

伴TP53基因突变急性B淋巴细胞白血病的临床特征及预后分析

杜园园 吕康康 徐蜜蜜 姚卫芹 康慧珠 韩悦 唐晓文 马骁 吴小津
何雪峰 吴德沛 刘跃均

苏州大学附属第一医院、江苏省血液研究所、国家血液系统疾病临床医学研究中心、苏州大学造血干细胞移植研究所、血液学协同创新中心 215006

通信作者:刘跃均,Email:liuyuejun@suda.edu.cn

【摘要】 目的 研究TP53基因突变阳性急性B淋巴细胞白血病(B-ALL)患者的临床特征及预后。方法 回顾性分析2016年1月至2019年12月在苏州大学附属第一医院治疗的479例初诊B-ALL患者的临床资料。结果 479例B-ALL患者中,34例(7.1%)TP53基因突变阳性,共检测到36个TP53突变,其中移码基因突变10个(27.8%),错义突变23个(63.9%),无义突变3个(8.3%)。共有34个(94.4%)突变位于DNA结合结构域(第5~8号外显子)。伴TP53基因突变组患者平均突变基因数目(2.3个)与无TP53基因突变组(1.1个)差异有统计学意义($P < 0.001$)。Ph阳性和Ph-like阳性患者在TP53基因突变阴性组中的比例显著高于TP53突变阳性组,差异有统计学意义($P < 0.001$)。TP53基因突变阴性组3年总生存(OS)率、无事件生存(EFS)率显著高于TP53基因突变阳性组($\chi^2 = 4.694, P = 0.030; \chi^2 = 5.080, P = 0.024$)。多因素分析中,1个疗程诱导化疗未完全缓解(CR)是影响患者OS的独立预后不良因素。34例伴TP53基因突变患者中16例在第1次CR(CR₁)状态行异基因造血干细胞移植(allo-HSCT),2例移植后复发输注供者来源的抗CD19嵌合抗原受体T(CAR-T)细胞后获CR₂。11例巩固化疗过程中复发的TP53基因突变患者中6例行抗CD19 CAR-T细胞治疗,4例获得缓解且微小残留病(MRD)转阴,缓解后桥接allo-HSCT,其中2例持续CR。**结论** 伴TP53基因突变B-ALL患者中错义突变最常见,突变位点主要分布于DNA结合结构域。伴TP53基因突变的B-ALL患者复发后CAR-T细胞治疗清除MRD后应尽早行allo-HSCT。伴TP53基因突变的B-ALL患者在allo-HSCT后仍有较高的复发率,输注供者来源的CAR-T细胞能获得较好的持续缓解。

【关键词】 白血病,B淋巴细胞,急性; 基因,TP53; 异基因造血干细胞移植; 嵌合抗原受体

基金项目: 国家科技重大专项课题(2017ZX09304021); 国家重点研发计划(2019YFC0840604、2017YFA0104502); 江苏省重点研发计划(BE2019798); 江苏省医学杰出人才项目(JCRCA2016002); 江苏省科教强卫工程-临床医学中心(YXZX2016002); 国家自然科学基金青年基金(81500146); 江苏省自然科学基金青年基金(BK20150356); 国家血液系统疾病临床医学研究中心转化研究课题(2020WSC05)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2021.05.008

Clinical and prognostic values of TP53 mutation in patients with B-lineage acute lymphoblastic leukemia

Du Yuanyuan, Lyu Kangkang, Xu Mimi, Yao Weiqin, Kang Huizhu, Han Yue, Tang Xiaowen, Ma Xiao, Wu Xiaojin, He Xuefeng, Wu Depei, Liu Yuejun

National Clinical Research Center for Hematologic Diseases, Jiangsu Institute of Hematology, The First Affiliated Hospital of Soochow University, Institute of Blood and Marrow Transplantation, Collaborative Innovation Center of Hematology, Soochow University, Suzhou 215006, China

