

伴TP53基因异常急性髓系白血病患者 的临床特征及预后分析

张莹 胡晓霞 高磊 倪雄 陈洁 陈莉 章卫平 杨建民 王健民

第二军医大学附属长海医院血液科、中国人民解放军血液病研究所,上海 200433

通信作者:王健民,Email:jmwangch@139.com

【摘要】 目的 探讨伴TP53基因异常急性髓系白血病(AML)患者的临床特征及预后。**方法** 回顾性分析2010年1月至2019年1月上海长海医院血液科新诊断的有初发靶向二代测序(NGS)数据的265例AML患者临床资料。采用包含210个血液肿瘤相关基因的靶向测序技术进行突变分析。分析TP53基因突变和(或)缺失与临床特征之间的关系及其对患者生存的影响。**结果** 20例(7.5%)患者伴TP53基因异常,其中错义突变17例(6.4%),移码(缺失)基因突变2例(0.7%),剪切位点突变1例(0.4%)。共检测到23种TP53基因突变,其中4个位于DNA结合结构域第3~4号外显子,16个位于DNA结合结构域第5~8号外显子,2个位于第10号外显子,1个为剪切子突变。伴TP53基因异常患者平均突变基因个数(6.2个)与无TP53基因异常组(6.4个)差异无统计学意义($P=0.770$)。TP53基因异常患者的中位年龄为52(26~72)岁,高于无TP53基因异常患者的45(14~75)岁($P=0.008$);复杂核型比例(45.0%, 9/20)显著高于无TP53异常组(6.1%, 15/245) ($P<0.001$);中位总生存(OS)时间[14.1(95% CI 6.78~21.42)个月]较无TP53异常组[31.4(95% CI 13.20~49.59)个月]显著缩短($P=0.029$)。20例伴TP53基因异常患者中4例采用“地西他滨+CAG”方案诱导治疗,15例采用“3+7”方案治疗,中位生存时间分别为30.0个月和12.5个月($P=0.018$)。多因素分析中,TP53、DNMT3A、USH2A基因异常及初发WBC $>12.45\times10^9/L$ 是影响OS的独立预后不良因素。**结论** 伴TP53基因异常AML患者中错义突变常见,突变位点主要分布于DNA结合结构域。TP53基因异常与高龄、复杂核型相关,且常与多个基因突变相伴出现。以地西他滨为基础的诱导化疗及异基因造血干细胞移植可能会提高患者生存率。

【关键词】 白血病,髓样,急性; 基因,TP53; 复杂核型; 预后

基金项目:国家自然科学基金(81530047、81870143、81770160、81470321);上海市卫生计生委卫生系统优秀学科带头人培养计划(2017BR012)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.11.009

Clinical and prognostic values of TP53 mutation in patients with acute myeloid leukemia

Zhang Ying, Hu Xiaoxia, Gao Lei, Ni Xiong, Chen Jie, Chen Li, Zhang Weiping, Yang Jianmin, Wang Jianmin

Department of Hematology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University; Institute of Hematology, PLA, Shanghai 200433, China

Corresponding author: Wang Jianmin, Email: jmwangch@139.com

【Abstract】 Objective To explore the clinical and prognostic values of TP53 gene mutation in patients with acute myeloid leukemia (AML). **Methods** A retrospective analysis of 265 newly diagnosed AML patients with next-generation sequencing (NGS) data in the Hematology Department of Changhai Hospital from January 2010 to January 2019 was performed. Mutation analysis was carried out by targeted sequencing technology including 200 hematological malignancy related genes. The association of TP53 mutation with clinical features was analyzed. **Results** Alterations in TP53 were found in 20 (7.5%) patients, including 17 case (6.4%) of missense mutations, 2 cases (0.7%) of frame-shift deletion mutations and 1 case (0.4%) of splicing sites mutation. A total of 23 kinds of TP53 mutations were detected, most of them (16, 69.6%) were located in the DNA binding domain of exon 5-8, 4 in the DNA binding domain of exon 3-4, 2 in exon 10 and 1 in splice site, respectively. The median age of patients with TP53 alterations was higher than those without [52 (26-72) years old vs 45 (14-75) years old, $P=$

0.008]. The frequency of complex karyotypes was higher in patients with TP53 alterations than those without [45.0% (9/20) vs 6.1% (15/245), $P < 0.001$]. Median overall survival (OS) of patients with TP53 alterations was shorter than those without [14.1 (95% CI 6.78–21.42) months vs 31.4 (95% CI 13.20–49.59) months, $P = 0.029$]. The OS of patients treated with "Decitabine + CAG" was superior than that of patients treated with "3 + 7" regimen [30.0 (95% CI 27.35–38.84) months vs 12.5 (95% CI 5.80–19.19) months, $P = 0.018$]. Multivariate analysis indicated that TP53, DNMT3A and USH2A alterations, WBC $\geq 12.45 \times 10^9/L$ had negative impacts on OS. **Conclusion** The frequency of TP53 mutation was 7.5% in our cohort. Most mutations were located in the DNA binding domain. TP53 alterations were strongly associated with older age, complex karyotype and shorter OS. Decitabine-based induction chemotherapy and hematopoietic stem cell transplantation may improve OS, more cases and/or multicenter randomized studies are needed for further confirmation.

