

卓越医见: 子十儿童肿瘤

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.004151

分子病理学技术在儿童白血病诊疗中的应用

王益佳¹, 庄栋皓¹, 闫苍昊¹, 郭陈壮², 付文静², 牛丽华², 游 华³, 章金涛¹

(1. 郑州大学河南省医药科学研究所, 郑州 450052; 2. 郑州大学第二附属医院病理科, 郑州 450014;

3. 四川省肿瘤医院·研究所, 四川省肿瘤临床医学研究中心, 四川省癌症防治中心,

电子科技大学附属肿瘤医院儿童肿瘤科, 成都 610041)

【摘要】儿童白血病作为儿童期最常见的恶性肿瘤,其分子异常呈现显著的亚型异质性与层级复杂性,对精准分型与动态风险分层提出严峻挑战。作为初诊分型的基石,传统病理学技术如染色体核型分析(conventional cytogenetics, CC)和荧光原位杂交(fluorescence in situ hybridization, FISH)在隐匿性染色体畸变及低增殖细胞群的检测中仍面临灵敏度不足的局限性。鉴于儿童白血病分子异常呈现显著的层级异质性与亚型特异性,其检测策略的优化不应局限于单一技术平台的性能提升,而应转向构建覆盖初诊分型、微小残留病(minimal residual disease, MRD)监测及复发评估的全病程分层整合体系。在技术定位层面,CC/FISH 侧重于染色体结构异常的识别与验证,实时荧光定量 PCR(real-time quantitative polymerase chain reaction, qPCR)和数字 PCR(digital polymerase chain reaction, dPCR)专注于已知分子靶标的高灵敏定量检测(如 MRD 监测),而二代测序(next-generation sequencing, NGS)则致力于复杂突变谱的系统性解析。3 种技术的临床价值并非简单的层级递进关系,而是取决于其与特定诊疗场景及分子异常类型的精准适配程度。因此,针对儿童白血病分子异常的层级异质性与病程特异性需求,构建多技术平台整合的检测体系,可系统性提升初诊分型准确性,优化 MRD 监测效能,并为精准治疗决策提供全面的分子依据。

【关键词】儿童白血病;分子分型;微小残留病;分子病理学;个体化治疗

【中图分类号】R733.7

【文献标志码】A

Application of molecular pathology techniques in the diagnosis and treatment of pediatric leukemia

Wang Yijia¹, Zhuang Donghao¹, Yan Canghao¹, Guo Chenzhuang², Fu Wenjing², Niu Lihua²,
You Hua³, Zhang Jintao¹(1. Henan Institute of Medical and Pharmaceutical Sciences, Zhengzhou University; 2. Department of Pathology,
The Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University; 3. Department of Pediatric Oncology,
Sichuan Clinical Research Center for Cancer, Sichuan Cancer Hospital & Institute, Sichuan Cancer Center,
Affiliated Cancer Hospital of University of Electronic Science and Technology of China)

【Abstract】As the most common malignant tumor in childhood, pediatric leukemia exhibits significant subtype heterogeneity and hierarchical complexity in its molecular abnormalities, posing a serious challenge to precise classification and dynamic risk stratification. As the cornerstone of initial diagnosis and classification, traditional pathological techniques, such as conventional cytogenetics (CC) and fluorescence in situ hybridization (FISH), are still limited by insufficient sensitivity in detecting cryptic chromosomal abnormalities and low-proliferative cell populations. Due to the significant hierarchical heterogeneity and subtype specificity of molecular abnormalities in pediatric leukemia, the optimization of detection strategies should not be limited to improving the performance of a single technical platform, but rather shift toward establishing a disease course-based integrated stratification system covering initial diagnosis, minimal residual disease (MRD) monitoring, and recurrence assessment. In terms of technical positioning, CC/FISH focuses on the identification and validation of chromosomal structural abnormalities; real-time quantitative PCR/digital PCR specializes in highly sensitive quantification of known molecular targets (such as MRD monitoring); next-generation sequencing is dedicated to systematic analysis of complex mutation profiles. The clinical value of these three techniques does not follow the simple pattern of hierarchical progression, but it depends on their precise suitability for specific diagnostic and therapeutic scenarios and the types of molecular abnormalities. Therefore, to address the hierarchical heterogeneity and disease-specific requirements of molecular abnormalities in pediatric leukemia, establishing an integrated testing system that combines multiple technological platforms can systematically improve the accuracy of initial diagnosis and classification, optimize the efficacy of MRD monitoring, and provide comprehensive molecular evidence for precision treatment decisions.

作者介绍:王益佳, Email: wyj19756@163.com,

研究方向: 肿瘤分子病理学。

通信作者:章金涛, Email: zhangjt66@163.com。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号: 81911530169)。

优先出版: <https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20260629.1737.010>

(2026-06-30)

leukemia, establishing an integrated testing system that combines multiple technological platforms can systematically improve the accuracy of initial diagnosis and classification, optimize the efficacy of MRD monitoring, and provide comprehensive molecular evidence for precision treatment decisions.

