

# 儿童肾母细胞瘤临床病理资料与预后的影响因素分析

储婧<sup>1</sup>

**[摘要]** 目的:探讨儿童肾母细胞瘤临床病理因素与预后的相关性。方法:回顾性分析 2008 年 1 月—2020 年 12 月安徽省儿童医院收治的 75 例肾母细胞瘤患者的临床病理资料,分析患者的年龄、性别、发病部位、临床分期、病理类型、Ki-67 增殖指数、治疗方法与预后的相关性。采用 SPSS 26.0 对数据进行统计分析,Graphpad prism7 绘图,Kaplan-Meier 生存分析中的 log-rank 检验对不同组间累积无进展生存率进行比较,Cox 比例风险模型筛选出影响患者预后的相关因素。结果:75 例患者,男 44 例、女 31 例,平均年龄(2.40±2.01)岁。中位随访时间 84 个月,期间 15 例死亡。log-rank 检验结果显示,年龄、临床分期、病理类型和 Ki-67 增殖指数与预后有一定的相关性,多变量分析显示,年龄、临床分期和病理类型为影响患者疾病进展或死亡的危险因素。结论:肾母细胞瘤是儿童最常见的泌尿系统肿瘤,早期发现、正确诊断、明确分期能协助临床医生评估个体风险,选择最佳治疗方法,提高生存率,改善预后。

**[关键词]** 肾母细胞瘤;儿童;临床病理因素;预后

**DOI:**10.13201/j.issn.1001-1420.2023.04.005

**[中图分类号]** R737.11 **[文献标志码]** A

## Clinicopathological data and prognostic factors of nephroblastoma in children

CHU Jing

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

Corresponding author: CHU Jing, E-mail: chujing198603@163.com

**Abstract Objective:** To investigate the correlations between the clinicopathological factors and prognosis of nephroblastoma in children. **Methods:** The clinicopathological data of 75 children with nephroblastoma treated in Anhui Children's Hospital from January 2008 to December 2020 were analyzed retrospectively. The correlations of prognosis with age, gender, location of onset, clinical stage, pathological type, Ki-67 proliferation index and treatment method were analyzed. The data were statistically analyzed using SPSS 26.0, and relevant charts were drawn with Graphpad Prism 7. In Kaplan-Meier survival analysis, the cumulative progression-free survival rates among various groups were compared using the log-rank test. The relevant factors influencing the prognoses in children were screened using the Cox proportional hazards model. **Results:** A total of 75 children were enrolled, including 44 boys and 31 girls, with an average age of (2.40±2.01) years. During the median follow-up duration of 84 months, 15 children died. On the one hand, the log-rank test showed that age, clinical stage, pathological type and Ki-67 proliferation index were correlated with the prognosis. On the other hand, multivariate analysis demonstrated that age, clinical stage and pathological type were the risk factors influencing disease progression or death. **Conclusion:** Nephroblastoma is the most common tumor of the urinary system in children. Early detection, correct diagnosis and definite staging can help clinicians evaluate individual risk, select the optimal treatment, enhance survival rate and improve prognosis.

**Key words** nephroblastoma; children; clinicopathological factors; prognosis

肾母细胞瘤(nephroblastoma)又称为 Wilms 瘤(Wilms tumour, WT),是起源于肾胚基细胞的恶性胚胎性肿瘤,在儿童实体瘤中,WT 的发病率约为 14%,在肾脏可单发或双侧发生,发病高峰年龄为 1~5 岁<sup>[1]</sup>。WT 最常见的症状是腹部肿块,其次是血尿,部分患者可能出现全身症状,包括高血压、乏力、厌食、体重减轻和发热,10%~25%的

患者可能有远处转移,通常转移至肺<sup>[2]</sup>。

在 WT 的治疗过程中,根据具体情况进行个体化治疗至关重要,精准的个体化治疗不仅节省医疗资源,也有利于患者的长远健康。本文回顾性收集我院 2008—2020 年诊治的 WT 患者的临床病理资料,分析与预后有关的因素。

