

· 综述 ·

## 伴TP53基因异常骨髓增生异常肿瘤的临床研究进展

陈百川, 黄慧君, 沈文怡\*

南京医科大学第一附属医院血液科, 江苏 南京 210029

**[摘要]** 骨髓增生异常肿瘤(myelodysplastic neoplasms, MDS)患者的预后与其细胞遗传学和分子遗传学特征密切相关, TP53基因作为MDS最常见的突变基因之一, 其异常是MDS独立的不良预后因素以及向急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)转化的危险因素之一。新近更新的第5版世界卫生组织血液淋巴肿瘤分类标准(the 5th edition of the who classification of haematolymphoid tumours, WHO 2022)以及髓系肿瘤和急性白血病的国际共识分类(international consensus classification of myeloid neoplasms and acute leukemia, ICC)将伴有TP53双等位基因失活(biallelic TP53 inactivation, biTP53)的MDS作为独立的亚型列出, 该亚型患者预后极差, 生存期极短。目前针对伴TP53基因异常的MDS患者的治疗尚未能有效改善该类患者预后, 新型靶向药物、免疫治疗等均在探索中, 本文就国内外对伴TP53基因异常的MDS的临床研究进展进行综述。

**[关键词]** 骨髓增生异常肿瘤; TP53; 预后; 治疗

**[中图分类号]** R733.3

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2024)02-271-06

**doi:** 10.7655/NYDXBNSN230864

### Clinical research progress on myelodysplastic neoplasms with TP53 gene abnormalities

CHEN Baichuan, HUANG Huijun, SHEN Wenyi\*

Department of Hematology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

**[Abstract]** The prognosis of patients with myelodysplastic neoplasms (MDS) is closely linked to their cytogenetic and molecular genetic characteristics. Among the most prevalent genetic mutations in MDS, the TP53 gene abnormalities stand out as an independent adverse prognostic factor for MDS and a significant risk factor for the progression to acute myeloid leukemia (AML). The recently updated 5th edition of the WHO classification of haematolymphoid tumours (WHO 2022) and international consensus classification of myeloid neoplasms and acute leukemia (ICC) recognizes MDS with TP53 biallelic inactivation (biTP53) as a distinct and independent subtype. Patients within this subtype face an exceedingly grim prognosis with an extremely short survival period. Currently, available treatments for MDS patients with TP53 gene abnormalities have proven ineffective in improving their prognosis. Consequently, there is a growing focus on exploring new avenues such as targeted therapies and immunotherapy. This article provides an in-depth review of the progress in clinical research related to MDS with TP53 gene abnormalities, both within domestic and international contexts.

**[Key words]** myelodysplastic neoplasms; TP53; prognosis; treatment

[J Nanjing Med Univ, 2024, 44(02): 271-276]

骨髓增生异常肿瘤(myelodysplastic neoplasms, MDS)是一组起源于造血干细胞的异质性髓系克隆性疾病, 其特征是髓系细胞发育异常, 表现为无效造血、难治性血细胞减少和向急性髓系白血病

(acute myeloid leukemia, AML)转化的高风险。第5版世界卫生组织血液淋巴肿瘤分类标准(the 5th edition of the who classification of haematolymphoid tumours, WHO 2022)以及急性白血病的国际共识分类(international consensus classification of myeloid neoplasms and acute leukemia, ICC)诊断标准均将TP53等位基因状态纳入MDS的分型诊断标准中, 并将伴有TP53双等位基因失活(biallelic TP53 inactiva-

**[基金项目]** 江苏省卫计委项目(Z201402); 国家自然科学基金(81400079); 江苏省六大人才高峰(WSN-026)

\*通信作者(Corresponding author), E-mail: bangbangswy@163.com

tion, biTP53)的MDS作为独立的亚型<sup>[1-2]</sup>,该类型预后极差,中位总生存期(overall survival, OS)仅8.7个月<sup>[3-4]</sup>。目前尚无针对伴TP53基因异常的MDS患者的明确有效治疗方案,治疗手段仍以去甲基化药物、异基因造血干细胞移植、最佳支持治疗以及临床试验等为主,部分新药临床试验显示出对此类患者的初步疗效,但仍需进一步大样本研究的验证<sup>[5-7]</sup>。本文就伴TP53基因异常的MDS的临床、分子学特征、预后特征及目前国内外治疗的研究进展进行如下综述。