【Key words】 Leukemia, myeloid, acute; Gene, TP53; Complex karyotype; Prognosis

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81530047, 81870143, 81770160, 81470321); Municipal Human Resources Development Program for Outstanding Leaders in Medical Disciplines in Shanghai (2017BR012)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.11.009

急性髓系白血病(AML)是一组血液系统恶性克隆性疾病,多种基因突变参与AML的发生发展过程,具有很高的临床、细胞遗传学和分子生物学异质性,对治疗敏感性及预后不尽相同。细胞遗传学是评估预后并指导治疗的重要依据,随着二代测序(next-generation sequencing, NGS)技术的发展,疾病的精准分层及个体化治疗进一步成为可能^[1]。欧洲白血病网(ELN)将分子生物学与细胞遗传学改变结合在一起进行危险度分层^[2],将AML患者分为低、中、高危组,其中伴有TP53基因突变的AML属于高危AML。已有研究证实尽管TP53突变在AML患者中的发生率较低,但具有重要的预后价值^[3]。我们应用靶向NGS技术检测265例新诊断AML患者的TP53基因异常情况,并分析伴TP53基因异常AML患者的临床特征及预后,现报道如下。

病例与方法

1. 病例资料:2010年1月至2019年1月于上海长海医院血液科确诊的有初诊NGS数据的AML患者共265例。男150例,女115例,中位年龄46(16~75)岁。按照WHO(2016)标准^[4]进行诊断和分型,其中AML微分化型6例(2.3%),AML不成熟型19例(7.1%),AML成熟型78例(29.4%),急性粒-单核细胞白血病84例(31.7%),急性单核细胞白血病59例(22.3%),纯红细胞白血病8例(3.0%),急性巨核细胞白血病1例(0.4%),非特指AML8例(3.0%),骨髓增生异常综合征(MDS)相关AML2例(0.8%)。采用ELN标准^[2]对患者进行危险度分层,其中低危组62例(23.4%),中危组127例(47.9%),高危组76例(28.7%)。

2. 染色体核型分析:骨髓标本经G显带法分析染色体核型,根据《人类细胞遗传学国际命名体制(ISCN2013)》^[5]描述核型异常。可分析的染色体核型共258例(97.4%)。

3. 靶向二代测序分析:取初诊患者骨髓液3~4 ml,提取细胞内DNA制备全基因组文库,采用Ion Torrent测序平台对血液恶性疾病相关的基因突变进行目标区域PCR富集和高通量平行测序,平均测序深度3000×,灵敏度1%。检测AML、MDS、骨髓增殖性肿瘤相关的210个基因突变。测序后原始检测变异结果(Variant Call Format)使用CCDS、人类基因组数据库(HG19)、dbSNP(v138)、1000 genomes、COS-MIC、PolyPhen-2等数据库进行变异结果注释,并通过自建数据库和方法筛选致病性基因突变位点。

4. 治疗方案:诱导方案包括IA[去甲氧柔红霉素(IDA)+阿糖胞苷(Ara-C)]、DA(柔红霉素+Ara-C)、地西他滨联合CAG(阿克拉霉素+Ara-C+G-CSF)及其他方案。获得部分缓解(PR)患者采用原方案再诱导,未缓解(NR)者换用其他方案。采用中等剂量Ara-C巩固化疗。缓解期患者根据个人意愿以及供者、经济和身体状况等因素,在巩固化疗4个疗程内进行异基因造血干细胞移植,移植方案参见文献[6-7]。265例患者中接受治疗者261例,208例(78.5%)接受IA、DA等“3+7”方案诱导治疗,31例(11.7%)接受“地西他滨+CAG”方案诱导治疗,21例(8.1%)接受其他化疗方案,1例(0.4%)采用中医药治疗,1例(0.4%)未治疗转院,3例(0.9%)早期死亡。其中化疗后接受异基因造血干细胞移植者78例(29.4%)。

5. 随访:所有病例随访至 2019 年 5 月 31 日,随访资料来源于住院病例、门诊病例及电话随访记录。中位随访时间为 40(1~114)个月。无复发生存(RFS)时间:获得完全缓解(CR)患者,从CR之日起至复发或CR状态下死亡或随访截止的时间。总生存(OS)时间:患者从诊断至死亡或随访截止的时间。