### 1 资料与方法

#### 1.1 临床资料

收集安徽省儿童医院 2008 年 1 月—2020 年 12 月诊治的经病理确诊为 WT 的 75 例患者的临

<sup>1</sup>复旦大学附属儿科医院安徽医院 安徽省儿童医院病理科 (合肥,230051)

通信作者:储婧,E-mail:chujing198603@163.com

床病理资料,包括年龄、性别、发病部位、临床分期、治疗方法与预后情况。入组标准:①经病理组织学确诊为 WT;②接受正规手术和化疗,按期复查;③病例来源于安徽省儿童医院,临床资料完整;④死亡原因与该肿瘤有关。排除标准:①无病理诊断或病理诊断不明确;②临床资料不完整;③失随访;④放弃治疗。最终共 75 例患者纳入本研究。

### 1.2 方法

查阅安徽省儿童医院病例管理系统获得患者的临床资料,电话随访患者的预后情况,随访日期截至 2021 年 12 月。调阅病理科档案室切片确定患者的病理分型和 Ki-67 增殖指数。病理分型上,本研究参照北京儿童医院集团病理协作组的儿童 WT 诊断共识,依据 WT 的病理组织学将其分为低危、中危和高危组<sup>[3]</sup>。病理科标本经 10% 中性福尔马林溶液固定,石蜡包埋,4  $\mu\text{m}$  切片和苏木精-伊红(HE)染色,免疫组织化学染色采用 SP 法,所需试剂购自福州迈新生物技术开发有限公司。由 2 位高年资病理诊断医师阅片,确定病理分型和 Ki-67 增殖指数。

### 1.3 统计学方法

采用 SPSS 26.0 对数据进行统计分析,采用 Graphpad prism 7 进行绘图。符合正态分布的计量资料以  $\bar{X} \pm S$  表示,采用独立样本  $t$  检验;不符合正态分布的计量资料以中位数和四分位数间距  $[M(P_{25}, P_{75})]$  表示,采用非参数检验;计数资料采用例数(%)表示,采用 Fisher 确切概率法。采用 Kaplan-Meier 生存分析中的 log-rank 检验对不同

组间累积无进展生存率进行比较,采用 Cox 比例风险模型筛选影响患者预后的相关因素,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 研究人群的临床病理特征

共纳入 75 例患者,其中男 44 例、女 31 例;平均年龄  $(2.40 \pm 2.01)$  岁,其中  $\leq 2$  岁 51 例,  $> 2$  岁 24 例;左肾 35 例,右肾 40 例;临床分期: I 期 + II 期 63 例, III 期及以上 12 例;病理危险度分型:低危 + 中危 61 例,高危 14 例;平均 Ki-67 指数为  $(51.27 \pm 22.50)\%$ ,其中  $\leq 50\%$  40 例,  $> 50\%$  35 例;治疗方法先化疗后切除者 15 例,先切除后化疗者 60 例。随访时间为 12~156 个月,中位随访时间 84 个月。随访结果为生存 60 例,死亡 15 例。

### 2.2 研究人群临床病理特征和预后的关系

临床与病理特征和预后的关系分析结果见表 1。不同临床与病理特征和预后的关系经 log-rank 检验结果显示,年龄  $\leq 2$  岁患者平均生存时间为 137.81 个月,明显高于  $\geq 2$  岁患者的 95.88 个月(图 1);临床分期为 I 期 + II 期患者平均生存时间为 136.42 个月,明显高于 III 期及以上患者的 46.25 个月(图 2);病理类型为低危 + 中危患者平均生存时间为 136.29 个月,明显高于高危患者的 57.21 个月(图 3);Ki-67  $\leq 50\%$  患者平均生存时间为 137.28 个月,明显高于  $> 50\%$  患者的 106.20 个月(图 4),差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。不同性别、部位、治疗方法的患者平均生存时间均差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