【Key words】pediatric leukemia; molecular classification; minimal residual disease; molecular pathology; individualized treatment

儿童白血病并非基于病理形态学的简单疾病分类,而是涵盖差异化分子驱动模式、层级性遗传复杂度及异质临床演化路径的高度异质性血液肿瘤谱系。作为儿童期最常见的恶性肿瘤,其不仅严重威胁患儿生命健康,也给家庭与社会带来沉重的医疗与经济负担。当前临床挑战已超越基础形态学诊断的确立,转而聚焦于初诊阶段的深度分子分层、治疗周期内的微小残留病(minimal residual disease, MRD)动态监测,以及贯穿全病程的复发风险精准评估。传统细胞遗传学技术仍是初诊分型的重要基础,但面对隐性重排、低肿瘤负荷及复杂突变谱等复杂情况时,其信息深度已难以完全满足精准诊疗需求。分子病理学技术的系统化应用,有望通过精准分型与动态监测,提升诊疗效率、避免无效治疗,切实减轻患儿家庭负担并优化医疗资源配置。基于这种现状,本文将从异常类型、检测层级、临床场景 3 个维度,阐述分子病理学技术在儿童白血病初诊分型、MRD 监测和精准治疗转化中的应用。

1 儿童白血病的分子分型特征

儿童白血病的分子异常呈现显著的亚型特异性与层级性结构。不同亚型在致病驱动事件类型、遗传复杂度梯度及分子标志物稳定性方面存在系统性差异,这些差异不仅决定疾病的生物学行为与演化轨迹,也构成多平台检测策略分层设计的理论逻辑。

儿童白血病以急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)最为常见,约占全部病例的 75%~80%。根据免疫表型,ALL 主要分为 B 系急性淋巴细胞白血病(B-cell acute lymphoblastic leukemia, B-ALL)和 T 系急性淋巴细胞白血病(T-cell acute lymphoblastic leukemia, T-ALL)^[1]。其中 B-ALL 约占 85%,且近年来 T-ALL 在青少年患者中的发病比例呈上升趋势,约占 20%^[2]。急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)约占儿童白血病的 15%~20%,是第二常见类型^[3]。此外,还有一些特殊类型,如急性早幼粒细胞白血病(acute promyelocytic leukemia, APL)、幼年型粒单核细胞白血病(juvenile myelomonocytic leukemia, JMML)、慢性粒细胞白血病(chronic myeloid leukemia, CML)等^[4]。在分子发病机制层面,ALL 本质上属于融合基因或染色体倍体异常驱动型疾病,其关键遗传事件多在白血病发生早期即已确立,并在后续克隆演化过程中保持相对稳定的基因组结构。这一特征不仅解释了 ALL 初诊时标志物丰度较高的现象,也为其可追踪性和 MRD 监测的稳定性提供了生物学基础,例如 B-ALL 中 ETV6::RUNX1 融合、高超二倍体及部分 ABL 类融合(ABL-class fusions)^[5]。在 AML 中,常见的分子异常如 CBFA2T3::GLIS2 融合基因,与急性巨核细胞白血病相关,并预示较差预后。BCL11B 结构变异常伴随 FLT3 内部串联重复(internal tandem duplication, FLT3-ITD)突变,且与较差的治疗反应相关^[6]。UBTF 串联重复(UBTF tandem duplication, UBTF-TD)则常与 FLT3-ITD 突变共现,表现为高 MRD 阳性率和较低生存率^[7]。在特殊类型中,APL 以 PML::RARA 融合基因为核心驱动,其分子背景相对单一。PML::RARA 融合

蛋白通过抑制维甲酸受体 α (retinoic acid receptor α , RAR α)介导的分化信号导致早幼粒细胞分化阻滞,在全反式维甲酸(all-trans retinoic acid, ATRA)和三氧化二砷(arsenic trioxide, ATO)治疗下可实现靶向分化恢复^[8]。JMML 的发病机制以大鼠肉瘤病毒癌基因同源物(rat sarcoma virus oncogene homolog, RAS)信号通路持续激活为核心,常见 NRAS、KRAS、PTPN11 及 NF1 突变。JMML 缺乏特征性融合基因标志,克隆演化速度快且预后较差^[9]。CML 则以 BCR::ABL1 融合为单一主导事件,形成稳定的激酶依赖性致病机制,其分子监测体系与成人基本一致。APL 和 CML 属于分子事件相对集中的单一驱动型疾病,而 JMML 则更接近通路突变驱动型疾病,这一区别决定了后续检测策略不能采用统一模板^[10-11]。总体而言,不同类型儿童白血病在分子驱动模式上呈现显著差异,这就要求检测策略必须与之匹配。这种分子异常类型及复杂度的差异构成了制定差异化分子病理学检测策略的理论基础。因此,充分将分子病理学技术应用于儿童白血病的初诊分型、MRD 监测及复发评估,是实现精准诊疗的关键路径。

