

· 综述 ·

儿童肾母细胞瘤的临床病理及分子遗传学研究进展



全文二维码

储婧

安徽省儿童医院病理科, 合肥 230051

Email: chujing198603@163.com

【摘要】 肾母细胞瘤(wilms tumor, WT)是来源于肾胚基细胞的恶性胚胎性肿瘤,具有早期诊断困难、治疗后易复发、部分病理亚型预后差等特点。临床、病理组织学检查和分子遗传学检测在 WT 的正确诊断、指导治疗和预后评估方面扮演着重要角色。本文就 WT 临床病理学特征、分子遗传学、诊断、鉴别诊断的研究进展进行综述。

【关键词】 肾母细胞瘤; 临床病理; 分子遗传学; 外科手术; 儿童

基金项目: 安徽医科大学校科研基金(2023xkj218)

DOI:10.3760/cma.j.cn101785-202206038-018

Clinicopathological characteristics and research advances of pediatric Wilms tumor

Chu Jing

Department of Pathology, Anhui Provincial Children's Hospital, Hefei 230051, China

Email: chujing198603@163.com

【Abstract】 Wilms tumor (WT) is a malignant embryonal tumor derived from renal blastoid cells. It is characterized by a difficult early diagnosis, frequent recurrence after treatment and a poor prognosis of some pathological subtypes. A combination of clinical profiling, pathological examination and molecular genetic test is indispensable for making an accurate diagnosis, guiding therapy and prognostic prediction. This review summarized the clinicopathologic features, molecular genetics, diagnosis and differential diagnosis of WT as well as its research advances.

【Key words】 Wilms Tumor; Clinical Characteristics and Pathology; Molecular Genetics; Surgical Procedures, Operative; Child

Fund program: Intuition Grant of Anhui Medical University (2023xkj218)

DOI:10.3760/cma.j.cn101785-202206038-018

肾母细胞瘤(wilms tumor, WT)是儿童最常见的肾脏恶性肿瘤,发病高峰年龄为 2~3 岁,多为单侧发病,5%~10% 为双侧 WT,无明显性别差异^[1]。家族性发病率约为 2%^[2]。国际儿童肿瘤研究协会(International Society of Pediatric Oncology, SIOP)和儿童肿瘤研究协作组(Children's Oncology Group, COG)进行了前瞻性临床试验,发现约 85% 的 WT 患者可获得治愈。尽管 WT 总体预后良好,但弥漫间变型 WT 或经历复发的组织学良好型(favorable histology, FH) WT 患者总生存率(overall survival, OS)仍然较低^[3]。

一、临床表现

WT 患者通常无症状,主要在父母给患儿洗澡或穿衣时发现腹部肿块而就诊,或儿科医师在常规体检时发现肿块。也有部分患者出现血尿、高血压、发热或腰痛。若肿瘤破裂出血,患者会出现急腹症。双侧 WT 多见于有潜在遗传综合

征的患者,超过 15 种综合征与 WT 相关,包括 WAGR 综合征(WT、虹膜缺失、泌尿生殖系统畸形、智力发育迟缓),Denys-Drash 综合征(WT、男性假两性畸形、进行性肾功能损害)和 Beckwith-Wiedemann 综合征(WT、巨舌、腹壁缺损、偏侧肢体肥大、高胰岛素-低血糖症等)^[4]。

二、影像学及实验室检查

诊断 WT 的常用影像学检查包括 B 超、CT、磁共振成像等。CT 平扫显示以低密度为主的混杂密度型肿块,肿块内部可见液化坏死囊性变区,且能准确判断肿块对周围组织器官的侵犯及转移,这些信息可帮助临床医师准确制定个体化治疗方案^[5]。超声检查可观察到患侧肾脏体积变大,肿瘤表现为中低不均匀混合回声,也可因肿瘤发生囊性变或出血而出现囊性无回声区。此外,超声还能判断患者是否存在肾静脉或下腔静脉血栓,为治疗方案的制定提供参考依据^[6]。由