表 1 临床与病理特征和预后的关系

指标	平均生存时间/月	平均生存时间的 95%CI	log-rank $\chi^2$	P 值
性别			0.463	0.496
男	117.45	98.66~136.25		
女	131.84	112.43~151.25		
年龄			6.987	0.008
$\leq 2$ 岁	137.81	124.14~151.48		
$> 2$ 岁	95.88	67.95~123.81		
部位			0.359	0.549
左肾	118.26	101.01~135.52		
右肾	121.58	101.79~141.38		
临床分期			16.645	$< 0.001$
I 期 + II 期	136.42	123.74~149.09		
III 期及以上	46.25	19.04~73.46		
病理类型			15.199	$< 0.001$
低危 + 中危	136.29	123.58~149		
高危	57.21	29.03~85.39		
Ki-67			5.558	0.018
$\leq 50\%$	137.28	123.6~150.97		
$> 50\%$	106.20	81.82~130.57		
治疗方法			0.009	0.924
先化疗后切除	111.80	86.25~137.35		
先切除后化疗	125.11	109.48~140.74		

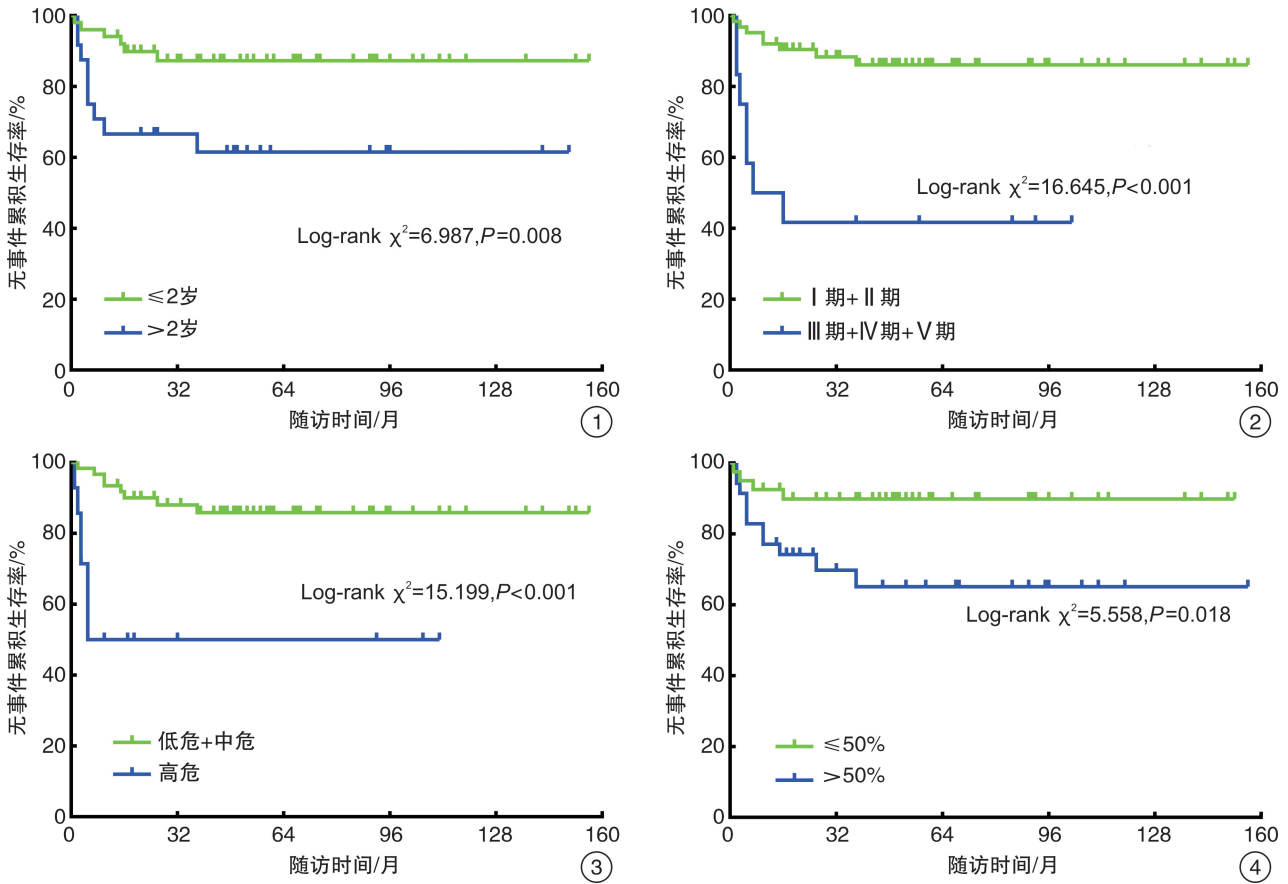


图 1 不同年龄患儿生存曲线；图 2 不同临床分期患儿生存曲线；图 3 不同病理危险度分型患儿生存曲线；图 4 肿瘤 Ki-67 增殖指数相关的患儿生存曲线

### 2.3 影响患者预后的多因素分析

以患者是否转移或死亡为状态变量,以随访时间为时间变量,以年龄、临床分期、病理类型、Ki-67 为自变量(各变量赋值情况见表 2),采用进入法建立 Cox 比例风险模型。结果显示年龄、临床分期、病理类型在模型中均差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),且年龄 $>2$ 岁( $HR = 3.308, P = 0.036$ )、临床分期为Ⅲ期及以上( $HR = 4.627, P = 0.015$ )、病理类型为高危( $HR = 3.690, P = 0.044$ )均为影响患者发生进展或死亡的危险因素。影响患者预后

的 Cox 比例风险模型结果见表 3。

表 2 变量赋值表

变量	赋值
随访时间	数值型
预后	存活=0;转移/死亡=1
年龄	≤2岁=1;>2岁=2
临床分期	I期+II期=1;III期及以上=2
