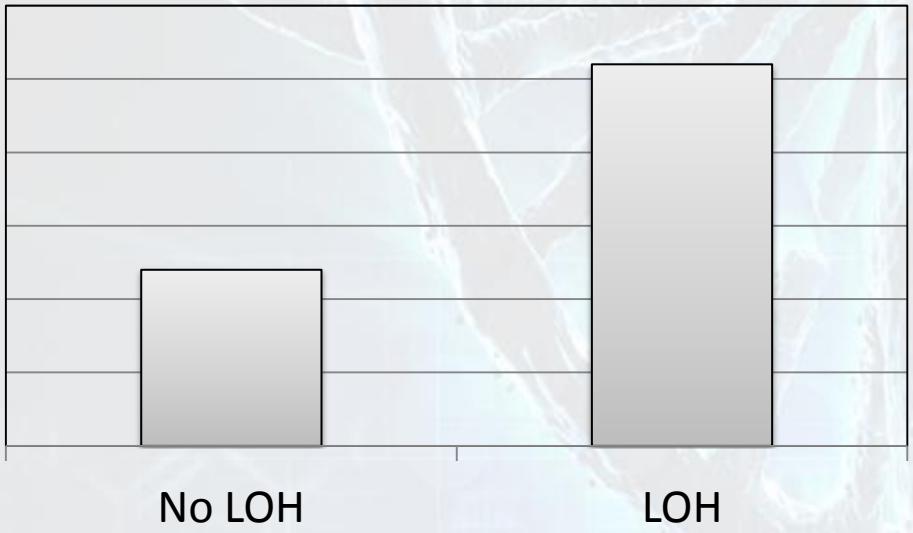
- Tumori estesi (>20 mm)
- Elevato n° mitosi(>100)
- Infiammazione moderata
- Scarsa cheratinizzazione
- Invasione perineurale

LOH caratteristiche più aggressive

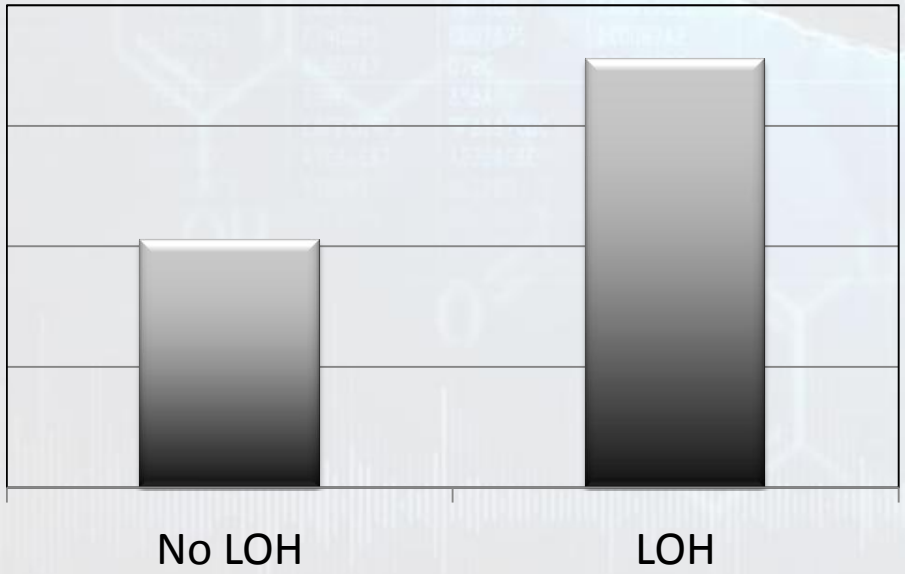
Metilazione correla con: Tumori piccoli(<20 mm)

