

© 2024 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Поступила 14.06.2024
Принята к печати 15.07.2024



EDN: FFRPLA

Контактная информация:

Смирнова Лилия Андреевна,
врач-детский онколог отделения
клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: liliya.smirnova94@mail.ru

DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-3-68-79

Метанефральные опухоли у детей и подростков: клинические, морфологические и молекулярно- генетические характеристики

Л.А. Смирнова, А.М. Митрофанова, М.В. Телешова, Н.Н. Меркулов, Д.М. Коновалов,
Д.Г. Ахаладзе, А.Е. Друй, Е.В. Райкина, Т.В. Шаманская, Н.С. Грачев, Д.Ю. Качанов

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии
и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Метанефральные опухоли (МО) – группа редких опухолей почек детского возраста, состоящих из эпителиальных и/или стромальных клеточных элементов и характеризующихся разнообразными гистопатологическими признаками. МО включают метанефральную аденому (МА), метанефральную аденофибром (МАФ) и метанефральную стромальную опухоль (МСО). Целью настоящего исследования явился ретроспективный анализ клинических и молекулярно-генетических характеристик МО, верифицированных в патологоанатомическом отделении ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. Исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Проведен ретроспективный анализ пациентов с гистологически подтвержденным диагнозом МО за период с февраля 2015 г. по февраль 2024 г. (109 мес). За указанный период времени в патологоанатомическом отделении Центра им. Дмитрия Рогачева зарегистрированы 26 пациентов с подтвержденными диагнозами МА, МАФ и МСО в возрасте от 0 до 18 лет. В настоящий анализ включены 16 пациентов с известными клиническими данными. Медиана возраста на момент постановки диагноза составила 3,5 года (разброс 0,4–15,2 года). Соотношение мальчики:девочки составило 1:1. Анализ первичных жалоб показал, что у большинства пациентов ($n = 8$; 50%) наблюдалось бессимптомное течение и образования почек выявлены случайно. В 3 (19%) случаях отмечался болевой синдром, в 2 (13%) – развитие макрогематурии, в 1 (6%) – интоксикационный синдром, в 1 (6%) – развитие полицитемии и еще в 1 (6%) – увеличение окружности живота. Первичная операция выполнена 6 (37%) пациентам: в 4 случаях – резекция почки, в 1 – нефрэктомия, в 1 – толстоигльная биопсия образования с последующей резекцией пораженной почки. Предоперационная полихимиотерапия проведена 10 (63%) пациентам. Анализ объема хирургического лечения всех пациентов, включенных в анализ ($n = 16$), показал, что нефрэктомия проведена в 9 случаях, резекция почки – в 7. R0-резекция достигнута в 15 случаях, R1-резекция – в 1. Распределение по гистологическим вариантам было следующим: МА – 10 (63%), МСО – 3 (19%), МАФ – 1 (6%), МА в сочетании со светлоклеточной папиллярной почечно-клеточной карциномой – 1 (6%), МАФ в сочетании с папиллярной почечно-клеточной карциномой – 1 (6%). Молекулярно-генетическое исследование проведено 16 пациентам: у 10/16 (62,5%) выявлена соматическая мутация V600E в гене *BRAF*. В настоящее время все пациенты живы, рецидивов заболевания не отмечено. МО представляют группу редких опухолей почек у детей, характеризующихся разнообразными вариантами гистологического строения, что создает сложности в проведении дифференциальной диагностики с другими новообразованиями почек, такими как почечно-клеточная карцинома и нефробластома. Проведение молекулярно-генетического исследования в целях выявления мутаций в гене *BRAF* может помочь в постановке правильного морфологического диагноза.

Ключевые слова: дети, метанефральные опухоли, *BRAF*

Смирнова Л.А. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2024; 23 (3): 68–79. DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-3-68-79

Metanephric tumors in children and adolescents: clinical, morphological and molecular genetic characteristics

L.A. Smirnova, A.M. Mitrofanova, M.V. Teleshova, N.N. Merkulov, D.M. Kononov, D.G. Akhmaladze, A.E. Druy, E.V. Raykina, T.V. Shamanskaya, N.S. Grachev, D.Yu. Kachanov

Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Metanephric tumors (MTs) are a group of rare childhood kidney tumors consisting of epithelial and/or stromal cellular elements and characterized by a variety of histopathological features. MTs include metanephric adenoma (MA), metanephric adenofibroma (MAF), and metanephric stromal tumor (MST). This study aimed to retrospectively analyse clinical and molecular genetic characteristics of MTs, verified at the Pathology Department of the Dmitry Rogachev NMRCPHOI of Ministry of Healthcare of the Russian Federation. The study was approved by the Independent Ethics Committee and the Scientific Council of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation. We performed a retrospective analysis of data on patients with MTs histologically confirmed between February 2015 and February 2024 (109 months). During this period, a total of 26 cases (patients aged 0–18 years) of histologically confirmed MA, MAF, and MST had been documented at the Pathology Department of the D. Rogachev Center. Out of these 26 cases, 16 patients with known clinical data were included in our analysis. The median age at diagnosis was 3.5 years (range: 0.4–15.2 years). The boys:girls ratio was 1:1. The analysis of primary complaints showed that the majority of patients ($n = 8$; 50%) were asymptomatic and their kidney masses were detected by chance. The rest of the patients presented with pain syndrome ($n = 3$; 19%), gross hematuria ($n = 2$; 13%), intoxication syndrome ($n = 1$; 6%), polycythemia ($n = 1$; 6%),

© 2024 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 14.06.2024
Accepted 15.07.2024

Correspondence:

