

TP53 基因突变在前列腺癌患者中的 临床特征及预后价值

祁峰¹ 李潇¹ 徐维章¹ 蔡宏宙¹ 须霆¹ 喻彬¹ 邹青¹ 徐子程¹

[摘要] 目的:探索 TP53 基因在前列腺癌中的突变图谱,以及 TP53 突变与患者临床病理特征及预后之间的关系。方法:回顾性收集 2011 年 8 月—2022 年 2 月在南京医科大学附属肿瘤医院泌尿外科诊治的 97 例前列腺癌患者的基本资料、二代测序(NGS)结果及长期随访资料。对比分析 TP53 突变型和野生型患者临床病理特征和生存结果。通过单因素和多因素 Cox 回归模型分析 TP53 突变对总体生存和至去势抵抗性前列腺癌(CRPC)时间的影响。结果:本研究中,TP53 突变率为 21.65%(21/97);最易发生突变的外显子是第 5 外显子(26.67%,8/30),最常见的突变类型是错义突变(46.67%,14/30);且组织检测突变的敏感性显著高于外周血。与 TP53 野生型相比,TP53 突变型患者有更年轻的初诊年龄和更高的临床 T 分期、N 分期和 M 分期。生存分析显示,TP53 突变型患者的总体生存和至 CRPC 时间更短。TP53 突变是影响至 CRPC 时间的独立危险因素。结论:在前列腺癌中,TP53 突变与较早的初诊年龄、不良病理特征和较差预后显著相关。此外,TP53 突变是影响至 CRPC 时间的独立危险因素。未来仍需要前瞻性、多中心大样本研究来验证本研究的结果。

[关键词] 前列腺癌;TP53 基因;预后;基因检测;突变

DOI:10.13201/j.issn.1001-1420.2022.12.004

[中图分类号] R737.25 **[文献标志码]** A

Clinical features and prognostic value of TP53 gene mutation in patients with prostate cancer

QI Feng LI Xiao XU Weizhang CAI Hongzhou XU Ting
YU Bin ZOU Qing XU Zicheng

(Department of Urology, Jiangsu Cancer Hospital, Cancer Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Nanjing, 210009, China)

Corresponding author: XU Zicheng, E-mail: Dr_xuzicheng@163.com

Abstract Objective: To explore the mutation map of TP53 gene in prostate cancer, and the relationship between TP53 mutation and clinicopathological characteristics as well as prognosis of prostate cancer patients. **Methods:** The basic characteristics, next-generation sequencing (NGS) results and long-term follow-up of 97 prostate cancer patients who were diagnosed and treated in the department of urology, Affiliated Cancer Hospital of Nanjing Medical University from August 2011 to February 2022 were retrospectively collected. The clinicopathological features and survival outcomes of TP53 mutant and wild-type patients were compared. The effects of TP53 mutation on overall survival and time to castration-resistant prostate cancer (CRPC) were analyzed by univariate and multivariate Cox regression analyses. **Results:** In this study, the mutation rate of TP53 was 21.65% (21/97), and exon 5 was the most susceptible to mutation (26.67%, 8/30). The most common mutation type was missense mutation (46.67%, 14/30), and the sensitivity of tissue to detect mutations was significantly higher than that of peripheral blood. Compared with TP53 wild-type, TP53 mutant patients had younger age at diagnosis and higher clinical T, N and M stages. Survival analyses showed that TP53 mutant patients had shorter overall survival and time to CRPC. TP53 mutation was an independent risk factor affecting time to CRPC. **Conclusion:** In prostate cancer, TP53 mutation was significantly associated with early age at diagnosis, poor pathological features, and worse prognosis. In addition, TP53 mutation was an independent risk factor affecting the time to CRPC. Prospective, multi-center and large sample studies are needed to verify the results of this study in the future.