6. 统计学处理:全部统计分析均利用 SPSS 25.0 统计软件完成。非正态分布的计量资料采用 Mann-Whitney *U* 检验,数据以中位数(范围)表示;分类资料采用卡方检验或 Fisher 精确概率法进行差异性分析;影响 RFS 和 OS 的因素采用 Kaplan-Meier 生存分析法并进行 Log-rank 检验, $P < 0.2$ 的因素进入 Cox 回归模型进行多因素分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. TP53 基因异常检出率:265 例初发 AML 患者中 20 例(7.5%)伴有 TP53 基因改变,中位突变频率(VAF)为 47.7%(0.9%~84.8%),其中 MDS 相关 AML 1 例、AML 微分化型 2 例、AML 成熟型 6 例、急性粒-单核细胞白血病 5 例、急性单核细胞白血病和纯红细胞白血病各 3 例。

2. TP53 基因突变位点分布及共突变情况:20 例 TP53 基因突变患者,17 例为错义突变,1 例为无义突变,2 例为移码(缺失)突变。23 种突变位点中,16 个(69.6%)突变位于 DNA 结合结构域(第 5~8 号外显子),出现频率较高的突变位点分别有密码子 248、175、220、216、273 和 306。其他突变位点详见图 1。伴有 TP53 基因异常患者的平均基因突变个数与无 TP53 基因异常组差异无统计学意义(6.2 个

对 6.4 个, $P = 0.700$)。伴有 TP53 基因异常的患者中发生频率较高的其他基因突变分别为 CSMD1、ARID1B、PRIS15、DNMT3A、CCDC168、IDH1、RAD21、KDM6B、KMT2D、PTPN11、RUNX1、NRAS、USH2A、NF1、TET2, VAF 均 $\geq 15\%$,不同组别的基因突变频率详见表 1。

3. 伴 TP53 基因异常患者的临床特征:伴有 TP53 基因异常组患者的中位年龄为 52(26~72)岁,显著高于无 TP53 基因异常组患者的 45(14~75)岁($P = 0.008$)。TP53 基因异常组与无异常组相比,其年龄分布、初诊外周血白细胞计数、骨髓原始细胞比例、复杂核型比例差异均有统计学意义(P 值均 < 0.05)。TP53 基因异常与无异常组患者临床特征比较详见表 2。

4. 生存分析:截至 2019 年 5 月 31 日,死亡 130 例(49.1%),伴有 TP53 基因异常组死亡 13 例(65.0%),无 TP53 基因异常组死亡 117 例(47.8%)。伴有 TP53 基因异常组患者的中位 OS 时间为 14.1[(95%CI 6.78~21.42)]个月,无 TP53 基因异常组患者中位 OS 时间为 31.4[(95%CI 13.20~49.59)]个月($P = 0.029$)(图 2),两组的 2 年累积复发率分别为 37.0%和 28.4%($P = 0.652$)。76 例高危组 AML 患者中,伴 TP53 基因异常组患者的中位 OS 时间为 14.1[(95%CI 6.78~21.42)]个月,无 TP53 基因异常组患者中位 OS 时间为 14.6[(95%CI 5.32~23.87)]个月($P = 0.710$),两组差异无统计学意义。20 例伴 TP53 基因异常 AML 患者中,1 例早期死亡,15 例接受“3+7”治疗方案,12 例获 CR,其中 5 例(33.3%)接受异基因造血干细胞移植;4 例接受“地西他滨+CAG”方案治疗,均获 CR,其中 2 例(50.0%)接受造血干细胞移植。接受“地西他滨+