Corresponding author: Liu Yuejun, Email: liuyuejun@suda.edu.cn

【Abstract】 Objective To investigate the survival and prognosis of B-lineage acute lymphoblastic leukemia(B-ALL) patients with TP53 mutation. **Methods** The clinical data of 479 newly diagnosed B-ALL patients treated in the First Affiliated Hospital of Soochow University from January 2016 to December 2019 were retrospectively analyzed. **Results** Among 479 B-ALL patients, 34 cases (7.1%) were positive for TP53 gene mutation, and a total of 36 TP53 mutations were detected, including 10

frameshift gene mutations (27.8%), 23 missense mutations (63.9%) and 3 nonsense mutations (8.3%). A total of 34 (94.4%) mutations were located in the DNA binding domain (exons 5–8). The average number of mutated genes in patients with TP53 gene mutation (2.3) and the group without TP53 gene mutation (1.1) were statistically different ($P < 0.001$). The proportion of Ph positive and Ph-like positive patients in the TP53 gene mutation negative group was significantly higher than that of the TP53 mutation positive group, and the difference was statistically significant ($P < 0.001$). The 3-year OS and EFS rates of the TP53 gene mutation negative group were significantly higher than those of the TP53 gene mutation positive group. The differences in OS and EFS rates between the two groups were statistically significant ($\chi^2 = 4.694, P = 0.030; \chi^2 = 5.080, P = 0.024$). In the multivariate analysis, failure to achieve remission (CR) after one course of induction chemotherapy was an independent adverse prognostic factor affecting OS. Of the 34 patients with TP53 mutation, 16 underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) in the CR₁ state, and 2 patients with recurrence after transplantation obtained CR₂ after infusion of donor-derived anti-CD19 chimeric antigen receptor T (CAR-T) cells. Among the 11 patients with TP53 gene mutation who relapsed during consolidation chemotherapy, 6 received anti-CD19 CAR T cell therapy, 4 patients achieved remission and minimal residual disease (MRD) turned negative, followed by bridging allo-HSCT, and 2 of them sustained CR. **Conclusion** Missense mutations are the most common in B-ALL patients with TP53 gene mutation, and the majority of mutations were located in the DNA binding domain. B-ALL patients with TP53 gene mutation should undergo allo-HSCT as soon as possible after CAR-T cell therapy has cleared the MRD after recurrence. B-ALL patients with TP53 gene mutation still have a higher recurrence rate after allo-HSCT, and the infusion of donor-derived CAR-T cells can achieve better sustained remission.

【Key words】 Leukemia, B lymphoblastic, acute; Gene, TP53; Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; Chimeric antigen receptors

Fund Program: National Science and Technology Major Project (2017ZX09304021); National Key R&D Program of China (2019YFC0840604, 2017YFA0104502); Key R&D Program of Jiangsu Province (BE2019798); Jiangsu Medical Outstanding Talents Project (JCRCA2016002); Jiangsu Provincial Key Medical Center (YXZZA2016002); National Natural Science Foundation of China Youth Fund Project (81500146); Youth Fund Project of Jiangsu Natural Science Foundation (BK20150356); Translational Research Project of National Clinical Medicine Research Center for Blood System Diseases(2020WSC05)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2021.05.008

急性B淋巴细胞白血病(B-ALL)是一种侵袭性的B细胞来源的恶性克隆性疾病,在生物学和临床上均具有很大的异质性。近年来,二代测序(NGS)作为新的分子生物学技术,在探索血液肿瘤的分子发病机制及指导临床诊疗方面发挥了重要作用。TP53作为人类恶性肿瘤中常见的突变基因,可见于各种实体肿瘤和血液恶性肿瘤中,通常与疾病进展和预后不良有关^[1]。研究表明,伴TP53基因突变是B-ALL患者疾病早期复发和总生存(OS)时间短的独立危险因素^[2]。在本研究中,我们回顾性分析479例B-ALL患者的临床资料,进一步探讨伴TP53基因突变B-ALL患者的临床特征及预后,并分析影响患者预后的危险因素。