于 WT 缺乏特异性血清学肿瘤标志物,临床主要进行常规实验室检查,包括肝肾功能、乳酸脱氢酶、凝血功能、肿瘤五项等,肿瘤标志物(如神经元特异性烯醇化酶、甲胎蛋白)测定可协助鉴别诊断儿童神经母细胞瘤和畸胎瘤。尿液检查包括尿常规和尿代谢产物(尿高香草酸和苦杏仁酸)等。

三、病理学特点

(一)大体形态

WT 肿瘤体积通常较大,多数表现为单发、界限清楚的实性结节,有假包膜形成,切面灰白、灰红或灰褐色,质地可嫩如鱼肉状,或偏韧呈漩涡状,常见出血、坏死、囊性变。

(二)组织病理学

WT 是一种起源于肾胚细胞的恶性肿瘤,表现出发育中肾脏的各种特征,以及其他分化模式。大部分 WT 含有 3 种成分,包括未分化胚芽、上皮和间叶。胚芽细胞呈小圆形或卵圆形,核深染,核仁不明显,核分裂活跃,胞质极少。上皮成分主要形成原始肾小管和肾小球等结构,也可形成原始菊形团和腺管样结构,偶尔可见鳞状上皮或黏液纤毛上皮分化。间叶成分主要形成梭形细胞性成纤维细胞样结构,可显示异源性分化(如平滑肌、横纹肌、软骨和骨等),以横纹肌分化最多见。病理确诊 WT 的首要依据是原始肾胚芽成分。肿瘤细胞间变与治疗缺乏反应和预后较差相关,病理诊断肿瘤细胞间变必须同时符合以下三条标准:①非典型三极或多极核分裂像;②肿瘤细胞核深染;③肿瘤细胞核明显增大,直径至少是相邻同类型细胞的 3 倍。间变可发生在 WT 的上皮、胚芽甚至间叶成分中,呈局灶或弥漫性分布,局灶性间变定义为原发性肾肿瘤中存在明确间变性病灶,而其他区域肿瘤细胞无间变特征^[7]。WT 的三种组成成分在不同肿瘤中以不同比例存在,上皮或间叶为主型 WT 的诊断标准是上皮或间叶成分占肿瘤的 65% 以上,但胚芽成分必须少于 10% (如果 $\geq 10\%$, 则视为混合型)。另一方面,在 COG 分类中,如果上皮或间叶成分占肿瘤的 65% 以上,则称为上皮或间叶为主型,而不考虑剩余的肿瘤成分。在 COG 分类中,由 70% 上皮成分和 30% 胚芽成分组成的 WT 将被视为上皮为主型 WT,而同一肿瘤在 SIOP 分型中,如果胚芽成分大于 10%,则归入混合型。根据肿瘤术后组织病理学表现,WT 分为 FH 型和组织学不良型(unfavorable histology, UFH),FH 型主要包括混合型、上皮为主型以及间叶为主型;UFH 型包括胚芽为主型和间变型^[8]。

(三)免疫表型

免疫组织化学(immunohistochemistry, IHC)可辅助诊断 WT,在 WT 的三种成分中,肾胚芽表达肾母细胞瘤基因 1(Wilms tumor gene 1, WT-1)、CD56、波形蛋白;上皮成分表达细胞角蛋白(cytokeratin, CK)、上皮膜抗原(epithelial membrane antigen, EMA);间叶成分表达波形蛋白,存在横纹肌分化时表达结蛋白、肌浆蛋白、肌调节蛋白。研究发现一些指标与 WT 临床进展和预后相关,如 WT 中 P53 蛋白表达强度与肿瘤细胞间变显著正相关^[9]。程序性死亡配体 1(programmed death ligand 1, PD-L1)在 UFH-WT 中表达水平升高,

且与患者无事件生存率(event-free survival, EFS)和总体生存率相关^[10]。细胞周期蛋白 A 的表达强度与 WT 患者复发率和癌症特异性死亡率相关^[11]。转录因子 YY1 在 WT 的胚芽成分高表达,且与肿瘤转移发生率呈正相关^[12]。

四、分子遗传学

(一)染色体 1p 和 16q 杂合性缺失(loss of heterozygosity, LOH)