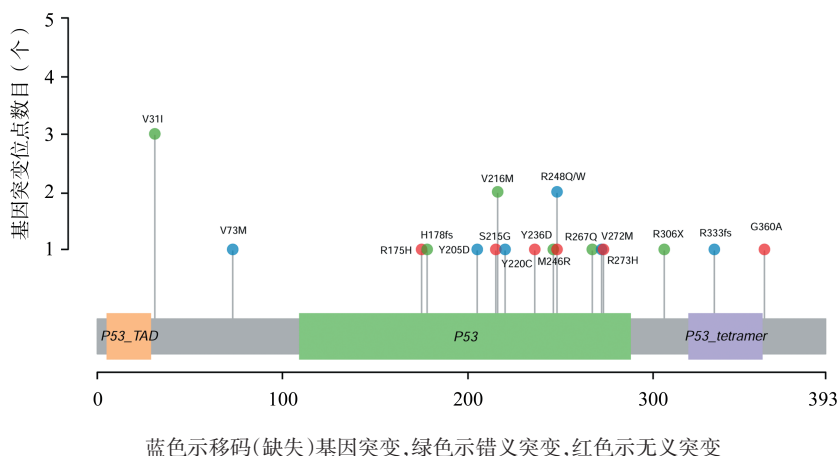


图 1 20 例急性髓系白血病患者 TP53 基因突变位点分布

表 1 伴 TP53 基因异常急性髓系白血病患者其他共发生基因突变频率

通路	突变基因(例数,频率)
肿瘤抑制因子	TP53(20,100%)、WT1(2,10%)
染色质修饰因子	ARID1B(4,20%)、BCOR(2,10%)、ASXL1(2,10%)、SETBP1(1,5%)、ALK(1,5%)、BCORL1(1,5%)、DHX30(1,5%)、EP300(1,5%)、POT1(1,5%)
DNA 甲基化	DNMT3A(4,20%)、IDH1(3,15%)、TET2(3,15%)、IDH2(1,5%)
蛋白质复合物	RAD21(3,15%)、SMC3(3,15%)、SMC1A(1,5%)
组蛋白甲基化	KDM6B(3,15%)、SETD2(2,10%)、NPM1(2,10%)、NSD2(1,5%)
信号通路	PTPT11(3,15%)、NRAS(3,15%)、NF1(3,15%)、MACF1(2,10%)、ETNK1(2,10%)、ATM(2,10%)、KRAS(2,10%)、TRAF3(1,5%)、FLT3-ITD(1,5%)、SH2B3(1,5%)、KIT(1,5%)、PDGFRB(1,5%)、MSH6(1,5%)、JAK2(1,5%)
转录因子	RUNX1(3,15%)、CEBPA(2,10%)、RB1(1,5%)、IKZF1(1,5%)、CUX1(1,5%)、NR3C1(1,5%)
剪接因子	SRSF2(2,10%)、DHX30(1,5%)
黏附因子	FAT1(2,10%)
其他	CSMD1(4,20%)、RPS15(4,20%)、CCDC168(4,20%)、USH2A(3,15%)、PCLO(2,10%)、FBXW7(1,5%)、NUMB(1,5%)、ROBO3(1,5%)、ROBO1(1,5%)、DNAH2(1,5%)、RRL10(1,5%)

CAG”方案诱导治疗患者的中位 OS 时间为 30.0 (95% CI 27.35 ~ 39.84)个月,较“3+7”方案组的 12.5 (95% CI 5.80 ~ 19.19)个月显著延长 ($P=0.018$)。19 例伴 TP53 基因突变患者接受治疗,16 例(84.0%)诱导化疗获得缓解,12 例接受化疗治疗,中位 OS 时间 12.5(95% CI 2.77 ~ 22.22)个月,7 例接受异基因造血干细胞移植,中位 OS 时间 17.4(95% CI 9.76 ~ 25.04)个月($P=0.200$),两者差异无统计学意义,可能与 TP53 突变例数、移植例数偏少有关。

5. 预后因素分析:本组 1 例 TP53 突变 AML 患者 VAF 小于 2%,未经治疗早期死亡,故对 VAF 大于 2% 的基因进行预后相关分析,TP53、DNMT3A、USH2A 基因突变与更短的 OS 时间显著相关 ($P<0.05$,表 3)。此外,单因素分析发现初发 WBC、染色体核型、缓解后治疗方案是影响预后的因素(表 3)。将 $P<0.2$ 的因素纳入 Cox 回归多因素分析模型,结果表明 TP53、DNMT3A、USH2A 基因异常和初发 WBC $>12.45\times10^9/L$ 是影响患者 OS 的独立预后不良因素(表 4)。

讨 论

人类 TP53 基因定位于 17 号染色体短臂,编码 p53 蛋白,主要作用是修复 DNA 损伤、细胞周期调控等,是重要的抑癌基因^[8]。在所有人类肿瘤中,TP53 基因突变率约 5% ~ 80%^[9-10],在实体肿瘤中的突变率可高达 48%,在 AML 中的突变率较低,约 12.7%,MDS 中的突变率为 5% ~ 10%,而在治疗相关 AML 中高达 30%^[11-12]。TP53 的突变主要为错义