Key words prostate cancer; TP53 gene; prognosis; genetic testing; mutation

¹江苏省肿瘤医院 南京医科大学附属肿瘤医院泌尿外科(南京,210009)
通信作者:徐子程,E-mail:Dr_xuzicheng@163.com

前列腺癌是男性泌尿系统最常见的恶性肿瘤之一^[1-2]。随着基于二代测序的基因检测技术的不断发展与推广,其在前列腺癌的诊断、个体化治疗方案制定以及预后评估中扮演着越来越重要的作用。p53 蛋白是一种抑制肿瘤形成的转录因子,包含转录激活、DNA 结合和寡聚结构域。p53 蛋白在促进 DNA 损伤修复、诱导细胞凋亡衰老和细胞周期阻滞等方面扮演重要的生物学作用^[3]。TP53 基因错义突变是人类癌症中最常见的突变,50%~60%的癌症中可检测到 TP53 基因纯合突变^[4]。既往研究显示,在前列腺癌中 TP53 突变是导致患者预后差以及对多种治疗方案不敏感的潜在生物学标志物^[5-6]。而在国内,由于基因检测开展时间短以及经济成本高,TP53 突变型患者的临床病理特征及预后尚未被阐明。因此,本研究回顾性收集了南京医科大学附属肿瘤医院诊治的 97 例行基因检测的前列腺癌患者的临床病理资料和随访数据,以分析 TP53 突变型患者的临床病理特征和生存情况,为 TP53 突变型前列腺癌患者的诊治提供理论基础。

1 资料与方法

1.1 研究对象

研究纳入了 2011 年 8 月—2022 年 2 月在我院泌尿外科诊治的 97 例前列腺癌患者。纳入标准:①经穿刺确诊为前列腺腺癌;②进行了组织和(或)外周血基因检测;③身体状况良好,配合接受治疗和随访。排除标准为:①特殊病理类型前列腺癌;②重要临床变量数据缺失;③合并有其他肿瘤或严重疾病。

收集患者的临床病理学资料用于后续分析,主要包括:确诊年龄、前列腺特异性抗原(prostate-specific antigen, PSA)、临床 TNM 分期、穿刺 Gleason 评分、治疗方案(手术、化疗、放疗和免疫治疗)、疾病进展至去势抵抗前列腺癌(castration-resistant prostate cancer, CRPC)时间以及长期随访资料。本研究中,入组患者的中位诊断时年龄为 69.00(63.50~74.00)岁;中位初诊 PSA 为 87.24(23.89~290.30) ng/mL。治疗期间,51.55%(50/97)的患者接受过手术治疗;24.74%(24/97)的患者接受过放疗;15.46%(15/97)的患者接受过免疫治疗。

1.2 基因测序

患者的组织和(或)血液被用于基因检测,测序时间点根据临床需要确定。其中组织采用经病理确诊的穿刺或者根治术后切片标本,经石蜡包埋后送检;血液样本采自患者外周血,经抗凝管低温保存送检。按照说明书提取 DNA 并测定浓度,使用特定的 panel 进行捕获杂交,标记后用磁珠捕获,

文库制备完成后至平台进行检测。由于研究时间跨度较长,测序由莲和、仁东和世和 3 家公司完成,所有 panel 均涵盖了 TP53 基因的所有外显子。

1.3 治疗及随访

根据不同病期为每例患者制定个体化治疗,患者可能接受 2 种或 2 种以上治疗方案。对患者每 3~6 个月进行 1 次随访,随访的内容主要包括生存状态、治疗方案变更情况、PSA 及影像学检查。末次随访日期为 2022 年 5 月 21 日,本研究中位随访时间为 22.93(10.92~43.22)个月。

1.4 研究终点

收集入组患者的基本资料,比较 TP53 突变型和野生型患者在基本临床资料上的差异,并比较两组患者总体生存和至 CRPC 时间(即 CRPC-free 生存)。通过单因素和多因素 Cox 回归分析,探索 TP53 是否为影响前列腺癌患者总体生存和至 CRPC-free 生存的独立危险因素。在同时进行组织和血液样本配对检测的患者中,对比分析不同样品检测 TP53 突变的敏感性;随后,在 TP53 突变型患者中分析 TP53 基因突变的常见位点和突变类型。

1.5 统计学分析

本研究通过 R 3.4.2 和 SPSS 23.0 软件进行数据分析。符合正态分布的连续变量以 $\bar{X} \pm S$ 表示,并用 Student *t* 检验进行组间比较;不符合正态分布的连续变量以 $M(P_{25}, P_{75})$ 展示,并用 Mann-Whitney *U* 检验进行比较;分类变量以频数(%)的形式展示,并以卡方检验或 Fisher 精确检验进行比较。Kaplan-Meier 生存分析用于绘制不同组别之间患者的生存曲线,并使用 Log-rank 检验进行组间比较。通过单因素和多因素 Cox 回归分析探索潜在影响患者总体生存和 CRPC-free 生存的独立危险因素。所有检验均为双侧,且 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 TP53 野生型与突变型