Tumori con **meth+LOH** mostrano andamento simile ad LOH isolato

CORRELAZIONI CLINICHE LOH

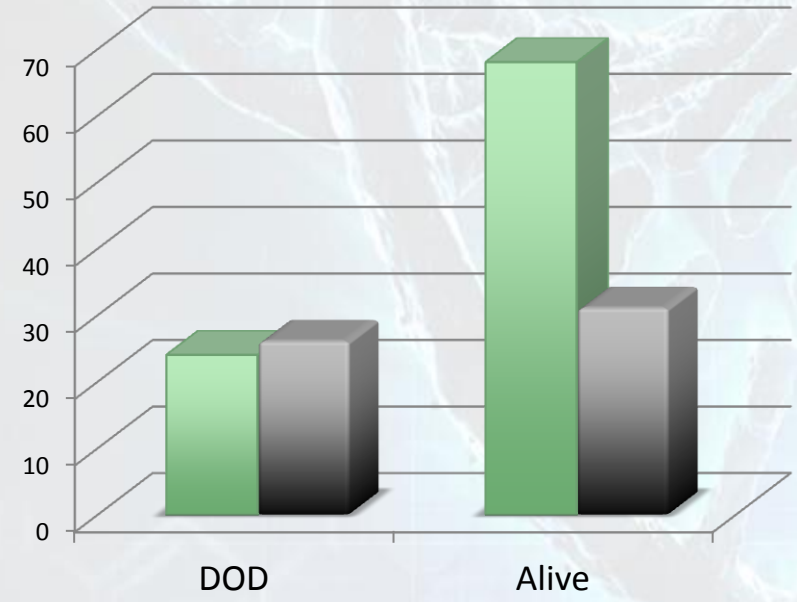


Metastasi a distanza p=0.02

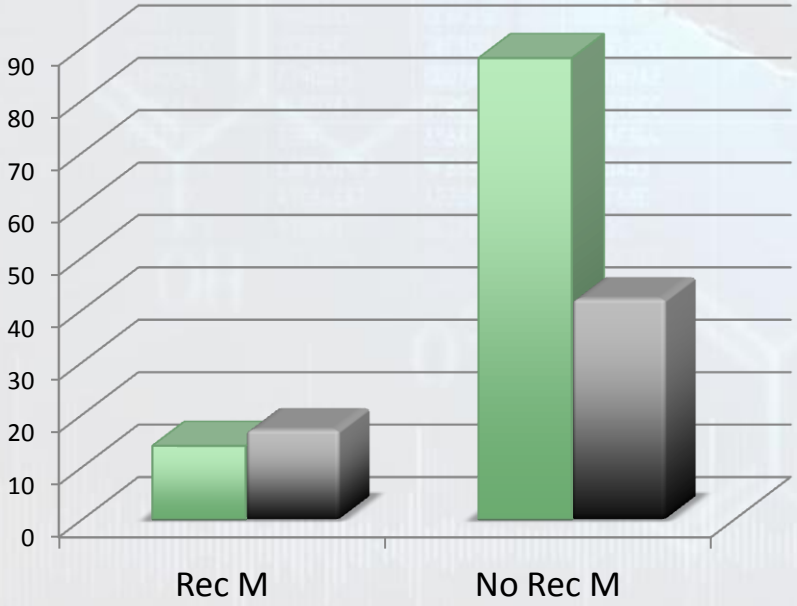


Invasione perineurale p=0.02

CORRELAZIONI CLINICHE (METILAZIONE)