## 1 MDS中TP53基因异常概况

TP53基因位于染色体17p13.1,是人类肿瘤发生过程中最常见的突变基因之一,大部分TP53基因异常会导致TP53功能部分或完全丧失,使细胞脱氧核糖核酸(deoxyribonucleic acid, DNA)损伤修复以及凋亡功能下调,最终破坏基因组的完整性和稳定性从而致病<sup>[8]</sup>。各类型TP53基因异常在MDS中的发生率远低于其在实体肿瘤中的比例,为5~10%<sup>[9]</sup>,包括点突变、大片段缺失、拷贝数中性的杂合性缺失(copy neutral loss of heterozygosity, cnLOH)等<sup>[4]</sup>。研究表明,TP53突变大多发生于第4~8号外显子区,最常见的突变位点为p.R248W/Q、p.R175H、p.P72R、p.R273H、p.Y220C等<sup>[10-11]</sup>。约2/3的伴TP53异常的MDS患者被检出存在TP53“多重打击”,导致biTP53,进一步导致MDS恶性克隆缺乏有功能的野生型p53蛋白。其中24%的患者携带多个位点的TP53突变,22%的患者同时出现基因突变和17号染色体短臂缺失,21%的患者为基因突变伴cnLOH<sup>[4]</sup>。

## 2 伴TP53基因异常MDS患者的临床及分子学特征

在MDS中,TP53基因异常通常与疾病高危、进展及AML转化相关<sup>[3-4,9,12]</sup>。一项研究表明,相比TP53野生型MDS(TP53-wildtype myelodysplastic neoplasms, TP53<sup>w</sup>-MDS)患者,TP53突变型MDS(TP53-mutated myelodysplastic neoplasms, TP53<sup>m</sup>-MDS)患者平均血小板计数更低( $47 \times 10^9$ 个/L vs.  $70 \times 10^9$ 个/L,  $P=0.002$ ),骨髓原始细胞比例更高(9% vs. 5%,  $P < 0.001$ )<sup>[12]</sup>。骨髓增生异常肿瘤伴TP53双等位基因失活(myelodysplastic neoplasms with biallelic TP53 inactivation, biTP53-MDS)患者比TP53单位点突变患者具有更高的骨髓原始细胞比例(9% vs. 4%,  $P < 0.001$ )、更低的全血细胞计数<sup>[4]</sup>。TP53突变和复杂核型(complex karyotype, CK)通常伴随发

生。一项研究表明,TP53<sup>m</sup>-MDS的中位染色体异常数为8,而TP53<sup>w</sup>-MDS患者的中位染色体异常数仅为4( $P < 0.001$ )<sup>[13]</sup>。MDS伴CK患者TP53突变比例可达78.3%,且TP53多位点突变的比例明显高于TP53单位点突变<sup>[3,14]</sup>,占TP53突变的89%<sup>[12]</sup>,提示残存的有功能的野生型p53蛋白在维持基因组稳定性中发挥至关重要的作用。

TP53<sup>m</sup>-MDS患者相比TP53<sup>w</sup>-MDS患者平均突变基因数目更多(2.52 vs. 1.96,  $P=0.016$ )<sup>[15]</sup>,且两者的高频突变基因也有差异<sup>[12]</sup>。国际工作组(international working group, IWG)一项研究提示TET2(10%)、DNMT3A(9%)是TP53<sup>m</sup>-MDS中最常见的共突变基因,而TP53<sup>w</sup>-MDS中最常见的突变基因为ASXL1(14%)、U2AF1(9%)、RUNX1(8%)、DNMT3A(8%)<sup>[12]</sup>;另一项纳入261例MDS患者的研究提示TP53<sup>m</sup>-MDS患者常见的共突变基因为TET2(15%)、DNMT3A(11%)、ASXL1(7%)和SF3B1(7%)<sup>[3]</sup>。亚组分析表明,TP53单位点突变MDS患者的平均基因突变数目显著高于biTP53患者,约90%的单位点突变患者存在1个及以上共突变基因,其中50%患者有3个及以上共突变基因;而高达40%的biTP53患者无共突变基因<sup>[4]</sup>。TP53单位点突变患者的TET2、SF3B1、ASXL1、RUNX1、SRSF2、JAK2、BCOR和CBL的突变频率显著高于biTP53患者<sup>[4]</sup>。在伴CK的TP53<sup>m</sup>-MDS患者中,平均共突变基因数目相比非CK患者更少<sup>[12]</sup>。