20 世纪 90 年代初,美国国家肾母细胞瘤研究组(National Wilms Tumor Study Group, NWTS)在对 WT 的第三次和第四次研究中,确定了 LOH 1p/16q 与 WT 复发率增高及总体生存率降低相关。对 WT 的第五次研究发现,若是 FH-WT 检出 LOH 1p/16q,那么这些患者的复发和死亡风险均显著增加^[13]。因此,LOH 1p/16q 被视为 WT 预后的一个独立影响因素,被纳入肿瘤风险分层。Dix 等^[14]将 FH-WT 检测出 LOH 1p/16q 的患者作为研究对象,发现使用 M 方案(长春新碱、放线菌素 D、阿霉素与环磷酰胺、依托泊苷交替使用)和放射治疗能够显著改善这些患者的 EFS。

(二)染色体 1q 扩增

染色体 1q 扩增与多种肿瘤的不良预后相关,使其成为 WT 的候选生物标志物。NWTS 对 WT 的第四次研究显示,1q 扩增与 WT 复发风险增加显著相关^[15]。这一发现在 NWTS 对 WT 的第五次研究中得到进一步验证,对 1 114 例单侧 FH-WT 进行分析发现,检出 1q 扩增的 1 期和 4 期患者 EFS 和 OS 明显降低^[16]。在最新的 COG 研究中,原发 FH-WT 的 1q 扩增检出率为 47%,复发样本检出率达 75%,COG 提出 1q 扩增与 WT 进展有关,并巩固了其在指导治疗中的作用^[17]。

(三)染色体 11p15 的 LOH

11p15 是肾母细胞瘤基因 2(Wilms tumor gene 2, WT2)区域的位点,Scott 等^[18]分析了 120 例 WT 患者资料,在 69% 的肿瘤中检出 LOH 11p15。COG 将极低风险 WT(very low-risk Wilms tumor, VLR-WT)定义为年龄 24 个月以下的 I 期 FH-WT,且肿瘤重量小于 550 克。VLR-WT 可行单纯肾切除术,然而 10%~15% 的 VLR-WT 患者在未接受化疗的情况下复发,研究发现 LOH 11p15 与 VLR-WT 复发相关^[19]。COG 建议将 LOH 11p15 纳入 VLR-WT 的风险分层,使临床医师对患者进行更精准的管理。

(四)肿瘤蛋白 53(tumor protein 53, TP53)

TP53 是一种重要的肿瘤抑制基因,研究发现在弥漫间变型 WT 儿童的血浆和血清循环肿瘤 DNA 中可检测到体细胞 TP53 突变^[20]。TP53 突变不仅与 WT 患者预后不良有关,亦与较差的免疫治疗效果有关^[21]。TP53 基因具有高度多态性,其中 TP53 rs1042522 C>G 多态性已在多种类型癌症中开展了研究,但在 WT 中未发现 TP53 rs1042522 C>G 多态性对肿瘤发生风险具有明显影响^[22]。另一项研究则发现 TP53 基因 Arg72Pro 多态性可能对中国儿童 WT 患病风险影响较小^[23]。

(五)WT 新的候选生物标志物

包括 WT1、WT2、FWT1、FWT2、CTNBN1、WTX 和 TP53 在

内的多个基因位点已被证实与 WT 发生有关^[24]。Chiang 等^[24]使用阵列比较基因组杂交技术分析了 6 例 WT 的基因拷贝数异常,结果发现在 6 例 WT 样本中均检测出 *NDUFV1*、*ZIC2*、*SIX1*、*NR2F2*、*MIR1469*、*SOX9*、*JAG1*、*MIR6870* 和 *GNAS* 的扩增,提示以上 9 个基因扩增是 WT 发生过程中的关键分子事件。WT 最常见的分子缺陷是印迹 11p15.5 区域的脱氧核糖核酸 (deoxyribonucleic acid, DNA) 甲基化异常。Pignata 等^[25]分析了 48 个 WT 样本中 7 个印迹基因座的 DNA 甲基化和染色体图谱,包括 *H19*、*KCNQ1OT1*、*PLAGL1*、*GNAS*、*MEST*、*GRB10* 和 *MEG3*,结果显示 35% 的病例出现了多个印迹基因的甲基化异常,且这些异常在高度侵袭性 WT 中更为常见。