本研究中,21.65%(21/97)的患者在组织或血液中检测到 TP53 突变。与 TP53 野生型患者相比,TP53 突变型患者初诊年龄更小[65.00(58.50~71.00)岁 vs. 70.00(65.00~75.75)岁, $P = 0.027$];临床 T 分期(T_4 : 47.62% vs. 18.42%, $P = 0.012$)、N 分期(N_1 : 80.95% vs. 52.63%, $P = 0.035$)和 M 分期(M_1 : 100% vs. 61.84%, $P = 0.001$)更高。两组患者的临床病理学资料见表 1。

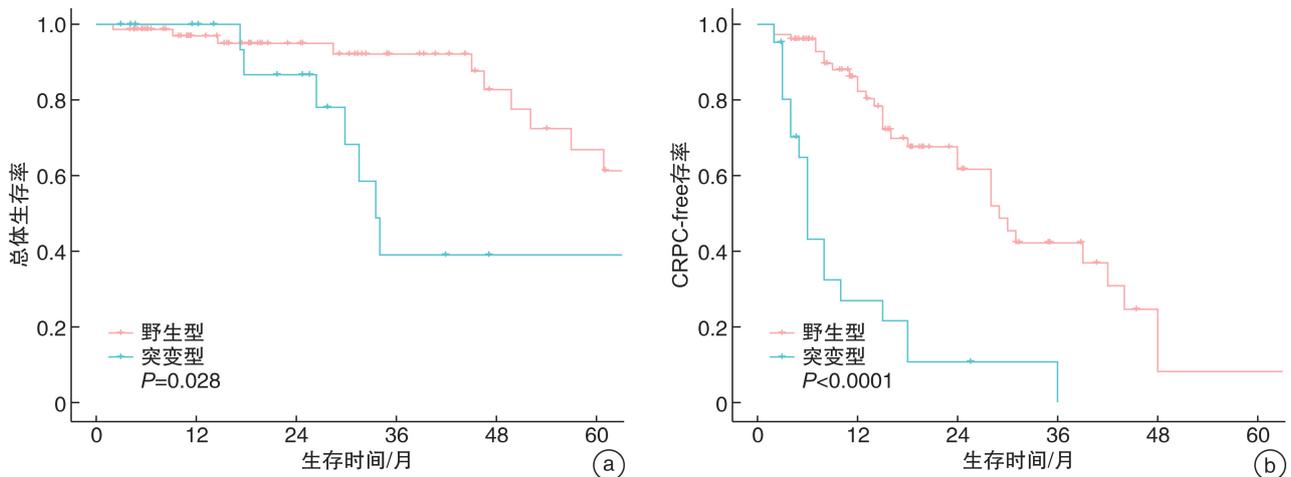
K-M 生存分析显示,TP53 野生型患者较 TP53 突变型患者有更好的总体生存($P = 0.028$;图 1a)和 CRPC-free 生存($P < 0.0001$;图 1b)。

表 1 入组患者的基本资料及病理特征

$M(P_{25}, P_{75})$, 例(%)

项目	总计(97 例)	TP53 突变型(21 例)	TP53 野生型(76 例)	P 值
年龄/岁	69.00(63.50,74.00)	65.00(58.50,71.00)	70.00(65.00,75.75)	0.027
PSA/(ng · mL ⁻¹)	87.24(23.89,290.30)	120.12(47.70,192.50)	73.50(18.875,329.00)	0.342
T 分期				0.010
T ₂	30(30.93)	2(9.52)	28(36.84)	
T ₃	43(44.33)	9(42.86)	34(44.74)	
T ₄	23(23.71)	10(47.62)	13(17.11)	
T _x	1(1.03)	0(0.00)	1(1.32)	
N 分期				0.035
N ₀	36(37.11)	3(14.29)	33(43.42)	
N ₁	57(58.76)	17(80.95)	40(52.63)	
N _x	4(4.12)	1(4.76)	3(3.95)	
M 分期				0.001
M ₀	29(29.90)	0(0.00)	29(38.16)	
M ₁	68(70.10)	21(100.00)	47(61.84)	
ISUP 级组				0.518
ISUP 1	1(1.03)	0(0.00)	1(1.32)	
ISUP 2	11(11.34)	1(4.76)	10(13.16)	
ISUP 3	10(10.31)	2(9.52)	8(10.53)	
ISUP 4	27(27.84)	4(19.05)	23(30.26)	
ISUP 5	48(49.48)	14(66.67)	34(44.74)	