突变,出现在体细胞 DNA 结合结构域,突变位点有密码子 248、273、175、245。本研究中,TP53 基因异常主要为基因突变,其总发生率为 7.5%,绝大部分为错义突变,突变位点及密码子与文献报道基本一致^[13]。Leung 等^[14]研究指出伴 TP53 突变的 AML 中常见其他基因突变为 BCOR(19%)、RUNX1(16%)、NOTCH1(16%)、NRAS(11%)、ASXL1(11%)和 BCORL1(11%)。国内黄慧君等^[3]研究发现伴 TP53 突变的 MDS 常见突变基因为 U2AF1、SF3B1 等,但 VAF 均 $<20\%$ 。本研究发现伴 TP53 突变的 AML 患者常见突变基因为 CSMD1、ARID1B、PRIS15、DNMT3A、CCDC168、RUNX1、NRAS、USH2A 等,涉及表观遗传和信号转导通路,这与我中心使用的靶向 NGS 基因谱涵盖的基因较多有关,还需要全国多中心、更大规模的数据来加以验证。

本研究发现,高危组 AML 伴或不伴 TP53 突变者预后均不良。伴 TP53 突变的 AML 患者的不良预后主要与高龄、原始细胞比例低、复杂核型及治疗相关 AML 有关^[15-20],且高龄和复杂核型是此类患者的独立不良预后因素^[15,21-22]。TP53 突变几乎可在所有 FAB 亚型中发生,其中 M₆伴有 TP53 突变的比例较高,为 25% ~ 36%^[15,23]。本研究 TP53 突变也与 M₆具有显著相关性($P=0.015$)。伴 TP53 突变的 AML 患者对传统化疗反应较差,中位生存时间 5 ~ 9 个月^[24],本组患者中位生存时间(14.1 个月)较无 TP53 异常组(31.4 个月)明显缩短($P=0.029$)。19 例接受治疗的 TP53 异常 AML 患者中,移植组中位生存时间较化疗组有所延长(17.4 个月对 12.5 个月, $P=0.200$),

表 2 TP53 基因异常组与无异常组急性髓系白血病(AML)患者临床特征比较

临床特征	异常组 (20 例)	无异常组 (245 例)	P 值
男[例(%)]	14(70.0)	136(55.5)	<0.001
年龄[岁, M(范围)]	45(16~75)	53(26~72)	0.006
WHO(2016)分型[例(%)]			
AML 微分化型	2(10.0)	4(1.6)	0.017
AML 不成熟型	0(0)	19(7.8)	<0.001
AML 成熟型	6(30.0)	72(29.4)	0.877
急性粒-单核细胞白血病	5(25.0)	79(32.3)	0.273
急性单核细胞白血病	3(15.0)	56(22.8)	0.149
纯红细胞白血病	3(15.0)	5(2.0)	0.001
急性巨核细胞白血病	0(0)	1(0.4)	1.000
非特指 AML	0(0)	8(3.3)	0.245
MDS 相关 AML	1(6.0)	1(0.4)	0.038
WBC[$\times 10^9/L$, M(范围)]	3.2 (0.4~97.8)	14.8 (0.5~276.3)	0.044
HGB[g/L, M(范围)]	75 (40~133)	85 (31~204)	0.749
PLT[$\times 10^9/L$, M(范围)]	55 (3~134)	44 (4~561)	0.728
LDH[U/L, M(范围)]	271 (131~1524)	295 (61~3204)	0.708
骨髓原始细胞[M(范围)]	0.337 (0.200~0.675)	0.672 (0.200~0.980)	<0.001
染色体核型[例(%)]			
复杂核型	10(50.0)	18(7.3)	<0.001
非复杂核型	9(45.0)	221(90.2)	<0.001
缺失	1(5.0)	6(2.4)	0.442
诱导缓解化疗方案[例(%)]			
“3+7”方案	15(75.0)	193(78.8)	0.502
地西他滨+CAG	4(20.0)	27(11.0)	0.765
其他	1(5.0)	25(10.2)	0.179
诱导治疗疗效[例(%)]			
1 个疗程内 CR	12(60.0)	151(61.6)	0.772
2 个疗程内 CR	3(15.0)	50(20.4)	0.352
其他	5(25.0)	44(18.0)	0.228
是否接受移植[例(%)]			0.765
否	13(65.0)	165(67.3)	
是	7(35.0)	80(32.7)	
复发[例(%)]			0.648
否	14(70.0)	164(67.0)	
是	6(30.0)	81(33.0)	
死亡[例(%)]			0.013
否	7(35.0)	128(52.2)	
是	13(65.0)	117(47.8)	
随访时间[月, M(范围)]	20(12~38)	36(1~114)	0.144