端粒酶功能获得是人类癌症的标志性生物学过程之一,端粒酶蛋白由基因 *TERT* 编码,*TERT* 的核糖核酸 (ribonucleic acid, RNA) 水平增加与 WT 复发有关,弥漫间变型 WT 具有更高的 *TERT* 表达和端粒酶活性^[26]。研究发现 *TERT* 启动子突变、启动子高甲基化以及 *TERT* 基因组拷贝数增加是 WT 中 *TERT* 激活的潜在机制。而且 N-MYC 蛋白在 WT 肿瘤细胞中的过表达也会导致 *TERT* 启动子活性增强和转录水平增加^[26]。以上研究表明,WT 的端粒酶靶向治疗值得进一步研究。最近在 WT 中报道了 *SIX1/2* 基因以及微小 RNA 处理基因 (microRNA processing genes, miRNAPGs) 的突变,包括 *DICER1*、*DROSHA* 和 *DGCR8*。根据 SIOP 方案,术前化疗患者中,*SIX1/2* 和 *DROSHA/DGCR8* 突变是高危胚芽型 WT 的分子遗传学基础^[27]。此外,*SIX1/2* 和 *DROSHA/DGCR8* 突变的共同发生导致根据 COG 方案接受单纯肾切除术的 FH-WT 患者预后较差^[28]。Spreafico 等^[29]对平均分辨率为 8 Kb 的全基因组单核苷酸多态性阵列进行基因组分析,研究了 8 对原发性/复发性 WT 的基因组谱,证明 1q、3q、16q 和 17p 的 LOH 以及 *SIX1* 和 *DROSHA* 基因突变是 WT 复发的分子生物学基础。Ciceri 等^[30]证实 *SIX1* 和 miRNAPGs 突变可能在肿瘤进展和复发过程中发挥重要作用。

五、鉴别诊断

(一) 先天性中胚层肾瘤 (congenital mesoblastic nephroma, CMN)

CMN 是年龄 6 个月以下儿童最常见的肾脏肿瘤,根据病理学特征可将其分为经典型、细胞型和混合型。经典型与婴儿纤维瘤病相似;细胞型表现为细胞密度显著增加,核质比偏高,常见核分裂和坏死,类似于婴儿纤维肉瘤,但无 WT 的原始肾胚芽和上皮成分。IHC 显示 CMN 表达波形蛋白、结蛋白,而 CK、EMA、WT-1 阴性。大多数细胞型 CMN 具有特征性 *ETV6-NTRK3* 融合,还发现了少见的 *EML4-NTRK3/ALK*、以及 *KLHL7-BRAF* 融合^[31]。

(二) 肾透明细胞肉瘤 (clear cell sarcoma of kidney, CCSK)

CCSK 是发病率仅次于 WT 的儿童肾肿瘤,多见于 3 岁以下儿童。肿瘤细胞核多为圆形至椭圆形,染色质细,核仁不明显,胞浆染色浅或空泡化,巢状、梁索或栅栏状排列,间

质可见特征性“鸡爪样”血管网。肿瘤内不见肾胚芽和上皮成分,可与 WT 鉴别。CCSK 肿瘤细胞表达 vimentin、cyclin D1、Bcl-2 和 SATB2 等,不表达 CK、WT-1。CCSK 具有的分子遗传学异常包括 *BCOR*-内部串联重复、*BCOR-CCNB3* 融合、以及 *YWHAE-NUTM2* 融合^[32-33]。

(三) 肾恶性横纹肌样瘤 (malignant rhabdoid tumor of the kidney, MRTK)

MRTK 是一种高度恶性肿瘤,多发生于 3 岁以下儿童,组织学诊断是基于体积相对较大肿瘤细胞的观察,这些细胞具有偏心的细胞核和丰富的细胞质,胞质内可见嗜酸性包涵体,缺乏 WT 的胚芽、上皮和间叶成分。肿瘤细胞表达波形蛋白、CK 和 EMA,不表达 WT-1。在大多数 MRTK 中,位于染色体 22q11.2 的 *SMARCB1/INI1* 基因缺失和 (或) 突变,可与 WT 鉴别。