## 3 伴TP53基因异常MDS患者的预后特征

### 3.1 TP53等位基因状态及等位基因突变频率(variant allele frequency, VAF)对预后的影响

多项研究表明,TP53等位基因状态在MDS预后中有着重要作用<sup>[3-4,13]</sup>。biTP53是独立于修订版国际预后评分系统(revised international prognostic scoring system, IPSS-R)的不良预后因素,而TP53单位点突变患者与野生型TP53患者相比则无明显的生存劣势<sup>[4]</sup>。在Bernard等<sup>[4]</sup>的研究中,biTP53与TP53单位点突变MDS患者的中位OS分别为8.7个月 vs. 2.5年( $P < 0.001$ ),5年AML转化率分别为44% vs. 21%( $P < 0.001$ ),TP53<sup>w</sup>-MDS患者的中位OS为3.5年,TP53单位点突变与TP53<sup>w</sup>-MDS患者的OS差异无统计学意义。相比biTP53,TP53单位点突变MDS患者对去甲基化治疗、异基因造血干细胞移植有更佳的治疗反应<sup>[4]</sup>。

Yabe等<sup>[9]</sup>认为根据TP53 VAF值可以将MDS分

为不同的预后亚组,TP53 VAF>60%的患者比TP53 VAF<60%患者预后更差,中位OS为5.5个月 vs. 27个月( $P=0.044$ )。而Grob等<sup>[16]</sup>则认为TP53 VAF值对OS无显著影响。Swoboda等<sup>[17]</sup>分析了在环铁细胞增多的MDS患者中TP53 VAF值对预后的影响,发现TP53 VAF>40%与<20%的患者之间OS无差异(18.0个月 vs. 11.7个月, $P=0.77$ )。Montalban-Bravo等<sup>[3]</sup>的研究表明,伴CK的MDS患者的中位TP53 VAF值较不伴CK患者明显升高(33.9% vs. 5.1%, $P<0.001$ ),提示高TP53 VAF值更易合并CK可能是TP53 VAF值导致不良结局的原因之一。在疗效方面,TP53 VAF值下降程度与去甲基化治疗的客观缓解率(objective response rate, ORR)、OS呈正相关,而初治时TP53 VAF值越高,疾病持续缓解时间越短。TP53 VAF值在治疗有效的患者中呈现下降趋势,61%的MDS患者疾病进展或转AML时TP53 VAF值升高<sup>[3]</sup>。TP53 VAF值对MDS患者预后和疗效的影响还需要更多的临床研究去验证。

鉴于不同TP53等位基因状态拥有独特的生物学特征,且其对疾病转归有重要影响,近来WHO 2022以及ICC诊断标准均将其纳入MDS的诊断分型中,并将MDS-biTP53划分为独立的亚型<sup>[1-2]</sup>。WHO 2022标准诊断biTP53需满足以下条件之一:①存在≥2个不同位点的突变;②单位点突变,且TP53 VAF>50%;③单位点突变伴17号染色体短臂缺失(17p-);④单位点突变伴cnLOH<sup>[1]</sup>。ICC标准诊断biTP53需满足以下之一:①存在≥2个的基因突变位点, VAF值均>10%;②单位点突变,且 VAF>50%;③单位点突变伴17p-;④单位点突变伴cnLOH;⑤单位点突变伴CK<sup>[2]</sup>。