Liliya A. Smirnova,
a pediatric oncologist of the Department
of Clinical Oncology at the Dmitry Rogachev
National Medical Research Center of Pediatric
Hematology, Oncology and Immunology of
Ministry of Healthcare
of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St.,
Moscow 117997, Russia
E-mail: liliya.smirnova94@mail.ru

an increased abdominal circumference ($n = 1$; 6%). Primary surgery was performed in 6 (37%) patients: partial nephrectomy ($n = 4$), total nephrectomy ($n = 1$), and a core needle biopsy of the mass followed by partial nephrectomy ($n = 1$). Ten patients (63%) underwent preoperative multiagent chemotherapy. The analysis of the extent of surgical treatment of all patients included in the analysis ($n = 16$) showed that total nephrectomy was performed in 9 cases, and partial nephrectomy – in 7 cases. R0 resection was achieved in 15 cases, R1 resection – in 1 case. The distribution by histological variants was as follows: MA – 10 (63%) patients, MST – 3 (19%) patients, MAF – 1 (6%) patient, MA in combination with clear cell papillary renal cell carcinoma – 1 (6%) patient, MAF in combination with papillary renal cell carcinoma – 1 (6%) patient. Sixteen patients underwent molecular genetic testing: a somatic V600E mutation in the *BRAF* gene was detected in 10/16 (62.5%) patients. Currently, all patients are alive, and no relapses of the disease have been observed. MTs are a group of rare kidney tumors in children, characterized by a variety of histological patterns, which creates difficulties in differential diagnosis with other kidney tumors, such as renal cell carcinoma and nephroblastoma. Molecular genetic testing aimed at identifying mutations in the *BRAF* gene can help in establishing the correct morphological diagnosis.

Key words: children, metanephric tumors, *BRAF*

Smirnova L.A., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2024; 23 (3): 68–79.
DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-3-68-79

Опухоли почек у детей занимают значительное место в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями детского возраста. Превалирующим морфологическим вариантом является нефробластома, на долю которой приходится 90% случаев [1]. На долю редких опухолей почек – 22% всех новообразований данной локализации у детей и подростков до 19 лет [2].

Семейство метанефральных опухолей (МО) – группа редких опухолей почек у детей, включающая в себя метанефральную аденому (МА), метанефральную аденофибром (МАФ) и метанефральную стромальную опухоль (МСО) [3].

Данная группа опухолей почек описана относительно недавно, и исторически для новообразований, входящих в ее состав, использовались различные термины. Одно из первых упоминаний о МА представлено A. Pages и M. Granier во французском источнике в 1980 г., где данная опухоль описана как «нефрогенная нефрома» [4]. Интересно, что МСО первоначально была классифицирована как врожденная мезобластная нефрома, учитывая схожее морфологическое строение с последней, и только с 1998 г. выделена в отдельную нозологическую форму [5]. В настоящий момент для обозначения описанных в статье новообразований используются термины, представленные в классификации опухолей почек Всемирной организации здравоохранения 2022 г. [3].

Отличить МО от других опухолей почек у детей, основываясь только на клиническо-рентгенологических характеристиках, в настоящее время не представляется возможным. Данная группа опухолей морфологически характеризуется разнообразными гистологическими паттернами, создавая сложности в дифференциальной диагностике с другими, в том числе злокачественными новообразованиями почек. В настоящий момент описаны молекулярно-генетические маркеры, характерные для МО [6]. Так, важной молекулярно-генетической особенностью МО является ассоциация данной группы новообразований с соматической мутацией V600E в гене *BRAF*.

Необходимо отметить, что в отечественной литературе отсутствует описание больших групп пациентов детского возраста с МО.

Целью настоящей публикации является ретроспективный анализ клинических, морфологических и молекулярно-генетических характеристик МО, верифицированных в патологоанатомическом отделении ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Центр).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведен ретроспективный анализ пациентов с гистологически подтвержденным диагнозом МО за период с февраля 2015 г. по февраль 2024 г. (109 мес). За указанный период в условиях патологоанатомического отделения Центра зарегистрированы 26 пациентов с подтвержденными диагнозами МА, МАФ и МСО в возрасте от 0 до 18 лет. Из них в настоящий анализ включены 16 пациентов с известными клиническими данными. Анализировались демографические характеристики, клинические данные, объем проведенной терапии, морфологические, иммуногистохимические и молекулярно-генетические характеристики. Исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета Центра.

Обследование проводилось по стандартному алгоритму согласно протоколам группы SIOP-RTSG, включавшему компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки с внутривенным контрастированием, КТ/магнитно-резонансную томографию (МРТ) органов брюшной полости с внутривенным контрастированием, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости. Преимущественно инициальный диагноз устанавливался на основании клиничко-рентгенологических данных. Оценка распространенности процесса осуществлялась по критериям SIOP для детских ренальных опухолей [1]. Терапия пациентов с опухолями почек проводилась согласно протоколам группы SIOP-RTSG (SIOP-2001, SIOP-RTSG-2016).

Для проведения настоящего анализа использовались следующие характеристики: пол, возраст на момент постановки диагноза, наличие или отсутствие отдаленных метастазов, стадия заболевания, протокол терапии, объем и радикальность хирургии.

ческого вмешательства, результаты молекулярно-генетических и иммуногистохимических исследований, длительность наблюдения от окончания лечения и ответ на проведенную терапию.

Радикальность операции оценивалась на основании анализа протокола хирургического вмешательства и результатов гистологического исследования. Под R0-резекцией понимали радикальное удаление опухоли без микроскопически и макроскопически остаточной опухоли. Операция считалась нерадикальной, если по линии резекции удаленной ткани микроскопически выявлялись опухолевые клетки (R1) либо в оставшейся части органа визуально определялась опухоль (R2).