六、治疗和预后

WT 的治疗方案主要是手术联合放化疗,现代联合治疗方案使得患者的存活率从 30% 提升至 90% 以上,儿童 WT 采用基于风险的平衡治疗,最大限度控制肿瘤发展,同时使治疗相关毒性最小化。目前 WT 的治疗方案主要有两种,COG 主张先进行输尿管切除术和淋巴结取样,可提供完整肿瘤标本,为后续的放化疗提供明确病理诊断和分期。SIOP 主张先进行术前化疗,再行手术切除和放射治疗,原因是新辅助化疗可使肿瘤缩小和包裹,使得术中肿瘤破裂发生率降低^[35]。Hall 等^[36]比较了直接手术与术前化疗两种方案,指出二者治疗 WT 同样有效,在肿瘤破裂风险方面没有显著差异。也有学者指出非转移性 WT 的患儿均应在肿瘤切除之前接受化疗,与直接手术组相比,术前化疗组患者肿瘤分期有显著改善,这种改善导致接受放疗或多柔比星化疗的患儿减少了 20%,但两组的 5 年 OS 相似,分别为 79.6% 和 89.0%^[37]。研究表明术中肿瘤破裂、病理分型为弥漫间变型、对化疗不敏感、未进行正规术后化疗等均为 WT 复发的高危因素,经统计分析发现术后密切随访、早期诊断复发肿瘤、积极再次手术联合术后正规放化疗等措施可提高 WT 复发患者的 OS^[38]。Bahoush 等^[2]分析了其所在医院 10 年内收治的 WT 患者预后,所有患者根据 NWTS 协议进行治疗,结果表明 WT 患者的预后情况理想,并提出性别可能是 WT 预后的独立影响因素,而病理组织学分型和临床分期是 WT 预后更为重要的影响因素。