WHO 2022标准与ICC标准关于biTP53的诊断大体相同,且均未对不符合biTP53诊断标准的TP53<sup>m</sup>-MDS进行特别分类,但两者之间尚存在以下差异:①ICC标准认为多位点突变需 VAF值均>10%,而WHO 2022标准对此未作要求;②ICC标准认为TP53单位点突变合并CK时,即可诊断biTP53,而WHO 2022标准则未对此进行说明。哪种诊断标准更适合临床应用还需要更多的临床研究加以验证。

### 3.2 共突变情况对预后的影响

其他基因共突变状态对TP53<sup>m</sup>-MDS患者OS的影响尚无定论。Weinberg等<sup>[13]</sup>的研究提示在TP53<sup>m</sup>-MDS中,有无其他基因突变以及共突变基因数目均对OS没有显著影响。Bernard等<sup>[4]</sup>则报道,在TP53单位点突变MDS患者中,无共突变基因、1~2个共突

变基因、3~4个共突变基因、5个及以上共突变基因患者的5年生存率分别为81%、36%、26%、8%,存在显著差异;而biTP53患者的预后与共突变基因数目无关,5年OS均<6%。此外,在TP53突变的基础上获得新的基因突变可能是MDS疾病进展的驱动因素, Montalban-Bravo等<sup>[3]</sup>报道65%的TP53<sup>m</sup>-MDS患者在疾病进展时检测出新的基因突变,如IDH1、TET2、KDM6A等。

### 3.3 CK对预后的影响

CK被认为是MDS的独立预后不良因素,TP53突变合并CK预后更差<sup>[12,14,18]</sup>。有研究表明,TP53<sup>m</sup>-MDS伴CK的患者比不伴CK的患者的中位OS更短(10.7个月 vs. 22.1个月, $P<0.001$ )<sup>[3]</sup>。在一项关于异基因造血干细胞移植治疗TP53<sup>m</sup>-MDS/AML患者的研究中,9例伴有CK及12例无CK的TP53<sup>m</sup>-MDS/AML患者3年OS分别为38.1%和91.7%( $P=0.004$ )<sup>[19]</sup>。Stengel等<sup>[20]</sup>的研究显示,在TP53单位点突变MDS患者中,伴有CK比无CK的中位OS更短(14个月 vs. 46个月, $P=0.035$ );而在biTP53-MDS患者中,伴有CK与无CK的中位OS差异无统计学意义(4个月 vs. 2个月)。治疗相关MDS相比原发性MDS,biTP53发生率分别为84%和65%<sup>[4]</sup>,且更易合并CK<sup>[3-4,13,21]</sup>,预后更差<sup>[13]</sup>。

## 4 伴TP53基因异常的MDS的治疗

### 4.1 去甲基化药物(hypomethylation agents, HMA)为基础的治疗

HMA主要包括地西他滨(decitabine, DAC)和阿扎胞苷(azacitidine, AZA),目前仍是高危MDS的一线治疗选择<sup>[22-23]</sup>,主要通过降低基因启动子区域CpG岛的甲基化而达到治疗目的<sup>[24]</sup>。有研究表明,TP53<sup>m</sup>-MDS患者与TP53<sup>w</sup>-MDS患者相比,对HMA治疗的反应率没有显著差异(ORR:45% vs. 32%, $P=0.13$ ),但持续反应时间更短(5.7个月 vs. 28.5个月, $P=0.003$ )<sup>[22]</sup>。另一项研究则显示,TP53<sup>m</sup>-MDS患者较TP53<sup>w</sup>-MDS患者接受HMA治疗后更易达到完全缓解(complete remission, CR)/部分缓解(partial remission, PR)(83.3% vs. 71.4%, $P=0.012$ )<sup>[25]</sup>。Chang等<sup>[23]</sup>研究发现,接受HMA治疗的TP53<sup>m</sup>-MDS患者比TP53<sup>w</sup>-MDS患者更易达到CR(66.7% vs. 21.3%, $P=0.001$ ),但OS更短(14个月 vs. 39个月, $P=0.012$ ),可能与TP53<sup>m</sup>-MDS患者在达到CR后更易复发以及转AML有关。