病例与方法

1. 病例资料:回顾性分析34例2016年1月至2019年12月在苏州大学附属第一医院行NGS检出的TP53突变阳性的B-ALL患者的临床资料。所有患者的诊断均符合文献[3]标准,并根据骨髓细胞

形态学、免疫表型分析、细胞遗传学、分子生物学(MICM)进行诊断分型。

2. NGS分析:提取患者骨髓单个核细胞,抽提基因组DNA,构建包括NRAS、FLT3、ASXL1、DNMT3A、TP53等51个血液病相关常见热点基因的Ion AmpliSeq文库,使用ABI Ion Torrent S5测序仪进行检测。

3. 诱导化疗方案:34例TP53突变阳性患者中,30例接受IVP±CTX±L-Asp(去甲氧柔红霉素+长春新碱+泼尼松±环磷酰胺±左旋门冬酰胺酶)诱导化疗方案,4例接受Hyper-CVAD(环磷酰胺+长春新碱+盐酸多柔比星+地塞米松)诱导化疗方案。对Ph⁺B-ALL患者诱导化疗时加用一代或二代酪氨酸激酶抑制剂。

4. 造血干细胞移植(HSCT):34例TP53突变阳性患者中,共有26例接受HSCT。均采用改良BuCy(白消安+环磷酰胺)±抗胸腺细胞球蛋白(ATG)的预处理方案。接受同胞HLA全相合移植的患者使用甲氨蝶呤(MTX)联合环孢素A(CsA)的方案预防

移植物抗宿主病(GVHD),接受无关HLA全相合和单倍型移植的患者使用ATG、MTX、CsA及霉酚酸酯(MMF)的方案预防GVHD。中性粒细胞绝对计数连续3 d $> 0.5 \times 10^9/L$ 为粒系造血重建,PLT连续3 d $> 20 \times 10^9/L$ 且脱离血小板输注为巨核系造血重建。

5. 疗效判定及随访:参考文献[3]标准判断疗效。随访采用门诊、住院复查或电话方式。随访截止时间为2020年12月1日。OS时间定义为确诊之日至患者因任何原因死亡或末次随访日,无事件生存(EFS)时间定义为确诊之日至血液学复发或死亡日,无上述事件发生者计算至末次随访日。

6. 统计学处理:应用SPSS 23.0软件进行统计学分析。计量资料以中位数(范围)表示,采用Mann-Whitney *U*检验进行比较。计数资料以百分比(%)表示,采用卡方检验进行比较。采用Kaplan-Meier法分析OS及EFS,并应用Log-rank检验进行组间比较。采用Cox风险模型进行影响OS、EFS的单因素分析, $P < 0.1$ 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。应用GraphPad Prism8软件绘制统计图。

结 果

1. TP53基因突变情况:479例B-ALL患者中共检出34例(7.1%)伴有TP53基因突变,TP53中位突变频率(VAF)为26.65%(2.0%~95.4%)。共检测到36个TP53突变,其中移码基因突变10个(27.8%),错义突变23个(63.9%),无义突变3个(8.3%)。其中34个(94.4%)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282、283、248、273、272。伴有TP53基因突变组患者的平均基因突变数目为2.3个,无TP53基因突变组患者的平均基因突变数目为1.1个,差异有统计学意义($P < 0.001$)(图1)。

2. 伴TP53基因突变患者的临床特征:479例B-ALL患者中,TP53突变阴性组445例,其中Ph阳性和Ph-like阳性185例(41.6%);TP53突变阳性组34例,其中Ph阳性和Ph-like阳性3例(8.8%)。Ph阳性和Ph-like阳性患者在TP53突变阴性组中的比例显著高于TP53突变阳性组,差异有统计学意义($P < 0.001$)。TP53突变阳性组染色体复杂异常及t(4;11)改变比例明显高于TP53突变阴性组,差异有统计学意义($P < 0.001$; $P = 0.011$)。TP53基因突变组阳性与阴性组患者各临床特征之间的比较详见表1。