七、展望

WT 是一种临床和生物学表现均具有多样性的儿童肿瘤,准确的病理诊断对其治疗方案的选择至关重要,而分子遗传学改变则为指导治疗和预后评估提供了重要的参考依据。WT 的病理组织学分类目前仍在微调,包括弥漫间变型 WT 的诊断标准以及探索传统分期系统的改变。全基因组/外显子组测序和基因表达分析有助于进一步探索 WT 进展过程中的分子事件。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] 中华医学会儿外科学分会泌尿外科学组. 儿童肾母细胞瘤诊疗专家共识[J]. 中华小儿外科杂志, 2020, 41(7): 585-590. DOI:10.3760/cma.j.cn421158-20190805-00479.
Group of Urology, Branch of Pediatric Surgery, Chinese Medical Association. Expert Consensus on Managing Pediatric Nephroblastoma[J]. Chin J Pediatr Surg, 2020, 41(7): 585-590. DOI:10.3760/cma.j.cn421158-20190805-00479.
- [2] Bahoush G, Saeedi E. Outcome of children with Wilms' tumor in developing countries[J]. J Med Life, 2020, 13(4): 484-489. DOI:10.25122/jml-2019-0084.
- [3] Cunningham ME, Klug TD, Nuchtern JG, et al. Global disparities in Wilms tumor[J]. J Surg Res, 2020, 247: 34-51. DOI: 10.1016/j.jss.2019.10.044.
- [4] WHO Classification of Tumours Editorial Board. WHO classification of tumours: urinary and male genital tumors[M]. 5th ed. Lyon: IARC Press, 2022.
- [5] 徐丰, 郭春娜, 李博. CT 诊断肾母细胞瘤患儿的价值观察[J]. 中国 CT 和 MRI 杂志, 2021, 19(1): 135-137. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5131.2021.01.046.
Xu F, Guo CN, Li B. Diagnostic value of CT for nephroblastoma children[J]. Chin J CT and MRI, 2021, 19(1): 135-137. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5131.2021.01.046.
- [6] 陈慧敏, 殷一铭, 赵晓宁. 小儿肾母细胞瘤的超声图像特点分析[J]. 黑龙江医学, 2019, 43(7): 783-784. DOI: 10.3969/j.issn.1004-5775.2019.07.034.
Chen HM, Yin YM, Zhao XN. Ultrasonographic characteristics of nephroblastoma in children[J]. Heilongjiang Med J, 2019, 43(7): 783-784. DOI: 10.3969/j.issn.1004-5775.2019.07.034.
- [7] 杨文萍, 武海燕, 张文, 等. 儿童肾母细胞瘤病理诊断共识[J]. 中华病理学杂志, 2017, 46(3): 149-154. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2017.03.002.
Yang WP, Wu HY, Zhang W, et al. Consensus on pathologic diagnosis of Wilms' tumor in children[J]. Chin J Pathol, 2017, 46(3): 149-154. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2017.03.002.
- [8] 何巧, 张道恩, 陈湾湾, 等. “肾母细胞瘤的治疗建议 CCCC-WT-2016 方案”2019 修订版病理分类应用效果分析[J]. 中华病理学杂志, 2020, 49(4): 324-328. DOI: 10.3760/cma.j.cn112151-20191101-00706.
He Q, Zhang DE, Chen WW, et al. Application of pathological classification of “CCCC-WT-2016” (2019 Revision) for treating Wilms tumors[J]. Chin J Pathol, 2020, 49(4): 324-328. DOI: 10.3760/cma.j.cn112151-20191101-00706.
- [9] Morgan ED, Yahaya JJ, Ngaiza AI, et al. Immunohistochemical expression of P53 protein in nephroblastoma: a predictor of unfavorable prognosis[J]. J Egypt Natl Canc Inst, 2023, 35(1): 23. DOI: 10.1186/s43046-023-00183-2.
- [10] Zhang LJ, Jiao H, Shen MM, et al. Clinical significance of tumoral PD-L1 expression in Wilms tumors[J]. J Pediatr Urol, 2022, 18(1): 14.e1-14.e8. DOI: 10.1016/j.jpuro.2021.10.015.
- [11] Atwa AM, Hafez AT, Abdelhameed M, et al. Does immunohistochemical staining of P53, Ki 67 and cyclin A accurately predict Wilms tumor recurrence and survival? [J]. Arab J Urol, 2022, 20(3): 107-114. DOI: 10.1080/2090598X.2022.2058240.
- [12] Zapata-Tarres M, Juarez-Villegas LE, Maldonado-Valenzuela A, et al. Expression of YY1 in Wilms tumors with favorable histology is a risk factor for adverse outcomes[J]. Future Oncol, 2019, 15(11): 1231-1241. DOI: 10.2217/fon-2018-0764.