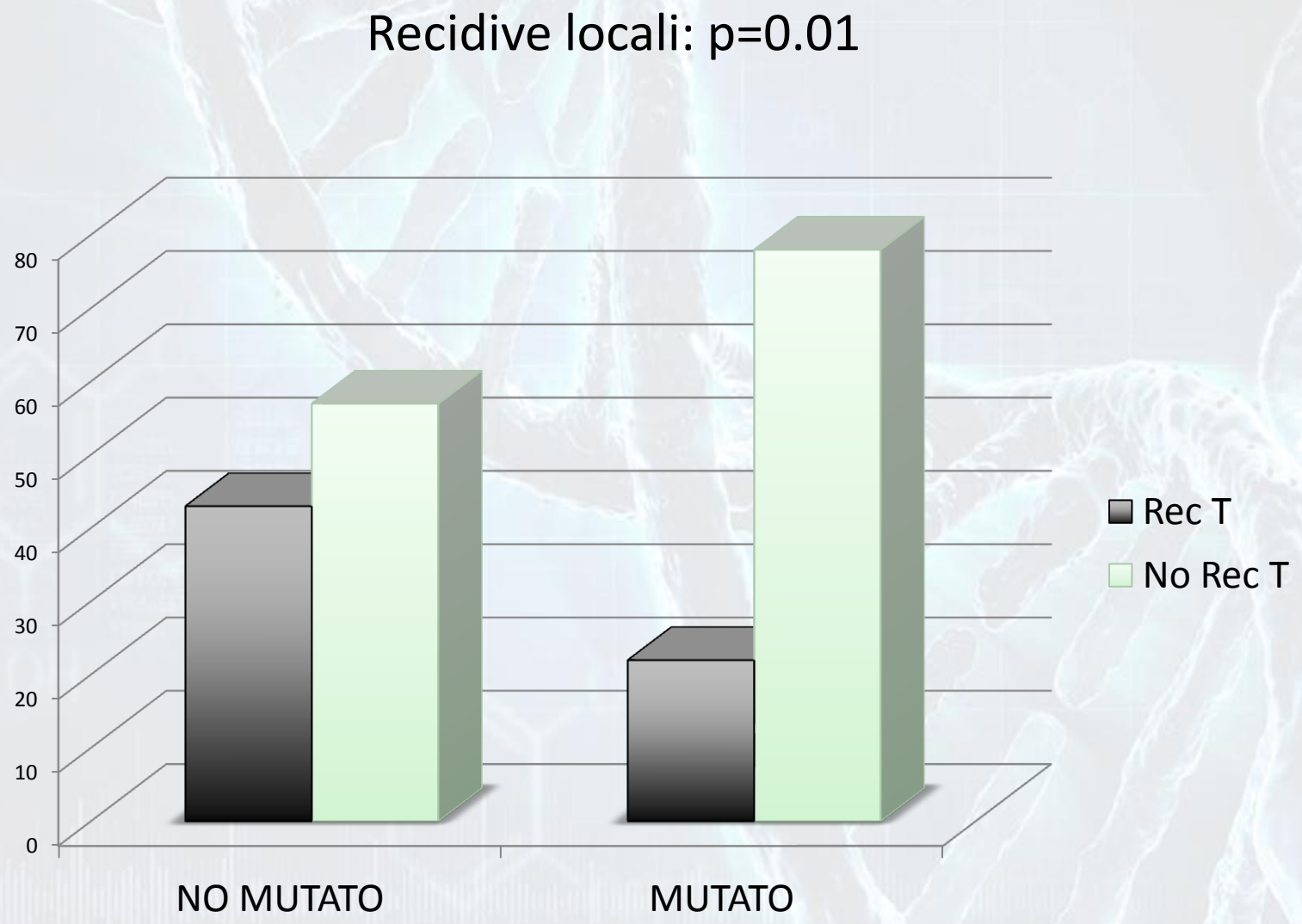


Sopravvivenza: p=0.01



Metastasi a distanza: p=0.02

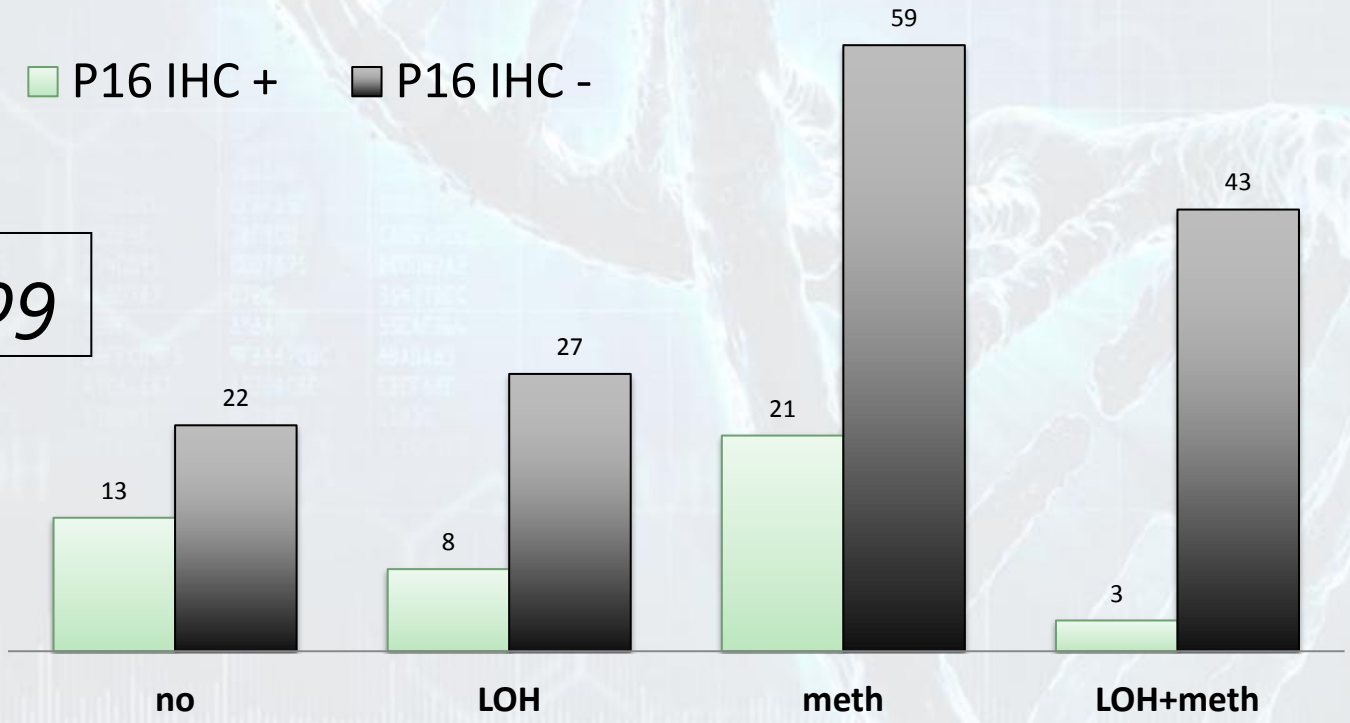
CORRELAZIONI CLINICHE GENE NON MUTATO



VALUTAZIONE IHC e HPV

- Mancanza di rilevamento di p16 all'IHC nel 78% dei casi
- Infezione di HPV rilevata nel 67% dei casi
- No correlazione espressione p16 e HPV