2 儿童白血病分子异常层级与检测技术体系

儿童白血病的分子异常并非均一性分子事件叠加,而是由染色体结构异常、融合转录本及多基因突变谱共同构成的层级性体系。因此多技术平台的应用需依据其对应的分子异常层级与特定诊疗场景进行精准适配。

2.1 染色体异常与结构分辨率需求

在结构层级上,染色体核型分析(conventional cytogenetics, CC)与荧光原位杂交(fluorescence in situ hybridization, FISH)构成儿童白血病初诊分型的基础架构。其核心价值并非追求极高分辨率或高灵敏度动态监测,而在于对倍体异常、典型染色体易位及复杂核型等宏观结构改变进行快速识别与全局评估。具体而言,CC 提供全染色体组水平的系统性图谱,奠定疾病整体遗传背景,在 AML 诊疗中,CC 作为风险分层的核心依据,可识别 t(8;21)、inv(16)等特征性染色体易位及复杂核型等高危异常,而 FISH 则通过特异性荧光探针与靶序列进行杂交,实现对已知染色体结构异常的高分辨率定位检测^[12]。尤为关键的是,间期 FISH(interphase FISH, iFISH)不依赖细胞分裂状态,可在非分裂细胞中精准识别特定融合基因或拷贝数变异,有效弥补 CC 在隐性重排及亚显微异常检测中灵敏度的局限性^[13]。以 ALL 为例,ETV6::RUNX1 等亚显微水平的隐性融合常无法通过常规核型分析识别,而需依赖 FISH 予以确认^[14]。因此,FISH 不仅提升了结构异常的总体检出率,更将识别精度从染色体宏观结构层级推进至特定基因重排水平,从而使风险分层得以细化至特定分子亚型,为后续精准治疗提供关键分子依据^[15]。二者形成从全局筛查到靶向验证的互补格局,共同确立初诊阶段染色体异常的基础评估框架,为后续分子检测提供必要前提。

综上所述,CC 和 FISH 在儿童白血病中的核心价值在于完成染色体结构层级的评估,确立疾病遗传背景的宏观框

架。这一染色体结构层级的识别不仅为后续融合基因检测及突变谱分析提供了必要的遗传学背景参照,更构成整个分子病理检测体系的基础。在此基础上,检测策略逐步向更高分辨率(基因测序水平)及更高灵敏度(MRD 动态监测)的分子层面延伸。然而,需明确的是,尽管 CC/FISH 是初诊分型的重要基础,其技术优势主要集中于染色体结构异常的静态识别。对于低丰度残留病灶的定量监测及未知突变事件的动态追踪,其能力存在固有的局限性,这恰是后续实时荧光定量 PCR (real-time quantitative polymerase chain reaction, qPCR) 与二代测序(next-generation sequencing, NGS)技术是需要补足的方面。

2.2 融合基因异常与高灵敏定量检测需求

与染色体结构检测的作用不同,PCR 类技术的核心优势并非发现未知异常,而是针对已知分子标志物进行高灵敏度的定量追踪。因此,其在儿童白血病中的主要应用领域并非初诊的结构层级分型,而是贯穿治疗周期的 MRD 动态监测与疗效精准评估。从生物学基础看,儿童 ALL、AML 及 APL 等亚型常由特定融合基因(如 ETV6::RUNX1、BCR::ABL1、TCF3::PBX1 及 PML::RARA 等)驱动;这类融合事件多在白血病发生早期即已确立,并在后续克隆演化中保持转录稳定性,因而成为预后评估与 MRD 监测的理想分子标志物^[16]。在技术实现层面,qPCR 通过在扩增过程中实时监测荧光信号,实现对特定融合转录本或克隆性重排序列的绝对定量,其检测灵敏度可达 10^{-4} ~ 10^{-5} 水平^[17]。目前,qPCR 已广泛应用于 ETV6::RUNX1、BCR::ABL1、KMT2A 基因重排等常见融合基因的分子亚型确认及 MRD 定量追踪,在疗效动态评估和复发风险预警中发挥着不可替代的作用^[18]。此外,ALL 中免疫球蛋白/T 细胞受体(immunoglobulin/T-cell receptor, IG/TCR)基因重排因其高度的克隆特异性(每位患者具有独特的重排序列),可作为不依赖于融合基因的替代性 MRD 标志物,可以通过免疫球蛋白重链可变区基因(immunoglobulin heavy chain variable region, IGHV)检测^[19]。与融合转录本检测相比,IG/TCR 监测无需特定融合事件的存在,因而在缺乏可量化融合靶标的 ALL 亚型中具有独特的补充价值^[20]。基于 IG/TCR 的逆转录定量聚合酶链反应(reverse transcription quantitative polymerase chain reaction, RT-qPCR)定量检测已成为 ALL 中标准化的 MRD 监测手段之一。然而,其应用具有明确的技术前提,即需在初诊阶段完成该患者的特异性克隆重排序列的鉴定与靶标库建立(即克隆档案)。因此,该技术更适用于已建立规范化随访体系的医疗机构,作为实现长期持续监测的可靠工具。