维奈克拉是一种B细胞淋巴瘤-2基因(B-cell

lymphoma-2, BCL-2)抑制剂,可诱导依赖BCL-2及其下游信号通路生存的恶性细胞的凋亡<sup>[26]</sup>。Bazinet等<sup>[27]</sup>和Ball等<sup>[28]</sup>分别报道,维奈克拉联合HMA治疗TP53<sup>m</sup>-MDS患者的ORR为67%和36%。Ball等<sup>[28]</sup>报道维奈克拉联合HMA治疗MDS(11例伴有TP53突变)患者的中位OS为19.5个月,其中在HMA单药治疗失败后接受维奈克拉联合HMA治疗的患者的中位OS仍可达11.4个月。但Zeidan等<sup>[29]</sup>报道维奈克拉联合HMA治疗TP53<sup>m</sup>-MDS患者的ORR仅为20%。维奈克拉能否有效改善TP53<sup>m</sup>-MDS患者的预后,仍需更多研究数据验证。

#### 4.2 异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT)

allo-HSCT是唯一可能治愈MDS的治疗选择,但TP53<sup>m</sup>-MDS患者接受allo-HSCT后3年OS仅为20%<sup>[30]</sup>。一项关于allo-HSCT治疗TP53<sup>m</sup>-MDS/AML(21例MDS,21例AML)患者的研究显示,3年OS为66.3%,其中,23例TP53单位点突变患者3年OS为60.6%,8例biTP53患者3年OS为57.1%<sup>[19]</sup>。TP53突变是MDS患者接受allo-HSCT后复发、进展以及死亡的主要原因之一,这可能和TP53突变高度抑制免疫微环境以及造成免疫逃逸有关<sup>[30]</sup>。一项纳入21例MDS和26例AML患者的研究指出,TP53微小残留病变可作为allo-HSCT后预后预测因子,TP53突变完全清除组与TP53突变持续存在组的中位OS分别为21.7个月和8.1个月( $P=0.106$ )<sup>[31]</sup>。关于TP53突变患者移植后维持治疗的研究数据有限,需要更多临床试验进行探索。

#### 4.3 p53小分子稳定剂

Eprenetapopt(APR-246)是一种小分子p53蛋白稳定剂,通过恢复p53蛋白的构象和功能,从而诱导癌细胞的程序性凋亡<sup>[32]</sup>。APR-246联合AZA的协同作用是通过下调细胞中的FMS样酪氨酸激酶3(FMS-like tyrosine kinase 3,FLT3)通路介导的<sup>[33]</sup>。一项探索APR-246联合AZA治疗TP53<sup>m</sup>-MDS(40例)及TP53<sup>m</sup>-AML(11例)患者的Ⅱ期临床试验结果表明,接受AZA联合APR-246治疗的TP53<sup>m</sup>-MDS患者的ORR为73%,完全缓解率(complete remission rate, CRR)为50%,且TP53 VAF值在治疗有效的患者中呈下降趋势<sup>[5]</sup>。在另一项针对APR-246联合AZA用于TP53<sup>m</sup>-MDS(34例)及TP53<sup>m</sup>-AML(18例)患者的Ⅱ期临床试验中,TP53<sup>m</sup>-MDS患者的ORR为62%,中位缓解持续时间为10.4个月,且TP53 VAF与治疗反应持续时间、OS呈负相关<sup>[34]</sup>。在一项纳入19例

HSCT后TP53<sup>m</sup>-MDS患者及14例TP53<sup>m</sup>-AML患者的Ⅱ期临床试验中,1年OS为79%,中位OS为20.6个月<sup>[35]</sup>,接受AZA联合APR-246治疗的TP53<sup>m</sup>-MDS患者的中位OS为586 d<sup>[32]</sup>。仍需进一步行大样本量研究明确APR-246的治疗潜力。