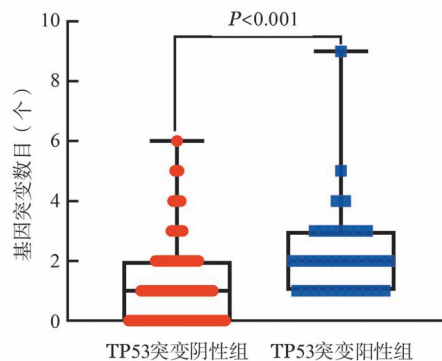


图1 TP53基因突变阳性组(34例)和阴性组(445例)急性B淋巴细胞白血病患者基因突变数目比较

3. 疗效及预后分析:479例B-ALL患者中,TP53突变阴性组445例,1个疗程诱导化疗完全缓解(CR)404例(90.8%);TP53突变阳性组34例,1个疗程诱导化疗CR 31例(91.2%)。两组患者诱导化疗CR率差异无统计学意义($P = 0.419$)。

截至2020年12月1日,中位随访时间27(2~59)个月。其中,34例TP53突变阳性组患者复发17例(50%)、死亡13例(38.2%),445例TP53突变阴性组患者复发136例(30.6%)、死亡108例(24.3%),TP53突变阳性组患者复发比例显著高于TP53突变阴性组,差异有统计学意义($P = 0.019$)。TP53突变阴性组患者3年OS、EFS率分别为(74.0±2.2)%、(57.8±2.5)%,TP53突变阳性组3年OS、EFS率分别为(54.6±12.2)%、(42.0±8.8)%。两组OS、EFS率差异有统计学意义($\chi^2 = 4.694$, $P = 0.030$; $\chi^2 = 5.080$, $P = 0.024$)(图2)。

31例TP53基因突变阳性诱导治疗CR患者中,19例在CR₁状态下行HSCT(3例auto-HSCT,16例allo-HSCT),4例移植后复发(3例为allo-HSCT后复发),其中2例行供者来源CAR-T细胞治疗再次缓解并长期生存,另外2例再诱导化疗未达缓解死亡。化疗巩固的12例患者中11例复发,其中6例复发后行CAR-T细胞治疗,4例在CAR-T细胞治疗再次获得缓解后桥接allo-HSCT,2例CAR-T治疗后未达缓解死亡;2例在复发后再诱导未缓解状态下行挽救性allo-HSCT;1例入组BITE临床试验;2例病程中仅行化疗。

4. 预后因素分析:本组34例TP53基因突变阳性患者单因素分析结果显示,1个疗程诱导化疗未获CR、未进行移植是影响患者OS的危险因素(表2)。1个疗程诱导化疗未获CR、未进行移植、染色体复杂异常是影响患者EFS的危险因素(表2)。将