总体而言,PCR 类技术(以 qPCR 为代表)在儿童白血病分子检测体系中承担着融合转录本及克隆性标志物的高灵敏定量监测功能,主要应用于 MRD 动态追踪,是连接初诊结构分型与治疗反应评估的关键技术桥梁,构成了从染色体结构层级向基因测序层级延伸的分子监测闭环^[21]。尤其是数字 PCR(digital PCR, dPCR)的临床应用,对于样本量有限、肿瘤负荷极低或需精准定量复发的 MRD 监测具有重要价值^[22]。其中,液滴数字 PCR(droplet digital PCR, ddPCR)作为

dPCR 的重要技术形式,可作为 qPCR 的重要补充,为复发风险评估提供更高精度的分子依据^[23]。

2.3 基因突变与高通量测序检测需求

在基因突变与信号通路层面,基因变异及表观遗传异常更集中体现了儿童白血病分子背景的高度复杂性。尤其在 AML 和 JMML 等非融合基因主导的疾病中,单基因检测往往难以完整揭示其异质性突变全景。以 AML 为例,TP53、RUNX1、FLT3、NPM1、CEBPA、RAS 通路及表观遗传调控相关基因的异常以单一驱动或协同共突变模式参与致病,这决定了其检测难点不在于发现孤立突变事件,而在于整合多维度的分子异常图谱^[24]。NGS 在儿童白血病中的核心价值,并非旨在替代传统技术完成单靶点验证,而在于通过单次检测整合多基因信息,系统性剖析 AML 等高度分子异质性疾病的患者特异性突变谱^[25]。相较于单基因检测,NGS 在识别低频率亚克隆突变、协同突变模式及隐匿性分子异常方面具有独特优势,因而更适用于复杂病例的精准分型、动态风险的再分层及复发时的克隆演化追踪。

随着公共基因组数据库与临床级靶向测序 panel 的持续完善,NGS 在儿童白血病中的角色已逐步从辅助验证工具演进为复杂分子背景剖析的核心平台^[26]。目前,多基因 NGS panel 已被广泛应用于结构异常、点突变及克隆性标志物的同步筛查,其价值主要体现在初诊分型的精准化补充、复杂病例的风险再分层,以及潜在治疗靶点的系统性鉴定^[27]。然而,NGS 在检测成本、生物信息学分析复杂度及临床流程标准化方面仍面临现实挑战。尽管 NGS-MRD 展现出较高的灵敏度与多维信息整合优势,但在常规临床环境中的标准化应用与广泛推广仍需进一步验证与规范。

综上所述,儿童白血病分子检测的优化路径并非追求单一技术性能的线性提升,而在于依据分子异常层级与临床应用场景构建多技术平台整合体系(图 1)。具体而言,CC/FISH 作为染色体结构异常的基础筛查与验证工具,适用于初诊阶段的整体遗传背景评估。PCR 类技术(qPCR/dPCR/ddPCR)凭借高灵敏度,承担已知融合基因及克隆性标志物的高灵敏动态定量监测,是 MRD 追踪的核心手段。而 NGS 则聚焦于复杂突变谱解析、隐匿性分子事件识别及复发耐药相关的克隆演化追踪,为分子异质性高的亚型提供深度分子背景。因此,儿童白血病分子病理检测并不存在单一最优技术。其临床价值的实现,在于通过多平台分层整合,建立覆盖初诊分型、MRD 动态监测及复发分子评估的全病程连续支撑体系,从而实现从染色体结构到基因序列、从静态分型到动态监测的精准诊疗闭环。

3 分子异常驱动精准治疗转化

分子病理技术在儿童白血病中的价值已实现从单纯的异常识别向临床决策支持的转变,其核心不仅在于完成分子分型,更在于将分型结果转化为风险分层依据、治疗选择标准及疗效监测指标^[28]。当前精准治疗实践主要围绕两类分子驱动模式展开,其一为融合基因或染色体结构变异所致的异常激酶驱动型,其形成较为明确的靶向药物匹配关系(如