При морфологическом исследовании проводилось рутинное иммуногистохимическое исследование для оценки экспрессии гена *BRAF* в патологоанатомическом отделении Центра.

Также проводилось молекулярно-генетическое исследование ткани опухоли методом мутационно-специфической полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени для выявления мутации V600E в гене *BRAF*. При отсутствии соматической мутации V600E в гене *BRAF* у части пациентов дополнительно проводилось молекулярно-генетическое исследование ткани опухоли для выявления генетических aberrаций в генах *KRAS* и *NRAS* методом ПЦР в режиме реального времени.

Сбор информации о пациентах проводили с использованием первичной медицинской документации (истории болезни) и электронной базы данных Центра. Информация об этапах лечения, проведенных за пределами учреждения, была получена из сопроводительной медицинской документации (выписной эпикриз, результаты лабораторных и инструментальных методов исследования). Регистрация полученных данных осуществлялась в исследовательской базе с использованием программы Microsoft Excel 2016. Анализ данных проводился в специализированном статистическом пакете XLSTAT. Анализ результатов проведен на 01.02.2024.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В общей группе пациентов ($n = 26$) распределение по гистологическим типам МО представлено следующим образом: МА – 16/26 (61%), МСО – 7/26 (27%), МАФ – 1/26 (4%), также у 2 пациентов выявлена комбинированная опухоль: МА в сочетании со светлоклеточной папиллярной почечно-клеточной карциномой (ПКК) – 1/26 (4%), МАФ в сочетании с папиллярной ПКК – 1/26 (4%).

Исследуемая группа включала 16 пациентов с известными клиническими данными. Медиана возраста на момент постановки диагноза составила

3,5 года (разброс 0,4–15,2 года). Соотношение мальчики:девочки составило 1:1. Во всех случаях отмечалось поражение только одной почки: правой у 9 (56%) пациентов, левой у 7 (44%). Объем новообразований варьировал от 5,0 до 587 см³ (медиана объема опухоли составила 25 см³), при этом только у 1 пациента (№14) визуально отмечалось массивное образование, клинически проявляющееся в виде увеличения окружности живота. В 1 случае (пациент №7) изначально объем опухоли был неизвестен. У половины пациентов ($n = 8$; 50%) наблюдалось бессимптомное течение и образования почек выявлены случайно в результате планового диагностического УЗИ органов брюшной полости. В 3 (19%) случаях отмечался болевой синдром, в 2 (13%) – развитие макрогематурии, в 1 (6%) – интоксикационный синдром. Интересно, что в 1 (6%) случае наблюдалось развитие полицитемии, что привело к плановому обследованию ребенка и выявлению опухоли. Содержание эритроцитов в крови составило $8,4 \times 10^{12}/л$. Длительность от возникновения первых симптомов/выявления опухоли до постановки диагноза была равна 1,7 мес (разброс 0,3–23 мес). Только в 1 случае (пациент №11) отмечался длительный интервал наблюдения – 23 мес. Отдаленные метастазы на момент постановки диагноза отсутствовали. Характеристика исследуемой группы пациентов представлена в таблице 1.

Выполнен анализ проведенной терапии. Следует отметить, что изначально операция выполнена 6 (37%) пациентам: в 4 случаях – резекция почки, в 1 – нефрэктомия, в 1 – начальная толстокишечная биопсия образования с последующей резекцией пораженной почки. При этом у 2 из 6 пациентов отмечалось увеличение образования на 10% и 32% через 1 мес и 2 мес соответственно от момента возникновения первых симптомов до проведения операции. Предоперационная ПХТ проведена 10 (63%) пациентам в режиме AV (актиномицин Д/винкристин) в течение 4 нед в связи с подозрением на нефробластому. При оценке ответа на проведенную предоперационную ПХТ у половины пациентов динамика отсутствовала ($n = 5$), в 2 случаях отмечено сокращение размеров опухоли, в 1 – увеличение образования на 29%. В 2 случаях оценить динамику опухолевого процесса не представлялось возможным, учитывая отсутствие данных визуализации после проведенной ПХТ. Объем хирургического лечения у пациентов с проведенной предоперационной ПХТ в основном был представлен нефрэктомией ($n = 8$), только в 2 случаях выполнена резекция образования. Анализ объема хирургического лечения всех пациентов, включенных в анализ ($n = 16$), показал, что нефрэктомия проведена в 9 случаях, резекция почки – в 7. В 1 (6%) случае (пациент

Таблица 1
Клинические характеристики, лечение и исходы пациентов с МО

Table 1
Clinical characteristics, treatment, and outcomes of the patients with metanephric tumors (MTs)