#### 4.4 CD47单克隆抗体

CD47在正常细胞以及肿瘤细胞中普遍表达,可使癌细胞逃避免疫系统的监测,从而避免被巨噬细胞破坏<sup>[36-38]</sup>。Magrolimab是以CD47为靶点的免疫球蛋白G4(immunoglobulin G4, IgG4)单克隆抗体,抑制CD47的表达,使恶性细胞被免疫系统吞噬清除<sup>[36-38]</sup>。在一项研究Magrolimab联合AZA治疗初治高危MDS患者的Ⅰb期临床试验中,共纳入95例患者(TP53<sup>m</sup>-MDS 70例,TP53<sup>m</sup>-MDS 25例),结果显示TP53<sup>m</sup>-MDS患者的CRR为31%,未达到中位OS;TP53<sup>m</sup>-MDS患者的CRR为40%,中位OS为16.3个月<sup>[6]</sup>。另一项Magrolimab联合AZA用于初治中高危MDS(18例)以及AML(25例)患者的Ⅰb期临床试验中,Magrolimab联合AZA治疗初治MDS患者的ORR为100%,CRR为54%,其中2例TP53<sup>m</sup>-MDS患者中,1例CR,1例骨髓层面CR<sup>[39]</sup>。Magrolimab或许可以改善TP53突变患者的不良预后,但是仍需要更大样本量的研究去进一步验证。

#### 4.5 TIM-3单克隆抗体

T淋巴细胞免疫球蛋白及黏蛋白3(T cell immunoglobulin domain and mucin domain-3, TIM-3)是人体内的一种免疫调节因子,能诱导肿瘤细胞免疫耐受,并与白血病转化相关<sup>[40-42]</sup>。Sabatolimab是一种以TIM-3为靶点的IgG4抗体,通过抑制TIM-3从而阻断肿瘤细胞的免疫耐受,促进免疫系统清除恶性克隆<sup>[7]</sup>。一项关于Sabatolimab联合HMA治疗MDS的Ⅰb期临床试验中(共纳入53例患者,其中14例伴有TP53突变),ORR为56.9%,中位缓解持续时间为16.4个月,其中TP53<sup>m</sup>-MDS患者的ORR为71.4%,中位缓解持续时间则为21.5个月<sup>[7]</sup>。初步说明Sabatolimab在TP53<sup>m</sup>-MDS患者中的治疗优势,有待后续临床研究加以证实。

## 5 结 语

伴TP53基因异常的MDS患者具有独特的临床特征、细胞遗传学特征及基因突变谱系。biTP53 MDS患者相比TP53单位点突变的MDS患者预后更差,更易向AML转化,最近更新的WHO 2022及ICC分型诊断标准均将其归为独立的诊断亚型。目前

尚无公认的治疗手段能够显著改善该类患者的不良结局,CD47单抗、TIM-3单抗等新靶点药物和细胞及免疫治疗的探索性临床试验初步显现出治疗潜力,仍需进一步大规模临床试验论证。

[参考文献]