表 1 TP53 基因突变阳性组与阴性组急性 B 淋巴细胞白血病患者临床特征比较

临床特征	TP53 突变阳性组(34 例)	TP53 突变阴性组(445 例)	统计量	P 值
性别[例(%)]			0.910	0.340
男	16(47.1)	247(55.5)		
女	18(52.9)	198(44.5)		
年龄[岁, M(范围)]	25(9~70)	32(7~74)	4.729	0.030
WBC[$\times 10^9/L$, M(范围)]	10.2(2.0~277.0)	16.0(0.3~645.0)	0.818	0.366
HGB[g/L, M(范围)]	103.5(38~164)	89(26~166)	2.781	0.095
PLT[$\times 10^9/L$, M(范围)]	70(5~376)	48(1~582)	0.400	0.527
骨髓原始幼稚细胞比例[% , M(范围)]	84.0(7.0~96.8)	82.0(11.0~99.0)	0.203	0.652
染色体核型分析[例(%)]				
高超二倍体	1(2.9)	6(1.3)	0.557	0.456
t(4;11)	4(11.8)	14(3.1)	6.488	0.011
Ph 和 Ph-like	3(8.8)	185(41.6)	12.868	<0.001
亚二倍体	0(0)	4(0.9)	-	-
复杂异常	10(29.4)	41(9.2)	13.545	<0.001
其他	16(47.1)	195(43.8)	-	-
诱导化疗方案[例(%)]			1.356	0.244
IVP \pm CTX \pm L-Asp	30(88.2)	416(93.5)		
Hyper-CVAD	4(11.8)	29(6.5)		
1 个疗程诱导化疗疗效[例(%)]			1.742	0.419
CR	31(91.2)	404(90.8)		
PR	2(5.9)	12(2.7)		
NR	1(2.9)	29(6.5)		
移植[例(%)]			0.396	0.529
是	26(76.5)	360(80.9)		
否	8(23.5)	85(19.1)		
复发[例(%)]			5.490	0.019
是	17(50)	136(30.6)		
否	17(50)	309(69.4)		
死亡[例(%)]			3.263	0.071
是	13(38.2)	108(24.3)		
否	21(61.8)	337(75.7)		

注:IVP \pm CTX \pm L-Asp:去甲氧柔红霉素+长春新碱+泼尼松 \pm 环磷酰胺 \pm 左旋门冬酰胺酶;Hyper-CVAD:环磷酰胺+长春新碱+盐酸多柔比星+地塞米松;CR:完全缓解;PR:部分缓解;NR:未缓解

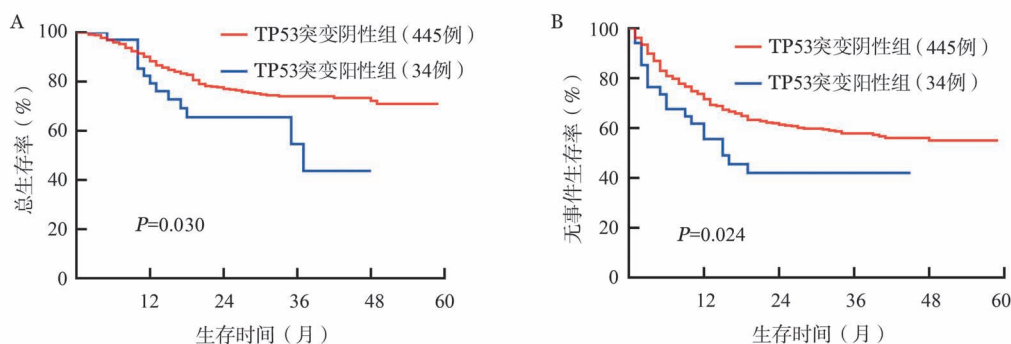


图 2 TP53 基因突变阳性组与阴性组急性 B 淋巴细胞白血病患者总生存(A)及无事件生存(B)比较

$P < 0.1$ 的因素纳入 Cox 回归多因素分析模型, 结果表明 1 个疗程诱导化疗未获 CR 是影响患者 OS 的独立预后不良因素(表 3)。

讨 论

人类 TP53 基因定位于 17 号染色体短臂, 是一种重要的肿瘤抑制因子, 该基因编码 p53 蛋白, 在

DNA 修复、细胞周期阻滞、凋亡、衰老和自噬中发挥重要作用^[4-5]。TP53 突变在急性髓系白血病(AML)、ALL、骨髓增生异常综合征(MDS)及慢性淋巴细胞白血病(CLL)的检出率为 10% 左右^[6], 在前体 B-ALL 中的检出率约为 4.1%^[7]。其中 86% 的突变集中在 125 和 300 密码子之间, 主要对应于由外显子编码的 DNA 结合结构域, 以错义突变最