Пациент Patient	Возраст, годы Age, years	Пол Sex	Гистологический тип Histological type	Латеральность Laterality	Клиническая картина Clinical presentation	Объем опухоли, см³ Tumor volume, cm³	Динамика без лечения Changes without treatment	Предоперационная ПХТ Preoperative MCT	Ответ на предоперационную ПХТ Response to preoperative MCT	Объем оперативного вмешательства Extent of surgery	Локальная стадия Local stage	Статус по заболеванию Status
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
№1	12,4	Мужской Male	МА MA	Справа On the right	Случайная находка Incidental finding	47,7		Нет No		Лапаротомия, резекция почки, R0 Laparotomy, kidney resection, R0	I	Жив без опухоли Alive, no tumor
№2	6,2	Мужской Male	МА MA	Справа On the right	Болевой синдром Pain syndrome	126		Да Yes	Сокращение на 41% Reduction by 41%	Лапаротомия, нефрэктомия, R0 Laparotomy, nephrectomy, R0	I	Жив без опухоли Alive, no tumor
№3	1,2	Женский Female	МА MA	Слева On the left	Макрогематурия Gross hematuria	175,6		Да Yes	Сокращение на 22% Reduction by 22%	Лапаротомия, нефрэктомия, R0 Laparotomy, nephrectomy, R0	I	Жива без опухоли Alive, no tumor
№4	1	Женский Female	МА MA	Слева On the left	Случайная находка Incidental finding	74,4		Да Yes	Нет данных No data	Лапаротомия, нефрэктомия, R0 Laparotomy, nephrectomy, R0	I	Жива без опухоли Alive, no tumor
№5	2	Мужской Male	МА MA	Справа On the right	Случайная находка Incidental finding	46,2		Да Yes	Без динамики No changes	Лапаротомия, резекция, R0 Laparotomy, resection, R0	I	Жив без опухоли Alive, no tumor
№6	2,3	Женский Female	МА MA	Справа On the right	Случайная находка Incidental finding	5,4		Да Yes	Увеличение на 29% Increase by 29%	Лапаротомия, резекция, R0 Laparotomy, resection, R0	I	Жива без опухоли Alive, no tumor
№7	3,7	Мужской Male	МА MA	Слева On the left	Случайная находка Incidental finding	–		Нет No		Люмботомия, резекция, R0 Lumbotomy, resection, R0	I	Жив без опухоли Alive, no tumor
№8	15,2	Женский Female	МА MA	Справа On the right	Интоксикационный синдром Intoxication syndrome	13	Увеличение на 10% Increase by 10%	Нет No		Лапароскопия, резекция, R1 Laparoscopy, resection, R1	III	Жива без опухоли Alive, no tumor
№9	1,2	Мужской Male	МА MA	Справа On the right	Случайная находка Incidental finding	6		Да Yes	Без динамики No changes	Лапаротомия, нефрэктомия, R0 Laparotomy, nephrectomy, R0	I	Жив без опухоли Alive, no tumor
№10	7,1	Женский Female	МА MA	Справа On the right	Полицитемия Polycythemia	92,1	Увеличение на 32% Increase by 32%	Нет No		Лапаротомия, резекция, R0 Laparotomy, resection, R0	I	Жива без опухоли Alive, no tumor
№11	6,7	Мужской Male	МА + ПКК MA + RCC	Справа On the right	Болевой синдром Pain syndrome	6,2		Нет No		Лапаротомия, резекция, R0 Laparotomy, resection, R0	I	Жив без опухоли Alive, no tumor
№12	11,2	Женский Female	МАФ MAF	Слева On the left	Случайная находка Incidental finding	14,8		Да Yes	Без динамики No changes	Лапаротомия, нефрэктомия, R0 Laparotomy, nephrectomy, R0	I	Жива без опухоли Alive, no tumor
№13	6,5	Женский Female	МАФ + ПКК MAF + RCC	Справа On the right	Болевой синдром Pain syndrome	7,7		Да Yes	Без динамики No changes	Лапаротомия, нефрэктомия, R0 Laparotomy, nephrectomy, R0	I	Жива без опухоли Alive, no tumor
№14	3,2	Мужской Male	МСО MST	Слева On the left	Увеличение живота в размере Increased abdominal circumference	587		Да Yes	Без динамики No changes	Лапаротомия, нефрэктомия, R0 Laparotomy, nephrectomy, R0	I	Жив без опухоли Alive, no tumor
№15	1,6	Женский Female	МСО MST	Слева On the left	Макрогематурия Gross hematuria	24,8		Да Yes	Нет данных No data	Лапаротомия, нефрэктомия, R0 Laparotomy, nephrectomy, R0	I	Жива без опухоли Alive, no tumor
№16	0,5	Мужской Male	МСО MST	Слева On the left	Случайная находка (внутриутробно – кистозная дисплазия) Incidental finding (cystic dysplasia detected prenatally)	5		Нет No		Лапаротомия, нефрэктомия, R0 Laparotomy, nephrectomy, R0	I	Жив без опухоли Alive, no tumor

Примечание. ПХТ – полихимиотерапия.
Note. MA – metanephric adenoma, MST – metanephric stromal tumor, MAF – metanephric adeno-fibroma, RCC – renal cell carcinoma, MCT – multiagent chemotherapy.

№8) при инициальном выполнении лапароскопической резекции образования почки достигнут объем резекции R1. В остальных случаях операции носили радикальный характер (R0; 94% случаев).

Всем пациентам установлен диагноз на основании морфологического и иммуногистохимического исследований в условиях Центра, также в части случаев проводился пересмотр гистологических препаратов в условиях референс-центра экспертами группы по изучению опухолей почек SIOP-RTSG.

В исследуемой группе пациентов ($n = 16$) распределение по гистологическим типам представлено следующим образом: МА – 10 (63%), МСО – 3 (19%), МАФ – 1 (6%), МА в сочетании со светлоклеточной папиллярной ПКК – 1 (6%), МАФ в сочетании с папиллярной ПКК – 1 (6%).

Молекулярно-генетическое исследование, направленное на выявление соматической мутации V600E в гене *BRAF*, проведено 16 пациентам. У 10/16 (62,5%) выявлена соматическая мутация V600E в гене *BRAF*: 8 пациентов с МА, 2 – с МСО. В 1 случае у пациента с комбинированной опухолью (МАФ с фокусами папиллярной ПКК) выявлена мутация гена *BRAF* с аллелем «дикого» типа. При этом в нашей когорте пациентов ($n = 16$) выявление соматической мутации V600E в гене *BRAF* при разных гистологических типах представлено следующим образом: у пациентов с

МА – в 8/11 (73%) случаях, с МСО – в 2/3 (67%). У пациентов с МАФ мутация *BRAF* с аллелем «дикого» типа выявлена в 1/2 (50%) случае. Дополнительно 3 пациентам с отсутствием мутации V600E в гене *BRAF* проведено молекулярно-генетическое исследование ткани опухоли для выявления генетических aberrаций в генах *KRAS* и *NRAS* методом ПЦР в режиме реального времени, однако мутации в указанных генах не выявлены (таблица 2).