ISUP:国际泌尿病理学会。



a: 总体生存; b: CRPC-free 生存。

图 1 TP53 突变型和野生型患者总体生存和 CRPC-free 生存分析

在总体人群中,使用单因素和多因素 Cox 回归分析探索 TP53 是否为总体生存和 CRPC-free 生存的独立危险因素(表 2)。单因素分析显示,TP53 突变状态和穿刺 Gleason 评分可能是影响总体生存的危险因素;而多因素结果显示,TP53 突变并不是影响总体生存的独立危险因素($HR = 1.761, 95\%CI: 0.683 \sim 4.536, P = 0.241$)。CRPC-free 生存方面,单因素分析显示潜在影响 CRPC-free 生存的危险因素可能包括 TP53 突变状态、N 分期、M 分期、初诊 PSA 和穿刺 Gleason 评分;多因素结果显示 TP53 突变是影响 CRPC-free 生存的独立危险因素($HR = 4.140, 95\%CI: 2.066 \sim 8.295, P < 0.001$),即 TP53 突变型患者发生去势抵抗表型

的风险高于 TP53 野生型患者。

2.2 TP53 突变型患者

共 21 例患者被检测出存在 TP53 突变。21 例患者中共送检 28 份样本:6 例患者只进行了组织检测,8 例患者只进行了血液检测,7 例患者同时进行了组织和外周血的配对检测。在配对检测的 7 例患者中,7 份组织样品中均检测出 TP53 突变,敏感性达 100.00%;7 份血浆样品中 4 份检测出 TP53 突变,敏感性达 57.14%。在对配对患者中组织和外周血所有突变比较分析发现(表 3),组织和血液检出的共有突变占所有突变的 47.13%,组织检出的特有突变占所有突变的 47.13%,外周血检测的特有突变占所有突变的 5.74%。

表 2 97 例前列腺癌患者总体生存和至 CRPC 时间多因素分析结果

项目	B	SE	HR	95%CI	P 值
总体生存					
TP53(突变型 vs. 野生型)	0.566	0.483	1.761	0.683~4.536	0.241
至 CRPC 时间					
TP53(突变型 vs. 野生型)	1.421	0.355	4.140	2.066~8.295	<0.001

CRPC:去势抵抗性前列腺癌。

表 3 7 例接受组织和血液配对检测患者的突变情况分析 %

患者序列	血浆特有	组织特有	共有
患者 1	0.00	85.71	14.29
患者 2	0.00	0.00	100.00
患者 3	37.04	48.15	14.81
患者 4	3.17	46.03	50.79
患者 5	0.00	0.00	100.00
患者 6	0.00	100.00	0.00
患者 7	0.00	50.00	50.00
平均	5.74	47.13	47.13

在 21 例患者共发现 30 个 TP53 位点突变,其中 1 例患者检测出 5 个突变位点,2 例患者检测出 3 个突变位点,1 例患者检测出 2 个突变位点。如图 2 所示:最容易发生突变的外显子是第 5 外显子,频次为 26.67%(8/30);其次为第 7、8 和 10 外显子,分别占 20.00%(6/30)。最常见的突变类型是错义突变,占 46.67%(14/30),其次为移码突变占 26.67%(8/30)。

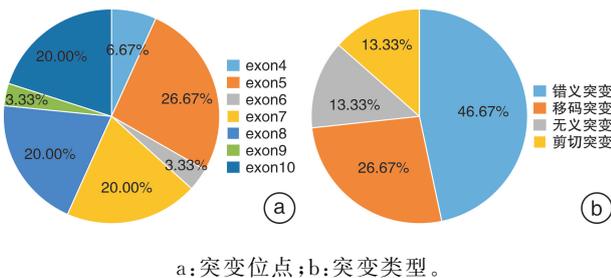


图 2 TP53 突变患者突变位点和突变类型分析

3 讨论

前列腺癌是一种具有高度地域和种族异质性的肿瘤^[7-8],初诊时亚洲人群前列腺癌表型较西方国家患者更具侵袭性,然而其中潜在的分子机制尚不清楚。然而,既往基于基因检测探索前列腺癌突变图谱的研究多来自欧美国家,在亚洲人群中开展的研究相对较少。因此,探索亚洲前列腺癌患者的基因组突变图谱,对制定个体化治疗策略和预测患者预后有重要意义。