注: MDS: 骨髓增生异常综合征; CR: 完全缓解; CAG: 阿克拉霉素+阿糖胞苷+G-CSF

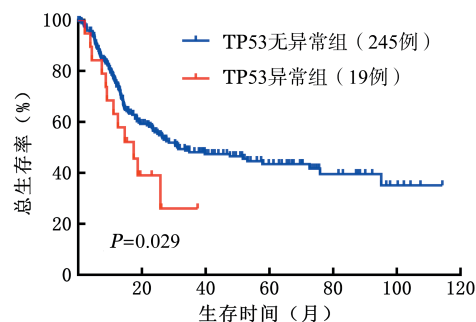


图 2 伴或不伴 TP53 基因异常的急性髓系白血病患者的总生存曲线

表 3 影响伴 TP53 基因异常急性髓系白血病患者总生存的单因素分析

因素	HR	95% CI	P 值
性别(男/女)	1.380	0.969~1.966	0.074
年龄(≥ 46 岁/ < 46 岁)	1.384	0.981~1.954	0.064
WBC($\geq 12.5 \times 10^9/L$ / $< 12.5 \times 10^9/L$)	1.836	1.296~2.600	0.001
HGB(≥ 85 g/L/ < 85 g/L)	0.892	0.631~1.261	0.519
PLT($\geq 44 \times 10^9/L$ / $< 44 \times 10^9/L$)	1.201	0.851~1.694	0.298
LDH(≥ 290 U/L/ < 290 U/L)	1.104	0.781~1.559	0.576
骨髓原始细胞(≥ 0.642 / < 0.642)	0.980	0.693~1.387	0.912
突变基因			
CSMD1	1.061	0.645~1.746	0.816
ARID1B	1.180	0.724~1.921	0.506
RPS15	1.082	0.567~2.063	0.812
DNMT3A	1.808	1.192~2.743	0.005
CCDC168	1.043	0.641~1.697	0.867
NRAS	0.831	0.533~1.296	0.414
TP53	1.883	1.056~3.357	0.014
FLT3	1.344	0.897~2.045	0.173
CEBPA	0.921	0.577~1.470	0.730
TET2	1.115	0.710~1.751	0.636
NPM1	0.991	0.615~1.596	0.969
KMT2D	0.948	0.637~1.434	0.801
USH2A	1.379	0.960~1.980	0.082
PCLO	0.959	0.640~1.435	0.837
IDH1	1.092	0.615~1.936	0.764
RUNX1	1.089	0.636~1.866	0.756
RAD21	0.780	0.381~1.595	0.496
KDM6B	0.859	0.501~1.473	0.581
PTPT11	0.909	0.444~1.860	0.794
NF1	0.649	0.265~1.586	0.342
染色体核型(复杂/非复杂)	1.926	1.139~3.257	0.014
诱导方案(“3+7”/“地西他滨+CAG”)	0.754	0.444~1.281	0.297
缓解后治疗方案(化疗/移植)	1.748	1.177~2.596	0.006
完全缓解(1 个疗程/2 个疗程)	0.690	0.391~1.217	0.200

但两者差异无统计学意义,可能与移植例数较少有关。国内常春康等^[25]研究地西他滨在 TP53 突变的

表 4 影响伴 TP53 基因异常急性髓系白血病患者总生存的多因素分析

因素	HR	95% CI	P 值
性别(男/女)	1.193	0.742 ~ 1.917	0.467
年龄(≥ 46 岁/ < 46 岁)	1.108	0.693 ~ 1.771	0.668
WBC($\geq 12.5 \times 10^9/L$ / $< 12.5 \times 10^9/L$)	2.088	1.297 ~ 3.361	0.002
DNMT3A	2.735	1.591 ~ 4.700	0.001
TP53	1.837	0.612 ~ 3.858	0.035
FLT3	1.113	0.604 ~ 2.051	0.732
USH2A	1.667	1.031 ~ 2.697	0.037
染色体核型(复杂/非复杂)	1.877	0.798 ~ 4.441	0.149
缓解后治疗方案(化疗/移植)	0.609	0.363 ~ 1.021	0.060
完全缓解(1 个疗程/2 个疗程)	1.378	0.774 ~ 2.454	0.277

MDS 中的疗效,发现 MDS 患者 TP53 基因突变率为 12.7%,地西他滨在 15 例伴 TP53 突变的 MDS 患者中的诱导缓解率高达 66.7%。同时, Welch 等^[26]研究地西他滨在 116 例 AML 患者中的诱导治疗反应,证实 21 例伴 TP53 突变的 AML 患者的诱导治疗反应率明显优于 TP53 野生型患者(100% 对 41%, $P < 0.001$)。本研究中,4 例患者诱导治疗使用以地西他滨为基础的联合化疗方案,均获得 CR,其中位生存时间长于传统的“3+7”方案(30.0 个月对 12.5 个月, $P = 0.018$),由于病例数较少,这一生存期延长趋势还需积累更多病例,尤其是多中心、随机对照临床研究加以验证。