В группе из 16 пациентов с МО расхождение диагнозов между патоморфологическими лабораториями отмечены в 4 (25%) случаях (таблица 3). В 3 случаях инициальный диагноз «нефробластома», установленный в локальной патоморфологической лаборатории, был изменен на различные варианты МО. У 2 пациентов с неоднозначным морфологическим диагнозом проводился пересмотр гистологических препаратов в референс-центре экспертами группы по изучению опухолей почек SIOP-RTSG, в результате чего был уточнен гистологический вариант МО (таблица 3).

Из 16 пациентов, включенных в настоящий анализ, все живы, в том числе и пациент с R2-резекцией. Рецидивов/прогрессирования заболевания не отмечено. Медиана наблюдения за пациентами составила 16,4 мес (разброс 0,6–58,9 мес).

Таблица 2

Результаты молекулярно-генетического исследования пациентов с МО

Table 2

The results of molecular genetic testing performed in the patients with MTs

Пациент Patient	Гистологический тип Histological type	Иммуногистохимическое исследование Immunohistochemistry	Мутация <i>BRAF</i> V600E <i>BRAF</i> V600E mutation	Мутации <i>KRAS</i> / <i>NRAS</i> <i>KRAS</i> / <i>NRAS</i> mutations
№1	МА MA	<i>BRAF</i> –	–	
№2	МА MA	<i>BRAF</i> +	+	
№3	МА MA	<i>BRAF</i> +	–	–
№4	МА MA	<i>BRAF</i> +	+	
№5	МА MA	<i>BRAF</i> +	+	
№6	МА MA	<i>BRAF</i> +	+	
№7	МА MA	<i>BRAF</i> –	+	
№8	МА MA	<i>BRAF</i> –	+	
№9	МА MA	<i>BRAF</i> +	+	
№10	МА MA	<i>BRAF</i> +	+	
№11	МА + ПКК MA + RCC	<i>BRAF</i> +	–	
№12	МАФ MAF	<i>BRAF</i> +	–	–
№13	МАФ + ПКК MAF + RCC	Не проводилось Not performed	<i>BRAF</i> + с аллелем «дикого» типа <i>BRAF</i> + with the wild-type allele	
№14	МСО MST	Не проводилось Not performed	–	–
№15	МСО MST	Не проводилось Not performed	+	
№16	МСО MST	Не проводилось Not performed	+	

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

МО являются крайне редкими опухолями почек у детей и подростков. Согласно эпидемиологическим данным нидерландского популяционного исследования, доля МО составляет всего 1% всех опухолей почек у детей в возрасте от 0 до 18 лет [2].

Как уже было отмечено ранее, МО представляют собой группу новообразований, включающую 3 отдельные нозологические единицы: МА, МАФ и МСО. При анализе наиболее крупного обзора международной литературы, посвященного детским МО, продемонстрирована определенная зависимость развития МО от возраста дебюта заболевания. Так, медиана возраста на момент постановки диагноза МА составляет 8,5 лет, МАФ – 5 лет, в отличие от МСО, которая встречается в более раннем возрасте (медиана 23 месяца) [6].

В нашем исследовании медиана возраста на момент постановки диагноза для всех пациентов с МО составила 3,5 года: для МА – 3,7 года, для МСО – 1,6 года, для МАФ – 8,8 года. Полученные данные подтверждают наименьший возраст на момент верификации диагноза у пациентов с МСО. Относительно меньший возраст пациентов с МА, по сравнению с опубликованными международными данными, может быть отчасти объяснен селекцией в Центр пациентов более раннего возраста, поскольку, на наш взгляд, подростки могут подвергаться хирургическому лечению в условиях урологических отделений и не попадать в поле зрения детских онкологов в связи с диагностированным доброкачественным новообразованием.

При распределении по полу в описанной нами когорте пациентов не отмечено различий между мальчиками и девочками, что согласуется с данными, представленными D.V.C. de Jev и соавт., показавшими соотношением мальчики:девочки, равное 1,1:1 [6].

В настоящее время не существует клинко-рентгенологических характеристик, позволяющих отличить МО от других опухолей почек. Клинические

симптомы при МО неспецифичны. В нашем исследовании в 50% случаев опухоли почек обнаружены случайно при плановом обследовании. Следует отметить, что в 1 случае (у пациентки №10) отмечалось стойкое повышение уровня гемоглобина в крови, что потребовало инициации обследования, в результате которого выявлено образование почки как случайная находка. По данным международной литературы, описаны случаи развития полицитемии у пациентов с МА и МАФ в 30% и 15% случаев соответственно [6] как проявление паранеопластического синдрома в результате повышенной продукции эритропоэтина опухолью, что может позволить заподозрить МО [7]. В нашем исследовании отмечался относительно малый объем опухоли на момент верификации диагноза, и медиана составила 25 см³, тем не менее в 1 случае выявлено образование больших размеров (объем 587 см³) у пациента с МСО.

По международным данным, МО рентгенологически описываются как четко очерченные гиперэхогенные образования, могут встречаться кистозные участки, некрозы и кровоизлияния [6]. Окончательный диагноз МО возможно установить только на основании патоморфологического исследования ткани опухоли.

МО рассматриваются как доброкачественные новообразования, при этом данная группа опухолей является гетерогенной по своим морфологическим признакам и характеризуется разной степенью стромальной и эпителиальной дифференцировки, что создает сложности при морфологической диагностике, диктующие необходимость дифференцировать их со злокачественными новообразованиями почек и опухолями с промежуточным биологическим поведением (например, врожденная мезобластная нефрома).