病理类型	低危+中危=1;高危=2
Ki-67	≤50%=1;>50%=2

表 3 影响患者预后的 Cox 比例风险模型

因素	B	SE	Wald $\chi^2$	P	HR(95%CI)
年龄					
≤2岁					1.000
>2岁	1.196	0.570	4.409	0.036	3.308(1.083,10.105)
临床分期					
I期+II期					1.000
III期及以上	1.532	0.631	5.889	0.015	4.627(1.343,15.944)
病理类型					
低危+中危					1.000
高危	1.306	0.649	4.044	0.044	3.690(1.034,13.174)
Ki-67					
≤50%					1.000
>50%	1.210	0.631	3.672	0.055	3.353(0.973,11.561)

### 3 讨论

随着现代医学的发展,WT患者总生存率(overall survival, OS)从几十年前的30%显著提高到近90%,但某些亚组包括那些具有不利组织学和分子特征、双侧和复发性疾病的患者OS仍远低于90%,且大约15%的患者会出现肿瘤复发或转移<sup>[4]</sup>。本文结合WT患者的临床病理资料,分析影响WT预后因素。

1976年,在D'Angio等<sup>[5]</sup>的报道中,国家Wilms瘤研究组(the National Wilms Tumor Study Group, NWTSG)首次将年龄作为影响预后的因素,年龄较大被认为是复发和病死率高的不利因素。Hol等<sup>[6]</sup>对欧洲儿童肿瘤研究协作组(International Society of Pediatric Oncology)SIOP93-01和SIOP2001队列(包括5631例WT病例)进行的迄今为止规模最大的研究证实,年龄作为线性因素与疾病复发显著且独立相关,诊断年龄 $\geq 4$ 岁与更高肿瘤分期、高危组织学亚型和肿瘤体积更大显著相关;同时随着年龄增长,弥漫间变型(diffuse anaplastic, DA)和染色体杂合性(LOH)缺失发生率增高。在非洲II~V期WT患者中,研究者通过比较 $\geq 8$ 岁WT患者和 $< 8$ 岁或 $< 4$ 岁的预后,发现尽管在 $< 4$ 岁的儿童中观察到了更好结果的趋势,但年龄对预后没有显著影响<sup>[7]</sup>。本研究中,年龄 $\leq 2$ 岁患者平均生存时间为137.81个月,明显高于 $\geq 2$ 岁患者的95.88个月,在多因素分析中,也发现年龄是疾病发生发展的独立影响因素。