- [13] Grundy PE, Breslow NE, Li S, et al. Loss of heterozygosity for chromosomes 1p and 16q is an adverse prognostic factor in favorable-histology Wilms tumor: a report from the National Wilms Tumor Study Group[J]. J Clin Oncol, 2005, 23(29): 7312-7321. DOI: 10.1200/JCO.2005.01.2799.
- [14] Dix DB, Fernandez CV, Chi YY, et al. Augmentation of therapy for combined loss of heterozygosity 1p and 16q in favorable histology Wilms tumor: a Children's Oncology Group AREN0532 and AREN0533 study report[J]. J Clin Oncol, 2019, 37(30): 2769-2777. DOI: 10.1200/JCO.18.01972.
- [15] Gratias EJ, Jennings LJ, Anderson JR, et al. Gain of 1q is associated with inferior event-free and overall survival in patients with favorable histology Wilms tumor: a report from the Children's Oncology Group[J]. Cancer, 2013, 119(21): 3887-3894. DOI: 10.1002/cncr.28239.
- [16] Gratias EJ, Dome JS, Jennings LJ, et al. Association of chromosome 1q gain with inferior survival in favorable-histology Wilms tumor: a report from the Children's Oncology Group[J]. J Clin Oncol, 2016, 34(26): 3189-3194. DOI: 10.1200/JCO.2015.66.1140.
- [17] Gadd S, Huff V, Skol AD, et al. Genetic changes associated with relapse in favorable histology Wilms tumor: a Children's Oncology Group AREN03B2 study[J]. Cell Rep Med, 2022, 3(6): 100644. DOI: 10.1016/j.xcrm.2022.100644.
- [18] Scott RH, Murray A, Baskcomb L, et al. Stratification of Wilms tumor by genetic and epigenetic analysis[J]. Oncotarget, 2012, 3(3): 327-335. DOI: 10.18632/oncotarget.468.
- [19] Perlman EJ, Grundy PE, Anderson JR, et al. WT1 mutation and 11P15 loss of heterozygosity predict relapse in very low-risk Wilms tumors treated with surgery alone: a Children's Oncology Group study[J]. J Clin Oncol, 2011, 29(6): 698-703. DOI: 10.1200/JCO.2010.31.5192.
- [20] Treger TD, Chagtai T, Butcher R, et al. Somatic TP53 mutations are detectable in circulating tumor DNA from children with anaplastic Wilms tumors[J]. Transl Oncol, 2018, 11(6): 1301-1306. DOI: 10.1016/j.tranon.2018.08.006.
- [21] Gao Z, Lin J, Hong P, et al. Identification of key genes in Wilms tumor based on high-throughput RNA sequencing and their impacts on prognosis and immune responses[J]. J South Med Univ, 2024, 44(4): 727-738. DOI: 10.12122/j.issn.1673-4254.2024.04.15.
- [22] Liu P, Zhuo ZJ, Li WY, et al. TP53 rs1042522 C > G polymorphism and Wilms tumor susceptibility in Chinese children: a four-center case-control study[J]. Biosci Rep, 2019, 39(1): BSR20181891. DOI: 10.1042/BSR20181891.
- [23] Fu W, Zhuo ZJ, Jia W, et al. Association between TP53 gene Arg-72Pro polymorphism and Wilms' tumor risk in a Chinese population[J]. Onco Targets Ther, 2017, 10: 1149-1154. DOI: 10.2147/OTT.S131014.
- [24] Chiang MR, Kuo CW, Wang WC, et al. Correlations between histological and array comparative genomic hybridization characterizations of Wilms tumor[J]. Pathol Oncol Res, 2019, 25(3): 1199-1206. DOI: 10.1007/s12253-019-00601-8.
- [25] Pignata L, Palumbo O, Cerrato F, et al. Both epimutations and chromosome aberrations affect multiple imprinted loci in aggressive Wilms tumors[J]. Cancers (Basel), 2020, 12(11): 3411. DOI: 10.3390/cancers12113411.
- [26] Jablonowski CM, Gil HJ, Pinto EM, et al. TERT expression in