В гистологическом спектре МА относится к полностью эпителиальным опухолям, далее следует МАФ, состоящая как из эпителиального, так и из стромального компонентов, а на противоположном конце гистологического спектра располагается МСО, являясь «чистой» стромальной опухолью [8].

Таблица 3

Пациенты с расхождением диагноза при проведении гистологического исследования

Table 3

The patients with histological discrepancies

Пациент Patient	Локальное гистологическое заключение Local histology report	Референс гистологических препаратов в Центре A review of histological samples at the Center	Референс гистологических препаратов экспертами SIOP-RTSG A review of histological samples by the SIOP-RTSG experts
№7	Нефробластома, кистозный вариант Nephroblastoma, cystic variant	МА MA	Не проводился Not performed
№12	Нет данных No data	МА MA	МАФ MAF
№13	Кистозная частично дифференцированная нефробластома Cystic partially differentiated nephroblastoma	Нефробластома на фоне нефробластоматоза/МСО Nephroblastoma with nephroblastomatosis/MST	МАФ + ПКК MAF+ RCC
№16	Нефробластома, мезенхимальный вариант Nephroblastoma, mesenchymal variant	МСО MST	Не проводился Not performed

В литературе описан ряд общих морфологических признаков МО, позволяющих отличить их от злокачественных опухолей почек: 1) отсутствие фиброзной капсулы и псевдокапсулы; 2) отсутствие клеточной атипии; 3) наличие низкой митотической активности. Однако, по мнению E. Perlman и соавт., такие факторы, как наличие внутриопухолевых кровоизлияний в больших опухолях и предоперационная ПХТ в анамнезе могут приводить к образованию псевдокапсулы в опухолях почек, что может усложнять их дифференциальную диагностику [8].

Морфологически МА представляет собой высококодифференцированную опухоль, состоящую исключительно из эпителиальных клеток, расположенных в плотно упакованных канальцах сосочков, часто имеющих многочисленные псаммомные тельца. Несмотря на доброкачественную природу, МА имеет морфологически сходное строение с папиллярным типом ПКК и эпителиальным типом нефробластомы. В отличие от нефробластомы и папиллярного типа ПКК иммуногистохимически клетки МА экспрессируют CD57 и BRAF [9], при этом WT1 экспрессируется как на клетках нефробластомы, так и на клетках МА [9, 10]. До 90% случаев МА характеризуются наличием соматической мутации BRAFV600E в отличие от нефробластомы [11] (таблица 4).

Интересным наблюдением в нашей когорте больных явилось то, что в 1 случае при морфологическом исследовании МА характеризовалась кистозной трансформацией (рисунки 1).

На другом конце гистологического спектра находится МСО, состоящая из веретенообразных клеток, чаще всего располагающихся концентрически вокруг канальцев («луковая шелуха») и артериол (ангиодисплазия) (рисунки 2).

Интересным фактом является то, что для МСО характерно развитие структурных нарушений почек, проявляющихся в виде гиперплазии почечных клубочков и гиперплазии юктагломерулярных клеток [8]. Так, в нашем исследовании у пациента №16 при плановом обследовании в 5 месяцев по поводу врожденной кистозной дисплазии левой почки выявлена гистологически подтвержденная МСО.

Иммуногистохимически для клеток МСО характерна положительная экспрессия BRAF и CD34, в то время как экспрессия данных маркеров при светлоклеточной саркоме почки, врожденной мезобластной нефроне и стромальном типе нефробластомы не отмечается [3] (рисунки 3).

МАФ представляет собой двухфазную стромально-эпителиальную доброкачественную опухоль, где эпителиальный компонент подобен морфологиче-

Таблица 4
Дифференциальная диагностика МА и МСО с другими образованиями почек [3, 8]
Table 4
Differential diagnosis of MA and MST with other kidney tumors [3, 8]

Параметр Parameter	Эпителиальные опухоли Epithelial tumors			Стромальные опухоли Stromal tumors		
	МА MA	Папиллярный тип ПКК Papillary type of RCC	Эпителиальный тип нефро- бластомы Epithelial type of nephroblastoma	МСО MST	Врожденная мезо- бластная нефрома, клеточный тип Congenital mesoblastic nephroma, cellular type	Светлоклеточная саркома почки Clear cell sarcoma of the kidney
Морфология Morphology	Эпителиаль- ные клетки Псаммомные тельца Epithelial cells Psammoma bodies	Эпителиальные клетки Папиллярная струк- тура Псаммомные тельца Пенистые макро- фаги Epithelial cells Papillary structure Psammoma bodies Foamy macrophages	Эпителиальные клетки Epithelial cells	Веретенообраз- ные клетки Ангиодисплазии Гиперплазия юктагломеру- лярных клеток Spindle cells Angiodysplasias Juxtaglomerular cell hyperplasia	Веретенообразные клетки Отложения колла- гена Spindle cells Collagen deposits	Вариабельная гистологическая картина Variable histological pattern
Иммуногистохимия Immunohistochemistry	CD57+ WT1+ Vimentin+ BRAF+	CD10+ CK7+ RCC+ PanCK+ AMACR+ Cytokeratin+ EMA+ CAIX (CA9)- WT1-	WT1+ Cytokeratin+ EMA+ CD56+	CD34+ BRAF+/-	WT1-	BCOR+ Cyclin D1 WT1-
Генетика Genetics	Соматиче- ская мутация BRAFV600E (в 90% слу- чаев) Somatic BRAFV600E mutation (in 90% of cases)	Мутация в гене MET, трисомия 7 и/или хромосомы 17, по- теря хромосомы Y The MET gene mutation, trisomy of chromosome 7 and/or 17, loss of the Y chromosome	Мутация в гене TRIM28 The TRIM28 gene mutation	Соматиче- ская мутация BRAFV600E Somatic BRAFV600E mutation	Перестройка ETV6-NTRK3 The ETV6-NTRK3 rearrangement	Внутренние тан- демные дуплика- ции гена BCOR Перестройка t(10;17)/YWHAЕ- NUTM2B/E Internal tandem duplications of the BCOR gene Rearrangement of t(10;17)/YWHAЕ- NUTM2B/E