TP53 突变常见于复杂核型且作为不良预后的独立预测因素^[27], Wong 等^[17]和 Lindsley 等^[28]研究表明 TP53 突变频率与复杂核型、治疗相关性 AML 相关,随着年龄的增高而升高,在 AML 中的预后差。本研究结果表明,复杂核型、传统“3+7”方案诱导化疗、常规化疗等因素明显影响 TP53 基因突变患者的整体生存期,这与 Welch 等^[26]的报道相近,结果提示对于伴有 TP53 基因突变的 AML 患者可采用更加积极的治疗手段,如首选以地西他滨为基础的化疗方案,治疗获 CR 后应尽量创造条件进行造血干细胞移植,以改善患者的 OS。本研究中,伴 TP53 基因突变的 CR 患者进行造血干细胞移植的中位生存期较化疗患者无显著延长,提示此类患者预后较差,也与本队列中伴有 TP53 基因异常的病例数较少有关。本组病例尚不能分析不同类型 TP53 异常对患者治疗敏感性以及生存情况的影响,有待扩大病例数后进一步研究。

参考文献

[1] Nybakken GE, Bagg A. The genetic basis and expanding role of molecular analysis in the diagnosis, prognosis, and therapeutic

design for myelodysplastic syndromes[J]. J Mol Diagn, 2014, 16(2):145-158. DOI: 10.1016/j.jmoldx.2013.11.005.

[2] Döhner H, Estey E, Grimwade D, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel[J]. Blood, 2017, 129(4):424-447. DOI: 10.1182/blood-2016-08-733196.

[3] 黄慧君, 史仲珣, 李冰, 等. 伴 TP53 基因异常骨髓增生异常综合征患者的临床特征及预后研究[J]. 中华血液学杂志, 2019, 40(3): 215-221. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.03.010.

[4] Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia[J]. Blood, 2016, 127(20):2391-2405. DOI: 10.1182/blood-2016-03-643544.

[5] Shaffer LG, McGowan-Jordan J, Schmid M, et al. An international system for human cytogenetic nomenclature (2013) [M]. Basel: ISCN, 2013.

[6] Zhang WP, Wang ZW, Hu XX, et al. Preconditioning with fludarabine, busulfan and cytarabine versus standard BuCy2 for patients with acute myeloid leukemia: a prospective, randomized phase II study[J]. Bone Marrow Transplant, 2019, 54(6):894-902. DOI: 10.1038/s41409-018-0356-5.

[7] Zhang Y, Zhang Y, Chen Q, et al. Allogeneic hematopoietic stem cells transplantation improves the survival of intermediate-risk acute myeloid leukemia patients aged less than 60 years[J]. Ann Hematol, 2019, 98(4):997-1007. DOI: 10.1007/s00277-018-3584-2.

[8] Prokocimer M, Molchadsky A, Rotter V. Dysfunctional diversity of p53 proteins in adult acute myeloid leukemia: projections on diagnostic workup and therapy[J]. Blood, 2017, 130(6):699-712. DOI: 10.1182/blood-2017-02-763086.

[9] Rivlin N, Brosh R, Oren M, et al. Mutations in the p53 Tumor Suppressor Gene: Important Milestones at the Various Steps of Tumorigenesis[J]. Genes Cancer, 2011, 2(4):466-474. DOI: 10.1177/1947601911408889.

[10] Petitjean A, Mathe E, Kato S, et al. Impact of mutant p53 functional properties on TP53 mutation patterns and tumor phenotype: lessons from recent developments in the IARC TP53 database[J]. Hum Mutat, 2007, 28(6):622-629. DOI: 10.1002/humu.20495.

[11] Olivier M, Hollstein M, Hainaut P. TP53 mutations in human cancers: origins, consequences, and clinical use[J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2010, 2(1):a001008. DOI: 10.1101/cshperspect.a001008.

[12] Ley TJ, Miller C, Ding L, et al. Genomic and epigenomic landscapes of adult de novo acute myeloid leukemia[J]. N Engl J Med, 2013, 368(22):2059-2074. DOI: 10.1056/NEJMoa1301689.