本研究回顾性分析了 97 例前列腺癌患者的 TP53 突变状态、临床病理特征和预后情况。结果显示,TP53 的总体突变比例为 21.65%,最容易发

生突变的外显子是第 5 外显子(26.67%),最常见的突变类型是错义突变(46.67%)。在本研究中,组织检测突变的敏感性显著高于外周血。与 TP53 野生型患者相比,TP53 突变型患者初诊年龄更小,临床 T 分期、N 分期和 M 分期更高。生存分析显示,TP53 突变型患者有更差的总体生存和 CRPC-free 生存。而 TP53 突变是影响 CRPC-free 生存的独立危险因素。

TP53 是癌症中最常发生突变的基因。Liu 等^[9]对 94 例中国原发局限性激素敏感性前列腺癌患者进行高通量测序,TP53(22.34%)是突变频率最高的基因,其中最常见突变区域定位于 DNA 结合域;R175H、R273C/H 和 R337L 是最常见的突变亚型。张挺维等^[10]对 239 例中国前列腺癌患者血浆中循环肿瘤 DNA(circulating tumor DNA, ctDNA)进行基因检测,结果显示 TP53 突变频率为 15.9%。Sun 等^[11]基于公共数据库通过生物信息学方法分析了 TP53 在数据库大样本人群中的突变比例,结果显示 TP53 在前列腺癌中的突变率为 18%。AI Zoubi 等^[12]对 79 例前列腺癌根治术后标本进行外显子测序发现 TP53 的突变率为 13.9%。在本研究中,该基因的突变率为 21.65%,与既往研究所报道相似。然而,基因的突变率与疾病所处的状态、检测标本类型和治疗方案密切相关。Dong 等^[6]对来自 8 个中心的 292 例 mCRPC 患者的 306 份 ctDNA 样品和 23 份活检样本进行多基因靶向测序,结果显示,TP53 基因在未经治疗、一线治疗后和二线或多线治疗后的 mCRPC 患者 ctDNA 中的突变频率分别为 12.9%、20.5%和 24.7%;即 mCRPC 二线或多线治疗后,TP53 的突变频率发生显著提高(24.7% vs. 12.9%, $P=0.035$)。在该研究中,ctDNA 和配对活检样本之间的突变匹配度高达 91.7%。而在本研究中,配对患者组织和 ctDNA 检出的共有突变仅占所有突变的 47.13%;这可能是因为在本研究 42.86%的配对患者在检测时处于激素敏感期,患者的整体病期早于 Dong 等^[6]的研究。

TP53 基因状态被认为是激素敏感性前列腺癌患者基因组改变的重要核心^[9],由于该突变与其他信号通路存在紧密联系,因此中间可能存在一些驱动突变。既往研究发现,TP53 体细胞突变在 RTK 等信号通路中起重要作用,因此 TP53 体系突变状

态可用于探索前列腺癌潜在治疗方案的重要指标^[13-15]。在本研究中,TP53 突变型患者有更差的总体生存和 CRPC-free 生存,且 TP53 突变是影响 CRPC-free 生存的独立危险因素。Liu 等^[9]认为 TP53 和 Wnt/CTNNB1 改变之间存在的相互排斥关系可进一步在分子生物学上表征前列腺癌亚群。而 KMT2C 基因改变可能与 TP53 基因改变同时发生,表明前列腺癌的表型更具侵袭性,这也可能与该突变类型患者对聚 ADP-核糖聚合酶(poly ADP-ribose polymerase, PARP)抑制剂治疗的敏感性有关。TP53 突变状态在 CRPC 患者中可以提示预后,并可作为对新型内分泌(阿比特龙和恩扎鲁胺)治疗效果不佳的生物标志物^[16]。De Laere 等^[17]对 168 例 mCRPC 患者 ctDNA 进行靶向测序,并结合治疗方案和随访资料分析发现,TP53 在预测 mCRPC 患者阿比特龙或恩扎鲁胺治疗效果方面显著优于其他雄激素受体生物标志物。此外,张挺维等^[10]也发现,TP53 突变与发生转移和去势抵抗表型显著相关,且该基因突变也是影响患者接受多西他赛和阿比特龙治疗无进展生存的独立危险因素。

Sun 等^[11]通过生信分析探索 TP53 突变影响前列腺癌发生发展的潜在分子机制,结果发现,TP53 突变与代谢、DNA 损伤修复、有丝分裂以及多个信号通路(mTORC1、PI3K-AKT-mTOR 和 TGF- β)密切相关。Kaur 等^[18]研究发现,在原发性前列腺癌中,TP53 突变与较高的肿瘤浸润性 T 细胞密度相关,为前列腺癌免疫治疗提供了潜在的理论支持。此外,既往研究显示 TP53 突变会促使前列腺癌向神经内分泌亚型转分化,这也为神经内分泌前列腺癌的治疗提供了新方向^[19]。