分期是决定WT治疗和预后的因素之一,本术前化疗组WT参照SIOP分期系统,直接手术组参照北美儿童肿瘤研究协作组(the Children's Oncology Group, COG)<sup>[8]</sup>。在单变量分析中,日本儿童WT研究组报告了所有登记在册的WT患者的无复发生存率(relapse-free survival, RFS),I~III期的RFS超过90%,但IV期WT的结果明显较差(RFS: 66.2%)<sup>[9]</sup>。而在NWTS-4和NWTS-5研究中,I~IV期的组织学良好型(favorable histology, FH)FH-WT患者2年RFS和8年无症状生存率(event-free survival, EFS)无明显差异<sup>[10-11]</sup>。本研究结果显示I+II期的平均生存时间显著高于III+IV期,且临床分期是生存状态的独立影响因素。本研究中IV期患者在治疗期间或随访时均发现肝或肺转移,尽管根据NWTSG研究,诊断FH-WT时转移的位置(肺、肝或其他)不具有预后意义<sup>[12]</sup>。但转移性疾病对化疗的反应目前被认为是比转移灶更重要的预后指标<sup>[13]</sup>,这提示临床在发现原发肿瘤后,应进行全面检查,及时发现转移灶并选择合适治疗以改善预后。

NWTS-5研究的临床I期WT患者,不良组织学型(unfavorable histology, UFH)的4年EFS

和OS估计值为69.5%和82.6%;相比之下,FH4年EFS和OS估计值为92.4%和98.3%。UFH更常见于高分期肿瘤(III~IV期)<sup>[14]</sup>。单变量分析中组织学间变型与总生存期短相关,同时在多变量分析中与死亡风险增加亦显著相关<sup>[15]</sup>。本文的高危组包括胚芽型和间变型,统计结果显示低中危患者平均生存时间明显高于高危患者,且是影响疾病进展的危险因素。

Ki-67,一种与细胞增殖相关的核抗原,高Ki-67增殖指数与更具侵袭性的临床行为相关,并且是远处转移和肿瘤相关死亡的重要相关因素<sup>[16]</sup>。Ki-67指数是肾上腺皮质癌术后患者预后的独立影响因素,其与肿瘤分期联合可显著提高预测预后的能力<sup>[17]</sup>。有学者发现Ki-67增殖指数与肿瘤分期之间存在显著相关性,且在病理学显示与上皮成分相比,胚芽显示更高的Ki-67增殖指数<sup>[18]</sup>。本文Ki-67数值 $\leq 50\%$ 患者平均生存时间高于 $> 50\%$ 患者,但多因素分析显示Ki-67并不是疾病进展的影响因素。

随着分子病理学的发展,染色体相关的预后标志物出现在我们的视野中。染色体1q扩增与WT患者预后相关,Gratias等<sup>[19]</sup>发现在I期和IV期患者中,1q扩增与较差的EFS相关,且1q扩增的肿瘤更具侵袭性并具有转移潜力。COG计划在下一系列研究中使用1q扩增进行风险分层。对随访时间较长的NWTS-5患者的最新分析表明,单变量生存分析中,LOH1p和LOH16q以及LOH1p/16q与EFS相关。当在多变量分析中调整1q扩增时,1p和(或)16q的LOH的预后意义消失,而1q扩增的预后相关性仍然存在。然而,LOH1p和LOH16q似乎与1q扩增显著相关,当分别分析有和没有1q扩增的患者时,1p和(或)16q的LOH具有独立的预后价值,特别是在没有1q扩增的患者中<sup>[18]</sup>。研究结果表明,LOH1p和(或)16q可能有助于对1q未扩增状态患者进行风险分层。

综上所述,本研究描述了2008—2020年所有WT患者的单一机构分析,发现年龄、临床分期、病理类型和Ki-67指数对儿童WT的预后有影响,其中年龄、临床分期与病理类型是预后的独立影响因素。由于肿瘤分期和病理分型较容易获得正确数据,因此它们在发展中国家是有效的预后分析工具,分子生物学标志物(如1q扩增和LOH1p/16q)代表了更精确预后因素。总之,早期诊断、明确分期、正确治疗结合新的预后相关遗传特征将会进一步改善WT患者预后。

**利益冲突** 作者声明不存在利益冲突

### 参考文献

- [1] Al-Hussain T, Ali A, Akhtar M. Wilms tumor: an update[J]. Adv Anat Pathol, 2014, 21(3): 166-173.