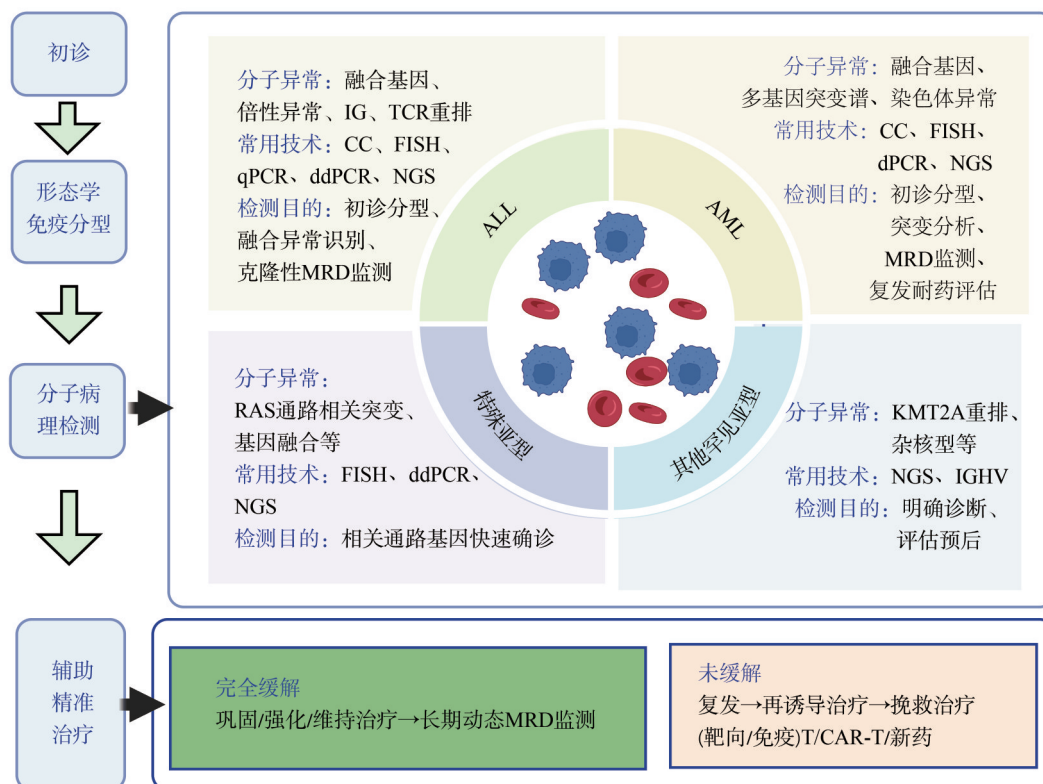


图1 儿童白血病分子检测流程

BCR::ABL1 对应酪氨酸激酶抑制剂),其二为关键信号通路(如RAS、JAK-STAT)持续性激活所致的分子依赖状态,其治疗更依赖多靶点联合干预及动态克隆重构监测。因此,分子检测的临床意义并非简单取决于发现异常的数量,而在于能否据此建立从异常识别到治疗干预,再到疗效评估的连续决策闭环,真正实现分子分型与临床管理的深度整合。

3.1 BCR-ABL1 及 ABL 类融合基因驱动型

BCR-ABL1 及 ABL 类融合基因是儿童白血病中激酶驱动型融合典型的代表。此类融合基因通过持续激活 ABL 激酶及其下游增殖、存活相关信号通路,形成明确的分子依赖状态,因而成为精准治疗最早实现临床转化且疗效最为确切的分子亚型之一^[29]。其临床价值不仅限于初诊分型,更在于检测结果可直接指导酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitor, TKI) 的引入时机、治疗强度调整及耐药后的用药策略优化。临床研究已证实,在传统化疗基础上联合 TKI 可显著改善患儿治疗结局;当检测到耐药突变或高危分子特征时,可进一步升级为更高代次或别构型 ABL 抑制剂进行个体化干预^[30]。由此可见,ABL 类融合驱动型白血病的精准治疗已进入依据分子特征动态优化用药策略的新阶段,而非停留在单纯的靶点发现层面。因此,其临床管理不应局限于初诊时的一次性分型,而需建立贯穿治疗全过程的分子监测闭环,从融合基因确诊、疗效动态评估到耐药突变识别,实现分子分型与用药策略的持续匹配与动态优化。

3.2 KMT2A 融合基因驱动型

KMT2A 重排(KMT2A rearrangement, KMT2A-r)在儿童

白血病中的临床价值,不仅体现为对其表观遗传致病机制的阐释,更在于其兼具高危预后标志物与潜在靶向治疗筛选指标的双重属性^[31]。因此,KMT2A 相关异常属于初诊阶段需优先识别的关键分子事件。与其他预后相对良好的稳定融合(如 ETV6-RUNX1)不同,KMT2A 重排提示这是一类生物学行为更具侵袭性、复发风险显著增高且治疗分层意义更强的高危分子亚群,其检测价值首先体现在早期高危病例的精准识别^[32]。随着 Menin 抑制剂等新型靶向治疗策略的发展,KMT2A 异常的检测意义已从单纯的预后分层标志进一步延伸至潜在治疗获益人群的筛选,成为连接分子分型与精准治疗转化的代表性分子事件之一^[33]。换言之,对 KMT2A 重排的检测价值,不在于解析其全部表观遗传调控机制,而在于尽早确立其高危分子属性,从而为后续强化治疗或靶向干预策略的选择提供关键决策依据。