- [1] KHOURY J D, SOLARY E, ABLA O, et al. The 5th edition of the World Health Organization classification of haematolymphoid tumours: myeloid and histiocytic/dendritic neoplasms[J]. *Leukemia*, 2022, 36(7): 1703-1719
- [2] ARBER D A, ORAZI A, HASSERJIAN R P, et al. International consensus classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: integrating morphological, clinical, and genomic data[J]. *Blood*, 2022, 140(11): 1200-1228
- [3] MONTALBAN-BRAVO G, KANAGAL-SHAMANNA R, BENTON C B, et al. Genomic context and TP53 allele frequency define clinical outcomes in TP53-mutated myelodysplastic syndromes [J]. *Blood Adv*, 2020, 4(3): 482-495
- [4] BERNARD E, NANNYA Y, HASSERJIAN R P, et al. Implications of TP53 allelic state for genome stability, clinical presentation and outcomes in myelodysplastic syndromes[J]. *Nat Med*, 2020, 26(10): 1549-1556
- [5] SALLMAN D A, DEZERN A E, Garcia-Manero G, et al. Eprenetapopt (APR-246) and azacitidine in TP53-mutant myelodysplastic syndromes [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(14): 1584-1594
- [6] SALLMAN D A, AL MALKI M M, ASCH A S, et al. Magrolimab in combination with azacitidine for untreated higher - risk myelodysplastic syndromes (HR - MDS) : 5F9005 phase 1b study results[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(16\_suppl): 7017
- [7] ZEIDAN A M, AL-KALI A, BORATE U, et al. Sabatolimab (MBG453) combination treatment regimens for patients (pts) with higher - risk myelodysplastic syndromes (HR - MDS) : the MDS studies in the stimulus immuno-myeloid clinical trial program [J]. *Blood*, 2021, 138(Supplement\_1): 4669
- [8] SCHAAFSMA E, TAKACS E M, KAUR S, et al. Predicting clinical outcomes of cancer patients with a p53 deficiency gene signature[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 1317
- [9] YABE M, OMARBEKOVA A Z, HSU M, et al. TP53 combined phenotype score is associated with the clinical outcome of TP53 - mutated myelodysplastic syndromes [J]. *Cancers(Basel)*, 2021, 13(21): 5502
- [10] LI Y, WAN H, JING Y. Molecular characterization and clinical treatment of acute myeloid leukemia (AML) and myelodysplastic syndromes(MDS)patients with TP53 mutation[J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2021, 21(12): 841-851
- [11] SHEN K, HU D Y, ZHANG Z B, et al. Molecular characterization and prognosis of mutant TP53 acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome with excess blasts[J]. *Int J Lab Hematol*, 2023, 45(3): 344-352
- [12] HAASE D, STEVENSON K E, NEUBERG D, et al. TP53 mutation status divides myelodysplastic syndromes with complex karyotypes into distinct prognostic subgroups [J]. *Leukemia*, 2019, 33(7): 1747-1758
- [13] WEINBERG O K, SIDDON A, MADANAT Y F, et al. TP53 mutation defines a unique subgroup within complex karyotype de novo and therapy - related MDS/AML [J]. *Blood Adv*, 2022, 6(9): 2847-2853
- [14] NGUYEN - KHAC F, BIDET A, DAUDIGNON A, et al. The complex karyotype in hematological malignancies : a comprehensive overview by the francophone group of hematological Cytogenetics (GFCH) [J]. *Leukemia*, 2022, 36(6): 1451-1466
- [15] 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
- [16] GROB T, AL HINAI A S A, SANDERS M A, et al. Molecular characterization of mutant TP53 acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome [J]. *Blood*, 2022, 139(15): 2347-2354
- [17] SWOBODA D M, KANAGAL - SHAMANNA R, BRUNNER A M, et al. Marrow ring sideroblasts are highly predictive for TP53 mutation in MDS with excess blasts [J]. *Leukemia*, 2022, 36(4): 1189-1192
- [18] BERSANELLI M, TRAVAGLINO E, MEGGENDORFER M, et al. Classification and personalized prognostic assessment on the basis of clinical and genomic features in myelodysplastic syndromes [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(11): 1223-1233
- [19] 冯 丹, 王铭洋, 刘 佳, 等. 异基因造血干细胞移植治疗伴TP53基因异常骨髓增生异常综合征/急性髓系白血病42例疗效分析[J]. *中华血液学杂志*, 2023, 44(3): 222-229
- [20] STENGEL A, MEGGENDORFER M, WALTER W, et al. Interplay of TP53 allelic state, blast count and complex karyotype on survival of patients with AML and MDS [J]. *Blood Adv*, 2023, 7(18): 5540-5548
- [21] KUENDGEN A, NOMDEDEU M, TUECHLER H, et al. Therapy-related myelodysplastic syndromes deserve specific diagnostic sub-classification and risk-stratification - an approach to classification of patients with t-MDS [J]. *Leukemia*, 2021, 35(3): 835-849
- [22] TAKAHASHI K, PATEL K, BUESO - RAMOS C, et al. Clinical implications of TP53 mutations in myelodysplas-