[13] Li VD, Li KH, Li JT. TP53 mutations as potential prognostic markers for specific cancers: analysis of data from The Cancer Genome Atlas and the International Agency for Research on Cancer TP53 Database[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2019, 145

- (3):625-636. DOI: 10.1007/s00432-018-2817-z.
- [14] Leung GMK, Zhang C, Ng NKL, et al. Distinct mutation spectrum, clinical outcome and therapeutic responses of typical complex/monosomy karyotype acute myeloid leukemia carrying TP53 mutations[J]. *Am J Hematol*, 2019, 94(6):650-657. DOI: 10.1002/ajh.25469.
- [15] Hou HA, Chou WC, Kuo YY, et al. TP53 mutations in de novo acute myeloid leukemia patients: longitudinal follow-ups show the mutation is stable during disease evolution [J]. *Blood Cancer J*, 2015, 5:e331. DOI: 10.1038/bcj.2015.59.
- [16] Tsai CH, Hou HA, Tang JL, et al. Genetic alterations and their clinical implications in older patients with acute myeloid leukemia [J]. *Leukemia*, 2016, 30 (7):1485- 1492. DOI: 10.1038/leu.2016.65.
- [17] Wong TN, Ramsingh G, Young AL, et al. Role of TP53 mutations in the origin and evolution of therapy-related acute myeloid leukaemia[J]. *Nature*, 2015, 518(7540):552-555. DOI: 10.1038/nature13968.
- [18] Ganser A, Heuser M. Therapy-related myeloid neoplasms [J]. *Curr Opin Hematol*, 2017, 24(2):152-158. DOI: 10.1097/MOH.0000000000000316.
- [19] Dannheim KC, Pozdnyakova O, Dal Cin P, et al. Immunophenotypic dysplasia and aberrant T-cell antigen expression in acute myeloid leukaemia with complex karyotype and TP53 mutations [J]. *J Clin Pathol*, 2018, 71(12):1051-1059. DOI: 10.1136/jclinpath-2018-205348.
- [20] 陈文敏, 刘虹, 李玲娣, 等. TP53 基因突变阳性成人急性髓系白血病患者初诊临床及分子遗传学特征分析[J]. *中华血液学杂志*, 2019, 40 (6):528- 531. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.06.016.
- [21] Rücker FG, Schlenk RF, Bullinger L, et al. TP53 alterations in acute myeloid leukemia with complex karyotype correlate with specific copy number alterations, monosomal karyotype, and dismal outcome [J]. *Blood*, 2012, 119 (9):2114- 2121. DOI: 10.1182/blood-2011-08-375758.
- [22] Papaemmanuil E, Gerstung M, Bullinger L, et al. Genomic classification and prognosis in acute myeloid leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2016, 374 (23):2209- 2221. DOI: 10.1056/NEJMoa1516192.
- [23] Rose D, Haferlach T, Schnittger S, et al. Subtype- specific patterns of molecular mutations in acute myeloid leukemia [J]. *Leukemia*, 2017, 31(1):11-17. DOI: 10.1038/leu.2016.163.
- [24] Welch JS. Patterns of mutations in TP53 mutated AML [J]. *Best Pract Res Clin Haematol*, 2018, 31(4):379-383. DOI: 10.1016/j.beha.2018.09.010.
- [25] Chang CK, Zhao YS, Xu F, et al. TP53 mutations predict decitabine-induced complete responses in patients with myelodysplastic syndromes [J]. *Br J Haematol*, 2017, 176 (4):600-608. DOI: 10.1111/bjh.14455.
- [26] Welch JS, Petti AA, Miller CA, et al. TP53 and decitabine in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375 (21):2023- 2036. DOI: 10.1056/NEJMoa1605949.
- [27] 连芸, 黄佳瑜, 张晶晶, 等. 老年急性髓系白血病基因突变及临床意义 [J]. *临床血液学杂志*, 2018, 31 (1):14- 17. DOI: 10.13201/j.issn.1004-2806.2018.01.004.
- [28] Lindsley RC, Mar BG, Mazzola E, et al. Acute myeloid leukemia ontogeny is defined by distinct somatic mutations [J]. *Blood*, 2015, 125(9):1367-1376. DOI: 10.1182/blood-2014-11-610543.

(收稿日期:2019-06-26)

(本文编辑:王叶青)

·读者·作者·编者·

作者投稿须知

1. 按本刊要求写作:登录《中华血液学杂志》网站(<http://www.hematoline.com>),参见首页作者中心栏中的“投稿须知”及“写作指导”栏目。

2. 作者注册:请打开本刊网站首页点击“在线投稿”即进入中华医学会网站(<http://cmaes.medline.org.cn>)。在网站首页注册并申请为杂志作者(用户名和密码为您在中华医学会统一的登录信息,请牢记!忘记密码可通过电子信箱索取)。

3. 投稿:注册成功后进入“业务中心”。点击【远程稿件管理系统】,相应的功能即显示在下方。点击“作者投稿”,按要求填写内容,摘要在字数允许范围内尽可能详细,并上传原稿(点击“暂存”稿件进入【我的草稿】模块)。选择《中华血液学杂志》,并点击“投稿”。

4. 邮寄纸稿及介绍信:请在投稿平台上下载论文投送介绍信及授权书,签字盖章后连同原稿打印件(注明稿件编号)一并寄至本刊编辑部。

本刊编辑部