3.3 RUNX1::RUNX1T1 融合基因驱动型

RUNX1::RUNX1T1 融合基因相关 AML 的临床价值,目前主要体现在其作为特征性分型标志物与可监测治疗反应靶标的双重属性,而非成熟的直接靶向治疗靶点。从分子机制而言,该融合基因将 RUNX1 的 Runt DNA 结合结构域与 RUNX1T1 的转录抑制结构域相连,形成具有异常转录调控功能的嵌合蛋白^[34]。RUNX1 作为造血干细胞及祖细胞分化的关键转录激活因子,其正常功能被 RUNX1T1 招募的核受体辅抑制子复合物(nuclear receptor co-repressor/silencing mediator for retinoid and thyroid receptors, NCoR/SMRT)及组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylases, HDACs)等表观遗传

抑制复合物所抑制,导致髓系分化阻滞和祖细胞异常增殖^[35]。因此,当前针对RUNX1::RUNX1T1的分子检测主要服务于疾病确诊、预后风险评估及MRD动态监测,尚未进入直接靶向治疗及指导靶向用药的阶段^[36]。尽管针对该融合蛋白的表观遗传调控机制及靶向干预策略正处于临床前探索阶段,但其现实价值恰恰在于提示并非所有可识别的分子异常均已具备成熟的药物匹配关系^[37]。换言之,RUNX1::RUNX1T1的检测实践阐明,分子分型与精准治疗转化之间存在策略成熟度的客观距离,分子检测的临床意义需依据现有干预手段的可及性进行分层评估,而非一概而论地等同于靶点即药物靶点。

3.4 信号通路驱动型异常与靶向治疗探索

信号通路驱动型异常与融合基因驱动型白血病的本质差异在于:前者体现的是可靶向分子依赖状态而非单一稳定结构变异,其检测价值首先在于高危亚群识别与治疗方向提示,而非提供标准化的固定监测靶标或单一用药方案。以RAS通路异常为例(常见于儿童AML及部分高危ALL),其检测意义主要在于识别通路依赖型分子亚群,为后续丝裂原活化蛋白激酶激酶(mitogen-activated protein kinase kinase, MEK)抑制剂或联合代谢干预等策略提供分层依据,而非直接对应某一固定治疗方案^[38]。鉴于RAS通路的代偿机制与克隆适应性,单一通路抑制往往疗效有限,因此这类异常的临床价值更多体现在指导联合干预策略与动态监测框架的建立,而非简单的从检测至用药的线性对应。Ph样急性淋巴细胞白血病(Philadelphia chromosome-like acute lymphoblastic leukemia, Ph-like ALL)中的细胞因子受体样因子2(cytokine receptor-like factor 2, CRLF2)/Janus 激酶(janus kinase, JAK)-信号转导及转录激活因子(signal transducer and activator of transcription, STAT)相关异常则是另一典型例证。此类检测首先服务于高危人群识别(提示更具侵袭性的生物学行为与更高复发风险),并提示潜在可靶向通路^[39]。尽管JAK抑制剂等策略已展现应用前景,但目前其核心价值仍在于分子分型与风险再分层,而非直接等同于成熟的治疗模板^[40]。

综上所述,对信号通路驱动型异常的检测,核心不在于证实异常本身的存在,而在于将其纳入联合治疗决策与全病程动态评估的整合框架,实现从检测先行到治疗策略持续优化的精准医学模式。

4 现存挑战与未来发展方向

尽管分子病理技术已在儿童白血病的初诊分型、MRD监测及复发评估中展现出重要价值,但其临床应用仍面临多重现实挑战。在技术标准化层面,不同检测平台(CC/FISH、PCR、NGS)在样本前处理、检测阈值设定、结果判读标准及报告规范等方面尚未完全统一,影响了多中心研究数据的可比性及临床决策的一致性。在卫生经济学层面,并非所有患儿均需接受高通量或高成本检测,如何依据初诊风险分层、MRD随访节点及复发评估场景进行差异化技术配置,以实现检测效用最大化,仍是临床实践亟待优化的关键问题。在

新技术转化层面,单细胞测序、液体活检等前沿技术虽展现出解析克隆异质性及无创监测的潜力,但受限于检测成本、标准化程度及儿童特异性循证证据的积累,其在常规诊疗中的广泛应用仍需时日。回归精准治疗本质,儿童白血病的分子异质性主要由融合基因驱动(如BCR-ABL1、KMT2A重排)与信号通路激活(如RAS、JAK-STAT)两大模式所主导,这决定了分子检测策略必须与之匹配,前者强调靶点确证与动态定量,后者侧重通路识别与联合干预指导。

展望未来,儿童白血病分子病理学的发展重点不应是简单地增加检测项目或盲目追求技术灵敏度的极限,而应致力于构建标准化、可解释且具备场景适配性的整合检测路径。唯有当分子异常识别能够稳定嵌入从分型、分层、监测到干预的连续临床决策流程,实现从发现异常到优化结局的临床转化,分子病理技术才能真正完成从科研工具向临床决策支持体系的范式升级。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

作者贡献声明 王益佳:研究主题构思与方案设计、文献收集与整理、论文撰写;庄栋皓:文献检索、整理与文章修改;闫苍昊:文献资料分析与内容校对;郭陈壮:文献整理;付文静:论文结构修改;牛丽华:文献整理支持;游华:论文结构与逻辑修改;章金涛:研究主题构思、论文审阅与修改指导