表 2 伴 TP53 基因突变急性 B 淋巴细胞白血病患者预后影响因素的单因素分析

因素	总生存			无事件生存		
	HR	95% CI	P 值	HR	95% CI	P 值
年龄(≤45 岁, > 45 岁)	0.609	0.329 ~ 1.127	0.115	0.979	0.564 ~ 1.701	0.941
性别(男,女)	1.198	0.388 ~ 3.699	0.754	1.041	0.418 ~ 2.593	0.932
WBC(> 30×10 ⁹ /L, ≤30×10 ⁹ /L)	1.503	0.319 ~ 7.087	0.607	1.036	0.337 ~ 3.186	0.951
染色体核型(复杂异常,其他)	2.247	0.751 ~ 6.726	0.148	2.552	1.032 ~ 6.312	0.043
伴随突变基因						
NRAS	1.618	0.209 ~ 12.540	0.645	2.636	0.350 ~ 19.844	0.347
KMT2C	1.025	0.131 ~ 8.033	0.982	1.954	0.260 ~ 14.678	0.515
FLT3	3.975	0.851 ~ 18.564	0.079	1.639	0.376 ~ 7.137	0.510
PAX5	4.175	0.898 ~ 19.420	0.068	2.291	0.522 ~ 10.049	0.272
1 个疗程诱导化疗疗效(非 CR, CR)	2.979	1.450 ~ 6.118	0.003	1.981	1.017 ~ 3.861	0.045
移植与否(否,是)	6.377	2.097 ~ 19.392	0.001	3.421	1.313 ~ 8.914	0.012

注:CR:完全缓解

常见^[8]。本研究中,共检测到 36 个 TP53 基因突变,其中 2 个位于 DNA 结合结构域 4 号外显子,34 个位于 DNA 结合结构域第 5 ~ 8 号外显子,62% 的患者为错义突变,突变位点与文献报道基本一致^[9-10]。

表 3 伴 TP53 基因突变急性 B 淋巴细胞白血病患者预后影响因素的多因素分析

因素	HR	95% CI	P 值
总生存			
FLT3 突变	4.602	0.804 ~ 26.327	0.086
PAX5 突变	2.695	0.368 ~ 19.725	0.329
1 个疗程诱导化疗疗效(非 CR, CR)	6.683	1.186 ~ 37.651	0.031
移植与否(否,是)	3.376	0.823 ~ 13.842	0.091
无事件生存			
染色体核型(复杂异常,其他)	1.860	0.681 ~ 5.080	0.226
1 个疗程诱导化疗疗效(非 CR, CR)	1.935	0.397 ~ 9.439	0.414
移植与否(否,是)	2.351	0.758 ~ 7.293	0.139

注:CR:完全缓解

既往研究表明 TP53 突变在复发或亚二倍体核型的 ALL 患者中发生率较高。Mühlbacher 等^[11]报道 29 例亚二倍体 B-ALL 患者,27 例检出 TP53 突变。亚二倍体 ALL 预后差可能与 TP53 基因在该亚群中突变频率高有关^[12]。也有研究表明伴有 TP53 突变的 B-ALL 中 Ph 染色体阳性率低^[13]。本组 479 例 B-ALL 患者,伴有 TP53 基因突变的 34 例患者中仅 2 例伴有 Ph 染色体,Ph-like 阳性 1 例;而 445 例不伴 TP53 突变患者 172 例伴有 Ph 染色体,Ph-like 阳性 13 例;两组差异有统计学意义($P < 0.001$),与其一致。Salmoiraghi 等^[2]的研究表明,TP53 基因突变并不影响成人 ALL 诱导缓解率,但与患者早期复发相