Рисунок 1

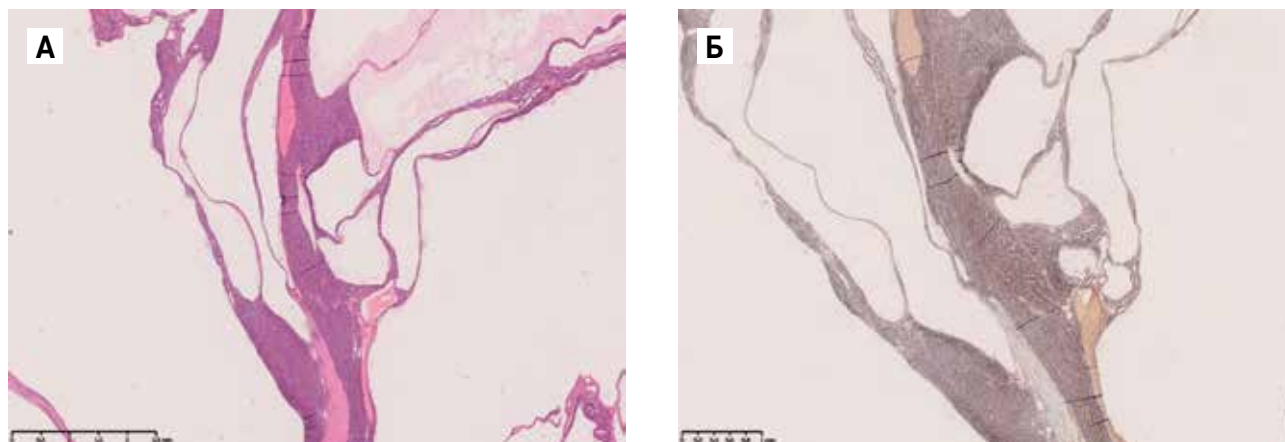
Морфологические и иммуногистохимические характеристики МА

А – МА с кистозной трансформацией. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$; Б – иммуногистохимическое исследование: положительная экспрессия *BRAF*. *BRAF*, $\times 100$

Figure 1

Morphological and immunohistochemical characteristics of MA

А – MA with cystic transformation. Hematoxylin and eosin staining, $\times 100$; Б – immunohistochemistry: positive *BRAF* expression. *BRAF*, $\times 100$

**Рисунок 2**

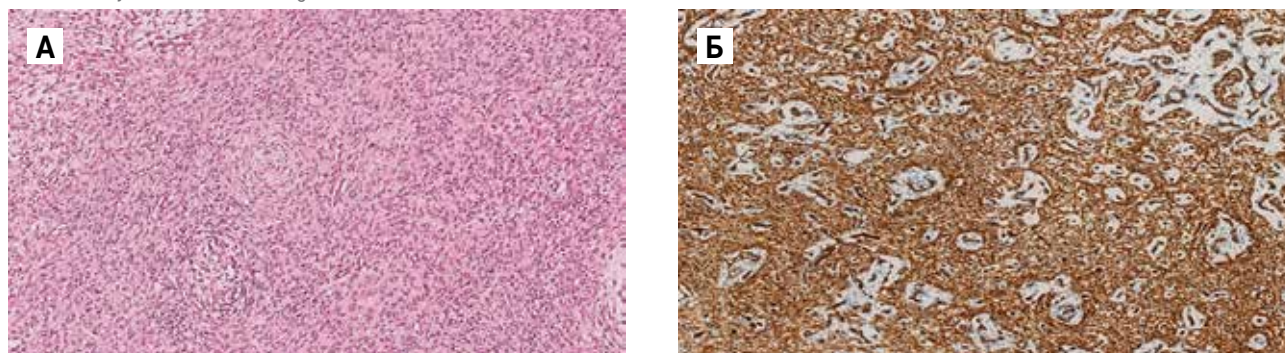
Гистологическое исследование: веретенообразные клетки концентрируются периваскулярно, образуя узор в виде «луковой шелухи»

А – окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$; Б – CD34, $\times 200$

Figure 2

Histological examination: spindle cells are concentrated perivascularly, forming an onion-skin pattern