参 考 文 献

- [1] Pocock R, Mansour MR. T-ALL and T-LBL: a Notch apart[J]. Blood, 2024, 144(13): 1356-1357.
- [2] O' Connor D, Demeulemeester J, Conde L, et al. The clinicogenomic landscape of induction failure in childhood and young adult T-cell acute lymphoblastic leukemia[J]. J Clin Oncol, 2023, 41(19): 3545-3556.
- [3] Cruz-Rodriguez N, Deininger MW. Novel treatment strategies for chronic myeloid leukemia[J]. Blood, 2025, 145(9): 931-943.
- [4] Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: a review[J]. JAMA, 2025, 333(18): 1618.
- [5] 沈雨晴, 莫霖, 余璐, 等. 急性白血病患者行为特征的潜在类别分析及影响因素[J]. 重庆医科大学学报, 2024, 49(3): 303-310. Shen YQ, Mo L, Yu L, et al. Latent class analysis of behavioral characteristics of children with acute leukemia and associated influencing factors[J]. J Chongqing Med Univ, 2024, 49(3): 303-310.
- [6] Neault M, Lebert-Ghali CÉ, Fournier M, et al. CBFA2T3-GLIS2-dependent pediatric acute megakaryoblastic leukemia is driven by GLIS2 and sensitive to navitoclax[J]. Cell Rep, 2023, 42(9): 113084.
- [7] Duployez N, Vasseur L, Kim R, et al. UBTF tandem duplications define a distinct subtype of adult *de novo* acute myeloid leukemia[J]. Leukemia, 2023, 37(6): 1245-1253.
- [8] Yilmaz M, Kantarjian H, Ravandi F. Acute promyelocytic leukemia current treatment algorithms[J]. Blood Cancer J, 2021, 11(6): 123.
- [9] Dankyi NA, Padron E. If you build it, patients with rare cancers will come: a successful clinical trial in relapsed and refractory JMML[J]. Cancer Discov, 2024, 14(9): 1574-1576.
- [10] Krumbholz M, Dolnik A, Sträng E, et al. A high proportion of germline variants in pediatric chronic myeloid leukemia[J]. Mol Cancer, 2024, 23(1): 206.