关。本组 34 例伴 TP53 突变 B-ALL 患者接受 IVP 方案诱导化疗后仅 1 例未缓解,2 例部分缓解,12 例 CR 后巩固化疗过程中 11 例复发。表明伴 TP53 突变的 B-ALL 易早期复发。Forero-Castro 等^[7]研究发现伴 TP53 突变 B-ALL 患者 5 年 OS 率显著低于不伴 TP53 突变患者。这可能与伴 TP53 基因突变 B-ALL 患者诱导缓解后复发率高有关。

AML 合并 TP53 基因突变应用地西他滨治疗有助于改善生存^[14]。目前尚无地西他滨在 TP53 突变阳性 B-ALL 中应用的文献报道,这可能与 CAR-T 细胞输注在复发 B-ALL 中的疗效较好有关。2013 年 Brentjens 等^[15]首次报道了应用抗 CD19 CAR-T 细胞治疗 5 例复发成人 B-ALL 患者,均获得了缓解,MRD 转阴。Pan 等^[16]总结了 51 例复发/难治 B-ALL 患者应用低剂量 CAR-T 细胞治疗的疗效,认为低剂量的 CAR-T 细胞输注治疗复发/难治 B-ALL 是安全有效的,进一步桥接 allo-HSCT 降低复发率。Zhang 等^[17]总结了 110 例高危 B-ALL 患者输注抗 CD19 CAR-T 细胞的疗效,伴 TP53 突变 B-ALL 在抗 CD19 CAR-T 细胞治疗缓解后仍有较高复发率。我们中心 11 例伴 TP53 基因突变患者在巩固化疗过程中复发,其中 6 例行抗 CD19 CAR-T 细胞治疗,4 例缓解且 MRD 转阴,并在 CAR-T 细胞治疗缓解后桥接 allo-HSCT,其中 2 例仍持续 CR 中,这与国内其他中心的研究结果基本一致。随后 Pan 等^[18]对 56 例复发/难治儿童 ALL 患者行 CAR-T 细胞治疗,进一步研究 CAR-T 细胞治疗后复发的可能机制,研究发现伴 TP53 基因突变患者 CAR-T 细胞治疗后复发主要与靶抗原缺失有关。因此,对于伴 TP53 突变的高危 B-ALL 患者,复发后 CAR-T 细胞治疗清除 MRD

后择期行 allo-HSCT 应作为合理的选择。

高危 B-ALL 在 allo-HSCT 后仍有较高的复发率,输注供者来源的 CAR-T 细胞能获得较好的持续缓解。国内陈惠仁等^[19]对 7 例 allo-HSCT 后复发患者输注抗 CD19 CAR-T 细胞,患者均获得 MRD 阴性的深层次缓解,其中 5 例单倍型移植患者采用供者来源。本研究 16 例伴 TP53 基因突变患者在 CR₁ 状态行 allo-HSCT, 3 例移植后血液学复发,其中 2 例行供者来源的抗 CD19 CAR-T 细胞输注获 CR₂。对于 allo-HSCT 后复发的患者,选择供者来源的 CAR-T 细胞输注能再次获得缓解,但仍然面临 CAR-T 细胞治疗后再次复发的风险。这可能与 CAR-T 细胞在患者体内持续时间较短,白血病细胞靶抗原丢失有关,需要我们进一步探索研究。