- [2] Illade L, Hernandez-Marques C, Cormenzana M, et al. [Wilms' tumour: A review of 15 years recent experience][J]. *An Pediatr (Engl Ed)*, 2018, 88(3): 140-149.
- [3] 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.
- [4] Dome JS, Graf N, Geller JI, et al. Advances in Wilms Tumor Treatment and Biology: Progress Through International Collaboration[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(27): 2999-3007.
- [5] D'Angio GJ, Evans AE, Breslow N, et al. The treatment of Wilms' tumor: Results of the national Wilms' tumor study[J]. *Cancer*, 1976, 38(2): 633-646.
- [6] Hol JA, Lopez-Yurda MI, Van Tinteren H, et al. Prognostic significance of age in 5631 patients with Wilms tumour prospectively registered in International Society of Paediatric Oncology (SIOP) 93-01 and 2001[J]. *PLoS One*, 2019, 14(8): e0221373.
- [7] Aronson DC, Hadley GP. Age is not a prognostic factor in children with Wilms tumor beyond stage I in Africa[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2014, 61(6): 987-989.
- [8] 中华医学会小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.
- [9] Koshinaga T, Takimoto T, Oue T, et al. Outcome of renal tumors registered in Japan Wilms Tumor Study-2 (JWiTS-2): A report from the Japan Children's Cancer Group (JCCG) [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2018, 65(7): e27056.
- [10] Green DM, Breslow NE, Beckwith JB, et al. Comparison between single-dose and divided-dose administration of dactinomycin and doxorubicin for patients with Wilms' tumor: a report from the National Wilms' Tumor Study Group[J]. *J Clin Oncol*, 1998, 16(1): 237-45.
- [11] 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.
- [12] Ehrlich PF, Ferrer FA, Ritchey ML, et al. Hepatic metastasis at diagnosis in patients with Wilms tumor is not an independent adverse prognostic factor for stage IV Wilms tumor: a report from the Children's Oncology Group/National Wilms Tumor Study Group [J]. *Ann Surg*, 2009, 250(4): 642-648.
- [13] Dix DB, Seibel NL, Chi YY, et al. Treatment of Stage IV Favorable Histology Wilms Tumor With Lung Metastases: A Report From the Children's Oncology Group AREN0533 Study[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(16): 1564-1570.
- [14] Dome JS, Cotton CA, Perlman EJ, et al. Treatment of anaplastic histology Wilms' tumor: results from the fifth National Wilms' Tumor Study[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(15): 2352-2358.
- [15] Honeyman JN, Rich BS, McEvoy MP, et al. Factors associated with relapse and survival in Wilms tumor: a multivariate analysis[J]. *J Pediatr Surg*, 2012, 47(6): 1228-1233.
- [16] Berrebi D, Leclerc J, Schleiermacher G, et al. High cyclin E staining index in blastemal, stromal or epithelial cells is correlated with tumor aggressiveness in patients with nephroblastoma [J]. *PLoS One*, 2008, 3(5): e2216.
- [17] 马成泉, 周智恩, 张震宇, 等. Ki-67 指数对肾上腺皮质癌术后的预后评估价值[J]. *临床泌尿外科杂志*, 2022, 37(4): 257-260.
- [18] Krishna OH, Kayla G, Abdul Aleem M, et al. Immunohistochemical Expression of Ki67 and p53 in Wilms Tumor and Its Relationship with Tumor Histology and Stage at Presentation[J]. *Patholog Res Int*, 2016, 2016: 6123951.
- [19] 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.

(收稿日期: 2022-06-20)