- [11] Wintering A, Dvorak CC, Stieglitz E, et al. Juvenile myelomonocytic leukemia in the molecular era: a clinician's guide to diagnosis, risk stratification, and treatment[J]. *Blood Adv*, 2021, 5(22):4783–4793.
- [12] Forsberg M, Konopleva M. AML treatment: conventional chemotherapy and emerging novel agents[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2024, 45(5):430–448.
- [13] Liu RY, Tang Q, Sun P, et al. iFish: a comprehensive multi-omics database for fish genetics, transcriptional regulation, and epigenetic research[J]. *Nucleic Acids Res*, 2026, 54(D1):D1108–D1118.
- [14] Duma Z, Matsepene KC, Nkoana K, et al. Cytogenetic profile of chromosomal aberrations in leukemia using the fluorescence *in situ* hybridization (FISH) method at a tertiary institution in Gauteng province[J]. *Diagnostics*, 2025, 15(19):2429.
- [15] Cheng HY, Wang S, Luan WQ, et al. Combined detection and subclass characteristics analysis of CTCs and CTECs by SE-iFISH in ovarian cancer[J]. *Chin J Cancer Res*, 2021, 33(2):256–270.
- [16] Umeda M, Ma J, Westover T, et al. A new genomic framework to categorize pediatric acute myeloid leukemia[J]. *Nat Genet*, 2024, 56(2):281–293.
- [17] Chen D, Sutton R, Giles J, et al. Analytical quality controls for ddPCR detection of minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia[J]. *Clin Chem*, 2021, 67(10):1373–1383.
- [18] Zaliava M, Zuna J, Winkowska L, et al. Genomic DNA-based measurable residual disease monitoring in pediatric acute myeloid leukemia: unselected consecutive cohort study[J]. *Leukemia*, 2024, 38(1):21–30.
- [19] 张欢, 吴斌, 王月娇. circVRK1 靶向 miR-4428 调控急性淋巴细胞白血病 KOCL44 细胞增殖及凋亡的分子机制研究[J]. *四川大学学报(医学版)*, 2024, 55(4):872–877.
- Zhang H, Wu B, Wang YJ. Molecular mechanism of circVRK1 regulating the proliferation and apoptosis of acute lymphoblastic leukemia KOCL44 cells by targeting miR-4428[J]. *J Sichuan Univ Med Sci*, 2024, 55(4):872–877.
- [20] Hu YX, Zhou YL, Zhang MM, et al. CRISPR/Cas9-engineered universal CD19/CD22 dual-targeted CAR-T cell therapy for relapsed/refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia[J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(10):2764–2772.
- [21] Coakley M, Villacampa G, Sritharan P, et al. Comparison of circulating tumor DNA assays for molecular residual disease detection in early-stage triple-negative breast cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2024, 30(4):895–903.
- [22] Subhash VV, Huang L, Kamili A, et al. Whole-genome sequencing facilitates patient-specific quantitative PCR-based minimal residual disease monitoring in acute lymphoblastic leukaemia, neuroblastoma and Ewing sarcoma[J]. *Br J Cancer*, 2022, 126(3):482–491.
- [23] Ip BBK, Wong ATC, Law JHY, et al. Application of droplet digital PCR in minimal residual disease monitoring of rare fusion transcripts and mutations in haematological malignancies[J]. *Sci Rep*, 2024, 14:6400.
- [24] Umeda M, Liu YC, Karol SE, et al. Novel classification system and high-risk categories of pediatric acute myeloid leukemia[J]. *Haematologica*, 2025:1962–1972.
- [25] Krizsán S, Péterffy B, Egyed B, et al. Next-generation sequencing-based genomic profiling of children with acute myeloid leukemia[J]. *J Mol Diagn*, 2023, 25(8):555–568.
- [26] Newman H, Wong D, Wu JH, et al. Leveraging genomic diagnostics for prognostics and therapeutics in pediatric acute leukemia[J]. *HemaSphere*, 2025, 9(11):e70269.
- [27] Gil JV, Such E, Sargas C, et al. Design and validation of a custom next-generation sequencing panel in pediatric acute lymphoblastic leukemia[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(5):4440.
- [28] Gong XB, Kong PP, Yu T, et al. Adefovir dipivoxil inhibits APL progression through degradation of the oncoprotein PML-RARA[J]. *Exp Hematol Oncol*, 2022, 11(1):103.
- [29] Okabe S, Gotoh A. Effect of asciminib and vitamin K2 on Abelson tyrosine-kinase-inhibitor-resistant chronic myelogenous leukemia cells[J]. *BMC Cancer*, 2023, 23(1):827.
- [30] Zibrova D, Ernst T, Hochhaus A, et al. The BCR::ABL1 tyrosine kinase inhibitors ponatinib and nilotinib differentially affect endothelial angiogenesis and signalling[J]. *Mol Cell Biochem*, 2025, 480(3):1627–1643.
- [31] Issa GC, Aldoss I, DiPersio J, et al. The menin inhibitor revumenib in KMT2A-rearranged or NPM1-mutant leukaemia[J]. *Nature*, 2023, 615(7954):920–924.
- [32] Meyer C, Larghero P, Almeida Lopes B, et al. The KMT2A recombinome of acute leukemias in 2023[J]. *Leukemia*, 2023, 37(5):988–1005.
- [33] van Weelderen RE, Harrison CJ, Klein K, et al. Optimized cytogenetic risk-group stratification of KMT2A-rearranged pediatric acute myeloid leukemia[J]. *Blood Adv*, 2024, 8(12):3200–3213.
- [34] Sun Y, Wu YS, Pang GZ, et al. STING is crucial for the survival of RUNX1::RUNX1T1 leukemia cells[J]. *Leukemia*, 2024, 38(10):2102–2114.
- [35] Abdallah MG, Niibori-Nambu A, Morii M, et al. RUNX1-ETO (RUNX1-RUNX1T1) induces myeloid leukemia in mice in an age-dependent manner[J]. *Leukemia*, 2021, 35(10):2983–2988.
- [36] Yang M, Wang WT, Zhang GJ, et al. Clinical characteristics and therapeutic determinants of RUNX1::RUNX1T1 differ from those of CBFB::MYH11 acute myeloid leukemia[J]. *Haematologica*, 2025, 110(10):2281–2292.
- [37] Lu J, Xue SL, Wang Y, et al. Venetoclax and decitabine vs intensive chemotherapy as induction for young patients with newly diagnosed AML[J]. *Blood*, 2025, 145(22):2645–2655.
- [38] Han GQ, Cui MM, Lu PB, et al. Selective translation of nuclear mitochondrial respiratory proteins reprograms succinate metabolism in AML development and chemoresistance[J]. *Cell Stem Cell*, 2024, 31(12):1777–1793.
- [39] Tran TH, Tasian SK. How I treat Philadelphia chromosome-like acute lymphoblastic leukemia in children, adolescents, and young adults[J]. *Blood*, 2025, 145(1):20–34.
- [40] Moorman AV, Barretta E, Butler ER, et al. Prognostic impact of chromosomal abnormalities and copy number alterations in adult B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia: a UKALL14 study[J]. *Leukemia*, 2022, 36(3):625–636.
- (收稿:2026-01-20;修回:2026-05-19;录用:2026-05-21)
(责任编辑:周一青)
- 本文引用格式:
王益佳, 庄栋皓, 闫苍昊, 等. 分子病理学技术在儿童白血病诊疗中的应用[J]. *重庆医科大学学报*, 2026, 51(8):1088–1093.