参考文献

- [1] Stiewe T. The p53 family in differentiation and tumorigenesis [J]. *Nat Rev Cancer*, 2007, 7 (3):165- 168. DOI: 10.1038/nrc2072.
- [2] Salmoiraghi S, Montalvo ML, Ubiali G, et al. Mutations of TP53 gene in adult acute lymphoblastic leukemia at diagnosis do not affect the achievement of hematologic response but correlate with early relapse and very poor survival [J]. *Haematologica*, 2016, 101 (6): e245- 248. DOI: 10.3324/haematol.2015.137059.
- [3] 中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会、中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组. 中国成人急性淋巴细胞白血病诊断与治疗指南(2016年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2016, 37(10): 837-845. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.10.002.
- [4] Joerger AC, Fersht AR. Structural biology of the tumor suppressor p53 [J]. *Annu Rev Biochem*, 2008, 77:557- 582. DOI: 10.1146/annurev.biochem.77.060806.091238.
- [5] Aubrey BJ, Strasser A, Kelly GL. Tumor-Suppressor Functions of the TP53 Pathway [J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2016, 6(5): a026062. DOI: 10.1101/cshperspect.a026062.
- [6] Stengel A, Kern W, Haferlach T, et al. The impact of TP53 mutations and TP53 deletions on survival varies between AML, ALL, MDS and CLL: an analysis of 3307 cases [J]. *Leukemia*, 2017, 31(3):705-711. DOI: 10.1038/leu.2016.263.
- [7] Forero-Castro M, Robledo C, Benito R, et al. Mutations in TP53 and JAK2 are independent prognostic biomarkers in B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia [J]. *Br J Cancer*, 2017, 117 (2):256-265. DOI: 10.1038/bjc.2017.152.
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] Stengel A, Schnittger S, Weissmann S, et al. TP53 mutations occur in 15.7% of ALL and are associated with MYC-rearrangement, low hypodiploidy, and a poor prognosis [J]. *Blood*, 2014, 124 (2):251- 258. DOI: 10.1182/blood-2014-02-558833.
- [11] Mühlbacher V, Zenger M, Schnittger S, et al. Acute lymphoblastic leukemia with low hypodiploid/near triploid karyotype is a specific clinical entity and exhibits a very high TP53 mutation frequency of 93% [J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2014, 53 (6):524-536. DOI: 10.1002/gcc.22163.
- [12] Comeaux EQ, Mullighan CG. TP53 Mutations in Hypodiploid Acute Lymphoblastic Leukemia [J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2017, 7(3): a026286. DOI: 10.1101/cshperspect.a026286.
- [13] Kanagal-Shamanna R, Jain P, Takahashi K, et al. TP53 mutation does not confer a poor outcome in adult patients with acute lymphoblastic leukemia who are treated with frontline hyper-CVAD-based regimens [J]. *Cancer*, 2017, 123 (19):3717-3724. DOI: 10.1002/cncr.30810.
- [14] 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.
- [15] Brentjens RJ, Davila ML, Riviere I, et al. CD19-targeted T cells rapidly induce molecular remissions in adults with chemotherapy-refractory acute lymphoblastic leukemia [J]. *Sci Transl Med*, 2013, 5(177):177ra38. DOI: 10.1126/scitranslmed.3005930.
- [16] Pan J, Yang JF, Deng BP, et al. High efficacy and safety of low-dose CD19- directed CAR- T cell therapy in 51 refractory or relapsed B acute lymphoblastic leukemia patients [J]. *Leukemia*, 2017, 31(12):2587-2593. DOI: 10.1038/leu.2017.145.
- [17] Zhang X, Lu XA, Yang J, et al. Efficacy and safety of anti-CD19 CAR T- cell therapy in 110 patients with B- cell acute lymphoblastic leukemia with high-risk features [J]. *Blood Adv*, 2020, 4 (10): 2325- 2338. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020001466.
- [18] Pan J, Tan Y, Deng B, et al. Frequent occurrence of CD19-negative relapse after CD19 CAR T and consolidation therapy in 14 TP53-mutated r/r B-ALL children [J]. *Leukemia*, 2020, 34(12): 3382-3387. DOI: 10.1038/s41375-020-0831-z.
- [19] 陈惠仁, 张媛, 陈鹏, 等. CD19 嵌合抗原受体 T 细胞治疗急性淋巴细胞白血病患者接受移植后复发的疗效 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2019, 27 (4):1040- 1045. DOI: 10.19746/j.cnki.issn1009—2137.2019.04.008.

(收稿日期:2021-01-23)

(本文编辑:王叶青)