- tic syndromes treated with hypomethylating agents [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(12):14172-14187
- [23] CHANG C K, ZHAO Y S, 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
- [24] MACBETH K J, CHOPRA V S, TANG L, et al. Combination of azacitidine and enasidenib enhances leukemic cell differentiation and cooperatively hypomethylates DNA [J]. *Exp Hematol*, 2021, 98:47-52
- [25] ZHANG L, CHEN K, LI Y, et al. Clinical outcomes and characteristics of patients with TP53 - mutated myelodysplastic syndromes [J]. *Hematology*, 2023, 28 (1) : 2181773
- [26] COJOCARI D, SMITH B N, PURKAL J J, et al. Pevonedistat and azacitidine upregulate NOXA (PMAIP1) to increase sensitivity to venetoclax in preclinical models of acute myeloid leukemia [J]. *Haematologica*, 2022, 107(4):825-835
- [27] BAZINET A, DARBANIYAN F, JABBOUR E, et al. Azacitidine plus venetoclax in patients with high-risk myelodysplastic syndromes or chronic myelomonocytic leukaemia: phase 1 results of a single - centre, dose - escalation, dose - expansion, phase 1-2 study [J]. *Lancet Haematol*, 2022, 9(10):e756-e765
- [28] BALL B J, FAMULARE C A, STEIN E M, et al. Venetoclax and hypomethylating agents (HMAs) induce high response rates in MDS, including patients after HMA therapy failure [J]. *Blood Adv*, 2020, 4(13):2866-2870
- [29] ZEIDAN A M, BORATE U, POLLYEA D A, et al. A phase 1b study of venetoclax and azacitidine combination in patients with relapsed or refractory myelodysplastic syndromes [J]. *Am J Hematol*, 2023, 98(2):272-281
- [30] LOSCHI M, FENAUX P, CLUZEAU T. How I treat TP53-mutated acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes [J]. *Cancers*, 2022, 14(18):4519
- [31] CHAN O, HUNTER A, TALATI C, et al. Impact of TP53 gene mutation clearance and conditioning intensity on outcome in MDS or AML patients prior to allogeneic stem cell transplantation [J]. *Blood*, 2019, 134 (Supplement\_1):149
- [32] MISHRA A, TAMARI R, DEZERN A E, et al. Phase II trial of eprenetapopt (APR-246) in combination with azacitidine (AZA) as maintenance therapy for TP53 mutated AML or MDS following allogeneic stem cell transplantation (SCT) [J]. *Blood*, 2021, 138 (Supplement 1):409
- [33] MAITI A, DAVER N G. Eprenetapopt in the post-transplant setting: mechanisms and future directions [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(34):3994-3997
- [34] CLUZEAU T, SEBERT M, RAHMÉ R, et al. Eprenetapopt plus azacitidine in TP53 - mutated myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia: a phase II study by the groupe francophone des myelodysplasies (GFM) [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(14):1575-1583
- [35] MISHRA A, TAMARI R, DEZERN A E, et al. Eprenetapopt plus azacitidine after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for TP53-mutant acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(34):3985-3993
- [36] JIA X, YAN B, TIAN X, et al. CD47/SIRP $\alpha$  pathway mediates cancer immune escape and immunotherapy [J]. *Int J Biol Sci*, 2021, 17(13):3281-3287
- [37] SWOBODA D M, SALLMAN D A. The promise of macrophage directed checkpoint inhibitors in myeloid malignancies [J]. *Best Pract Res Clin Haematol*, 2020, 33(4):101221
- [38] CHAO M P, TAKIMOTO C H, FENG D D, et al. Therapeutic targeting of the macrophage immune checkpoint CD47 in myeloid malignancies [J]. *Front Oncol*, 2019, 9:1380
- [39] SALLMAN D A, ASCH A S, AL MALKI M M, et al. The first - in - class anti - CD47 antibody magrolimab (5F9) in combination with azacitidine is effective in MDS and AML patients: ongoing phase 1b results [J]. *Blood*, 2019, 134(Supplement\_1):569
- [40] ZEIDAN A M, KOMROKJI R S, BRUNNER A M. TIM-3 pathway dysregulation and targeting in cancer [J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2021, 21(5):523-534
- [41] WOLF Y, ANDERSON A C, KUCHROO V K. TIM3 comes of age as an inhibitory receptor [J]. *Nat Rev Immunol*, 2020, 20(3):173-185
- [42] 王方方, 杭 筱, 施青青, 等. Tim3 在再生障碍性贫血和骨髓增生异常综合征鉴别诊断中的意义 [J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2020, 40(3):403-408

[收稿日期] 2023-10-19

(本文编辑:唐 震)