p 0.009

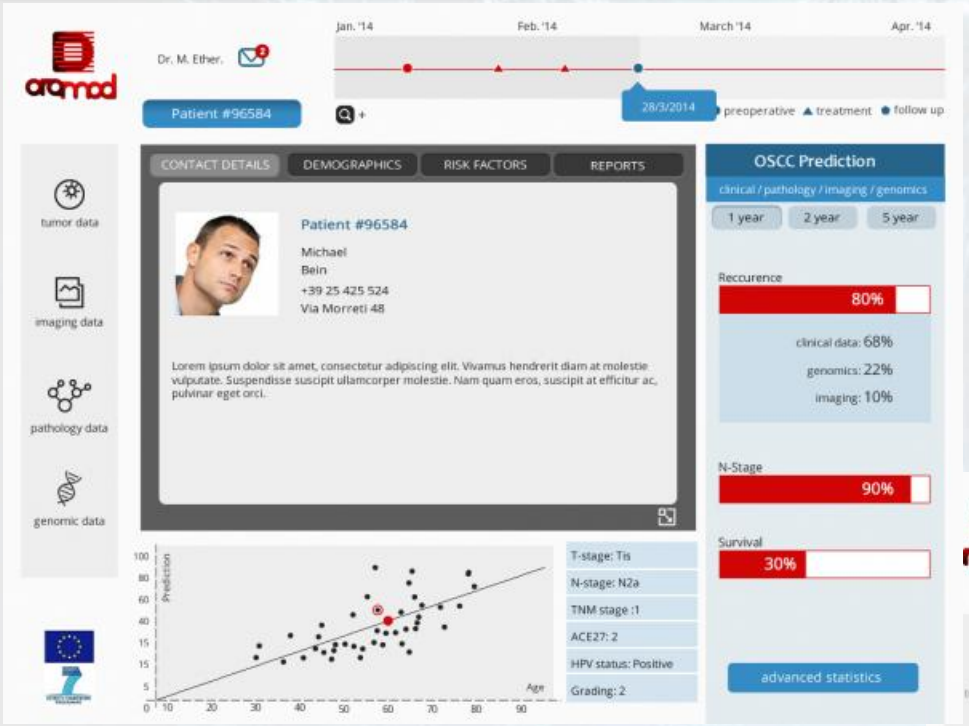


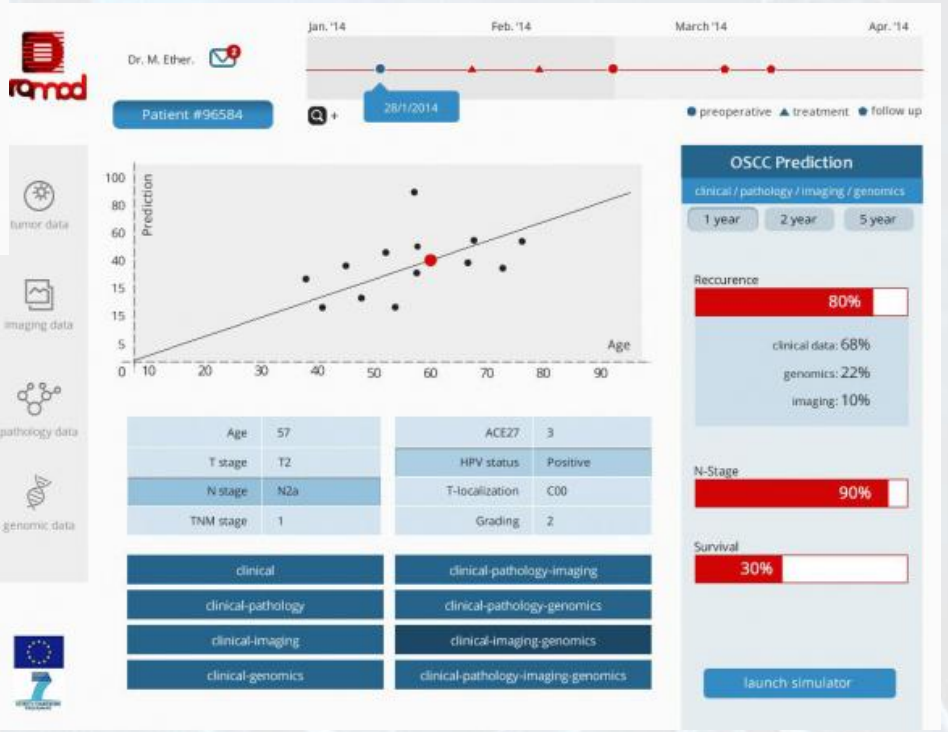
CONCLUSIONI

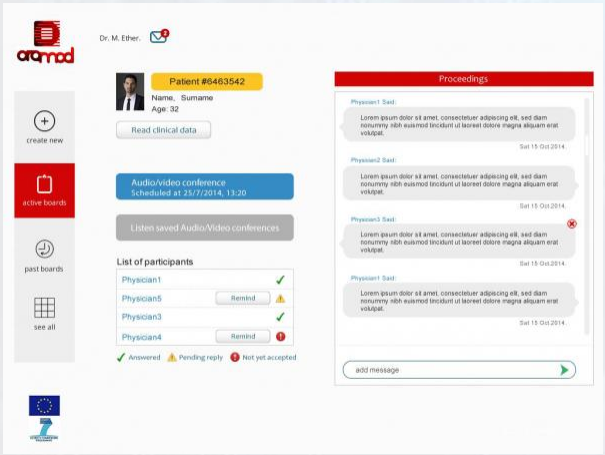
- ✓ Inattivazione di p16 per LOH o Metilazione frequente in OSCC
- ✓ Diverso tipo di mutazione nelle sottosedi
- ✓ LOH correla con tumore più aggressivo, metastasi a distanza e PNI
- ✓ Metilazione correla con migliore prognosi e minori metastasi a distanza
- ✓ Assenza di mutazione correla con recidive locali
- ✓ L'inattivazione di p16 rende negativa IHC e pertanto non c'è correlazione con HPV

…FUTURO??

…FUTURO


Dr. M. Ether.
Jan. '14
Feb. '14
March '14
Apr. '14
Patient #96584
28/3/2014
preoperative
treatment
follow up
CONTACT DETAILS
DEMOGRAPHICS
RISK FACTORS
REPORTS
Patient #96584
Michael
Bein
+39 25 425 524
Via Morreti 48
Lorem ipsum dolor sit amet, consectetur adipiscing elit. Vivamus hendrerit diam at molestie vulputate. Suspendisse suscipit ullamcorper molestie. Nam quam eros, suscipit at efficitur ac, pulvinar eget orci.
tumor data
imaging data
pathology data
genomic data
OSCC Prediction
clinical / pathology / imaging / genomics
1 year
2 year
5 year
Reccurence
80%
clinical data: 68%
genomics: 22%
imaging: 10%
N-Stage
90%
Survival
30%
advanced statistics
Prediction
Age
T-stage: Tis
N-stage: N2a
TNM stage :1
ACE27: 2