- Wilms tumor is regulated by promoter mutation or hypermethylation, WT1, and N-MYC [J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14 (7): 1655. DOI:10.3390/cancers14071655.
- [27] Wegert J, Ishaque N, Vardapour R, et al. Mutations in the SIX1/2 pathway and the DROSHA/DGCR8 miRNA microprocessor complex underlie high-risk blastemal type Wilms tumors [J]. *Cancer Cell*, 2015, 27 (2): 298–311. DOI: 10.1016/j.ccell.2015.01.002.
- [28] Walz AL, Ooms A, Gadd S, et al. Recurrent DGCR8, DROSHA, and SIX homeodomain mutations in favorable histology Wilms tumors [J]. *Cancer Cell*, 2015, 27 (2): 286–297. DOI: 10.1016/j.ccell.2015.01.003.
- [29] Spreafico F, Ciceri S, Gamba B, et al. Chromosomal anomalies at 1q,3,16q, and mutations of SIX1 and DROSHA genes underlie Wilms tumor recurrences [J]. *Oncotarget*, 2016, 7 (8): 8908–8915. DOI:10.18632/oncotarget.6950.
- [30] Ciceri S, Montalvão-de-Azevedo R, Tajbakhsh A, et al. Analysis of the mutational status of SIX1/2 and microRNA processing genes in paired primary and relapsed Wilms tumors and association with relapse [J]. *Cancer Gene Ther*, 2021, 28 (9): 1016–1024. DOI: 10.1038/s41417-020-00268-3.
- [31] Zhao ML, Yin MZ, Kuick CH, et al. Congenital mesoblastic nephroma is characterised by kinase mutations including EGFR internal tandem duplications, the ETV6-NTRK3 fusion, and the rare KLHL7-BRAF fusion [J]. *Histopathology*, 2020, 77 (4): 611–621. DOI:10.1111/his.14194.
- [32] Chen SH, Li M, Li R, et al. Clear cell sarcoma of the kidney in children: a clinicopathologic analysis of three cases [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2020, 13 (4): 771–777. DOI:10.1002/pbc.28151.
- [33] Yao XF, Zhang M, Tao J, et al. Clear cell sarcoma of kidney in children: a clinicopathological and molecular genetics analysis [J]. *Chin J Pathol*, 2024, 53 (7): 731–733. DOI:10.3760/cma.j.cn112151-20231020-00279.
- [34] Gokden N, Dawson K, Lindberg M. Malignant rhabdoid tumor arising in a mixed epithelial, stromal tumor of kidney: report of a male case, review of the literature [J]. *Pathol Res Pract*, 2020, 216 (10): 153151. DOI:10.1016/j.prp.2020.153151.
- [35] 王金湖, 蔡嘉斌, 李民驹, 等. 儿童肾母细胞瘤国际及国内治疗方案解读 [J]. *临床小儿外科杂志*, 2020, 19 (9): 765–774. DOI:10.3969/j.issn.1671-6353.2020.09.002.
- Wang JH, Cai JB, Li MJ, et al. Recent international and domestic advances in the diagnosis and treatment of Wilms tumor [J]. *J Clin Ped Sur*, 2020, 19 (9): 765–774. DOI:10.3969/j.issn.1671-6353.2020.09.002.
- [36] Hall G, Grant R, Weitzman S, et al. Predictors of surgical outcome in Wilms' tumor: a single-institution comparative experience [J]. *J Pediatr Surg*, 2006, 41 (5): 966–971. DOI:10.1016/j.jpedsurg.2006.01.017.
- [37] Mitchell C, Pritchard-Jones K, Shannon R, et al. Immediate nephrectomy versus preoperative chemotherapy in the management of non-metastatic Wilms' tumour: results of a randomised trial (UKW3) by the UK Children's Cancer Study Group [J]. *Eur J Cancer*, 2006, 42 (15): 2554–2562. DOI:10.1016/j.ejca.2006.05.026.
- [38] 谢晨捷, 顾松, 田瑞成, 等. 儿童复发肾母细胞瘤的治疗及预后相关因素分析 [J]. *临床小儿外科杂志*, 2021, 20 (5): 430–436. DOI:10.12260/1cxewkzz.2021.05.007.
- Xie CJ, Gu S, Tian RC, et al. Treatments and prognostic factors of recurrent Wilms' tumor in children [J]. *J Clin Ped Sur*, 2021, 20 (5): 430–436. DOI:10.12260/1cxewkzz.2021.05.007.
- (收稿日期: 2022-06-16)

本文引用格式: 储婧. 儿童肾母细胞瘤的临床病理及分子遗传学研究进展 [J]. *临床小儿外科杂志*, 2025, 24 (3): 296–300. DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202206038-018.

Citing this article as: Chu J. Clinicopathological characteristics and research advances of pediatric Wilms tumor [J]. *J Clin Ped Sur*, 2025, 24 (3): 296–300. DOI:10.3760/cma.j.cn101785-202206038-018.

· 编者 · 作者 · 读者 ·

本刊关于医学伦理问题及知情同意的要求

遵循医学伦理基本原则。当报告以人为研究对象的临床研究时,作者应该说明其遵循的程序是否符合负责人体试验的委员会(单位性的、地区性的或国家性的)所制订的伦理学标准,提供该委员会的批准文件(批准文号著录于论文中)及受试对象或其亲属的知情同意书。如无批准文件,需说明是否符合 2013 年修订的《赫尔辛基宣言》的基本原则。研究涉及实验动物时,材料与方法中需注明动物许可证号及实验操作是否遵循国家或单位的动物伦理操作规范。