本研究回顾性分析了 97 例前列腺癌患者的基因检测结果,探索了 TP53 基因的突变谱,以及该基因突变与临床特征及预后之间的关系。然而,这是一项来自单中心的回顾性研究,存在无法避免的选择性偏倚。此外,后续还需要大样本、前瞻性的研究来验证本研究的结果。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer statistics, 2022[J]. *CA Cancer J Clin*, 2022, 72(1):7-33.
- [2] 杨雄,金泓宇,宫丽娜,等.以多西他赛为基础的新辅助化疗在前列腺癌中的应用进展[J]. *临床泌尿外科杂志*, 2021, 38(2):120-125.
- [3] Mijit M, Caracciolo V, Melillo A, et al. Role of p53 in the regulation of cellular senescence [J]. *Biomolecules*, 2020, 10(3):420.
- [4] Baugh EH, Ke H, Levine AJ, et al. Why are there hotspot mutations in the TP53 gene in human cancers? [J]. *Cell Death Differ*, 2018, 25(1):154-160.
- [5] Annala M, Vandekerckhove G, Khalaf D, et al. Circulating Tumor DNA genomics correlate with resistance to abiraterone and enzalutamide in prostate cancer[J]. *Cancer Discov*, 2018, 8(4):444-457.
- [6] Dong B, Fan L, Yang B, et al. Use of circulating tumor dna for the clinical management of metastatic castration-resistant prostate cancer; a multicenter, real-world study [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2021, 19(8):905-914.
- [7] Ehdai B, Carlsson S, Vickers A. Racial disparities in low-risk prostate cancer [J]. *JAMA*, 2019, 321(17):1726-1727.
- [8] Ateeq B, Bhatia V, Goel S. Molecular discriminators of racial disparities in prostate cancer [J]. *Trends Cancer*, 2016, 2(3):116-120.
- [9] Liu Z, Guo H, Zhu Y, et al. TP53 alterations of hormone-naïve prostate cancer in the Chinese population [J]. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2021, 24(2):482-491.
- [10] 张挺维,韦煜,潘剑,等. TP53 突变在中国前列腺癌患者中的临床特征及预后价值研究 [J]. *中华外科杂志*, 2021, 59(11):897-901.
- [11] Sun J, Zhang K, Cai Z, et al. Identification of critical pathways and hub genes in TP53 mutation prostate cancer by bioinformatics analysis [J]. *Biomark Med*, 2019, 13(10):831-840.
- [12] Al Zoubi MS, Otoum R, Alorjani MS, et al. TP53, SPOP and PIK3CA genes status in prostate cancer [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2020, 21(11):3365-3371.
- [13] Adorno M, Cordenonsi M, Montagner M, et al. A Mutant-p53/Smad complex opposes p63 to empower TGF-beta-induced metastasis [J]. *Cell*, 2009, 137(1):87-98.
- [14] Sauer L, Gitenay D, Vo C, et al. Mutant p53 initiates a feedback loop that involves Egr-1/EGF receptor/ERK in prostate cancer cells [J]. *Oncogene*, 2010, 29(18):2628-2637.
- [15] Wang W, Cheng B, Miao L, et al. Mutant p53-R273H gains new function in sustained activation of EGFR signaling via suppressing miR-27a expression [J]. *Cell Death Dis*, 2013, 4:e574.
- [16] Hamid AA, Gray KP, Shaw G, et al. Compound genomic alterations of TP53, PTEN, and RB1 Tumor suppressors in localized and metastatic prostate cancer [J]. *Eur Urol*, 2019, 76(1):89-97.
- [17] De Laere B, Oeyen S, Mayrhofer M, et al. TP53 outperforms other androgen receptor biomarkers to predict abiraterone or enzalutamide outcome in metastatic castration-resistant prostate cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(6):1766-1773.
- [18] Kaur HB, Lu J, Guedes LB, et al. TP53 missense mutation is associated with increased tumor-infiltrating T cells in primary prostate cancer [J]. *Hum Pathol*, 2019, 87:95-102.
- [19] Zou M, Toivanen R, Mitrofanova A, et al. Transdifferentiation as a mechanism of treatment resistance in a mouse model of castration-resistant prostate cancer [J]. *Cancer Discov*, 2017, 7(7):736-749.

(收稿日期:2022-07-05)