HPV status: Positive
Grading: 2


Dr. M. Ether.
Jan. '14
Feb. '14
March '14
Apr. '14
Patient #96584
28/1/2014
preoperative
treatment
follow up
tumor data
imaging data
pathology data
genomic data
Prediction
Age
OSCC Prediction
clinical / pathology / imaging / genomics
1 year
2 year
5 year
Reccurence
80%
clinical data: 68%
genomics: 22%
imaging: 10%
N-Stage
90%
Survival
30%
launch simulator
Age 57
T stage T2
N stage N2a
TNM stage 1
ACE27 3
HPV status Positive
T-localization C00
Grading 2
clinical
clinical-pathology
clinical-imaging
clinical-genomics
clinical-pathology-imaging
clinical-pathology-genomics
clinical-imaging-genomics
clinical-pathology-imaging-genomics


Dr. M. Ether.
Patient #6463542
Name, Surname
Age: 32
Read clinical data
Audio/video conference
Scheduled at 25/7/2014, 13:20
Listen saved Audio/Video conferences
List of participants
Physician1
Physician5
Physician3
Physician4
Remind
Answered
Pending reply
Not yet accepted
Proceedings
add message
create new
active boards
past boards
see all

AKNOWLEDGMENTS

Questa ricerca è stata possibile grazie ai seguenti contributi

- ✓ Progetto NeoMark Grant Agreement n. 224483
- ✓ Progetto OraMod Grant Agreement n. 611425

Questi progetti hanno ottenuto finanziamenti dalla Commissione Europea nell'ambito del 7° Programma Quadro di Ricerca