А – hematoxylin and eosin staining, $\times 100$; Б – CD34, $\times 200$

**Рисунок 3**

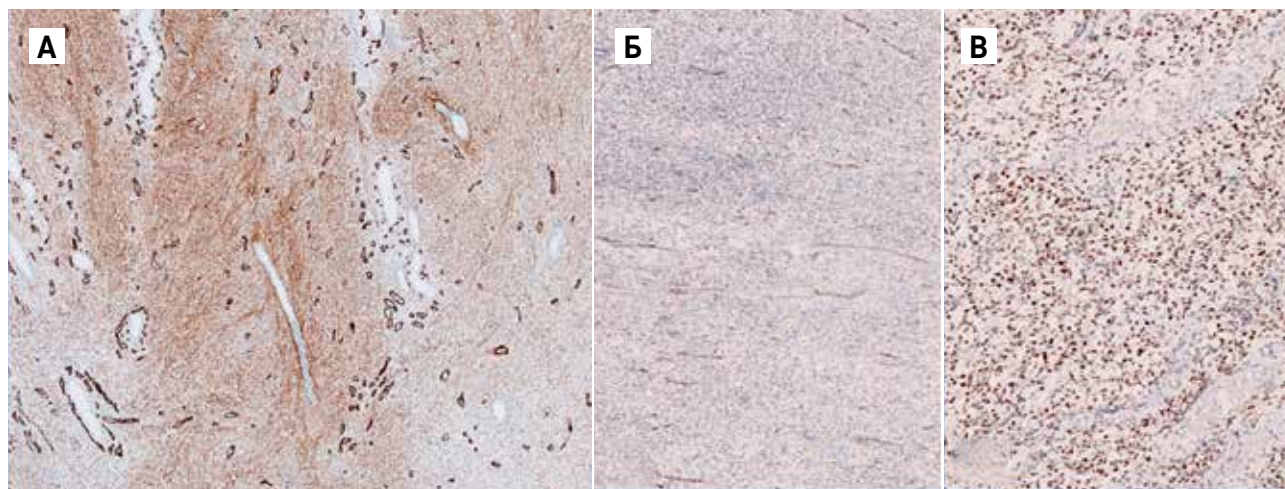
Иммуногистохимическая картина МСО и светлоклеточной саркомы почки

А – положительная экспрессия CD34 при МСО. CD34, $\times 200$; Б – отсутствие экспрессии CD34 при светлоклеточной саркоме почки. CD34, $\times 200$; В – положительная экспрессия Cyclin D1 при светлоклеточной саркоме почки. CyclinD1, $\times 200$

Figure 3

Immunohistochemical picture of MST and clear cell sarcoma of the kidney

А – a positive expression of CD34 in MST. CD34, $\times 200$; Б – no expression of CD34 in clear cell sarcoma of the kidney. CD34, $\times 200$; В – a positive expression of Cyclin D1 in clear cell sarcoma of the kidney. CyclinD1, $\times 200$



скому строению МА, а стромальный компонент – МСО [12]. Таким образом, клетки МАФ экспрессируют иммуногистохимические маркеры, характерные как для МА, так и для МСО.

На данный момент в литературе описаны молекулярно-генетические маркеры, характерные для МО. Соматическая мутация в гене *BRAFV600E* является наиболее распространенной при МО. По данным зарубежной литературы, мутация *BRAFV600E* выявляется не только при МА (до 90% случаев) [11], но и при МСО (65–86% случаев) [13, 14] и МАФ как в стромальном, так и эпителиальном компонентах, что доказывает общее происхождение данной группы новообразований [15]. Интересным представляется тот факт, что мутации *BRAFV600E* описаны при целом ряде новообразований, значительно различающихся по гистогенезу и биологическому поведению, включая меланому, папиллярный рак щитовидной железы, гистиоцитоз из клеток Лангерганса, пилоцитарную астроцитому и меланоцитарные невусы [15]. Считается, что в опухолях с индолентным течением, к которым относятся МО, мутация *BRAFV600E* индуцирует старение через механизмы, вовлекающие ген-опухольный супрессор *p16* [15].

Полученные нами данные согласуются с литературными. Опухоли всех включенных в анализ пациентов были тестированы на наличие мутации *BRAFV600E*. Последняя была выявлена в 62,5% (10/16) случаев, при этом мутации гена *BRAF* определялись в каждом из трех гистологических типов МО.

В редких случаях при МО описаны другие варианты мутаций в гене *BRAF*, например *V600K* [16]. В международной литературе также описан случай *BRAFV600E*-негативной МА с выявлением соматической мутации гена *KRASG12R* [6]. При этом схожая мутация *KRAS* (*KRASG12D*) выявлена у пациента с нефробластомой [17]. Мутации в генах *BRAF* (*V600E*) и *KRAS* рассматриваются как взаимоисключающие генетические события, приводящие к активации митоген-активируемого протеинкиназного пути (mitogen-activated protein kinase). [18] При этом герминальные мутации у детей с МО в литературе не описаны [6]. Помимо мутаций при МА у взрослых пациентов описаны перестройки гена *BRAF* с различными генами-партнерами [19] и перестройка *KANK1–NTRK3* [20]. Проведенный нами анализ 3 *BRAFV600E*-негативных МО на наличие мутаций в генах *KRAS* и *NRAS* не выявил изменений в них.

В настоящее время доступны моноклональные антитела, позволяющие при проведении иммуногистохимического исследования подтвердить наличие мутации *BRAFV600E* и демонстрирующие высокую корреляцию данных иммуногистохимии и молекулярных исследований [21]. При этом необходимо отметить, что мутации *BRAF* кодона *V600*, отли-

чающиеся от *V600E*, не будут идентифицированы антителами [21]. Частота ложнонегативных иммуногистохимических исследований при наличии доказанной мутации *BRAFV600E* низкая [9]. Следует отметить, что МО гистологически могут быть представлены в виде «сложных» (компаративных) опухолей, сочетая в себе участки МО и злокачественных новообразований почек [9, 22–24]. Так, по данным крупного международного литературного обзора, описано 18 (16%) случаев развития композитных опухолей [6]. При этом чаще всего они представлены комбинацией МА (28% случаев) или МАФ (72% случаев) в сочетании с нефробластомой или ПКК [6]. Случаи композитных опухолей с МСО в литературе не описаны. В нашей когорте пациентов представлено 2 случая композитных опухолей: МА в сочетании со светлоклеточной папиллярной ПКК и МАФ в сочетании с папиллярной ПКК.

Описанные выше случаи композитных опухолей на протяжении длительного времени вызывали научные дискуссии о патогенезе МО и их связи с нефробластомой и ПКК [12, 25].

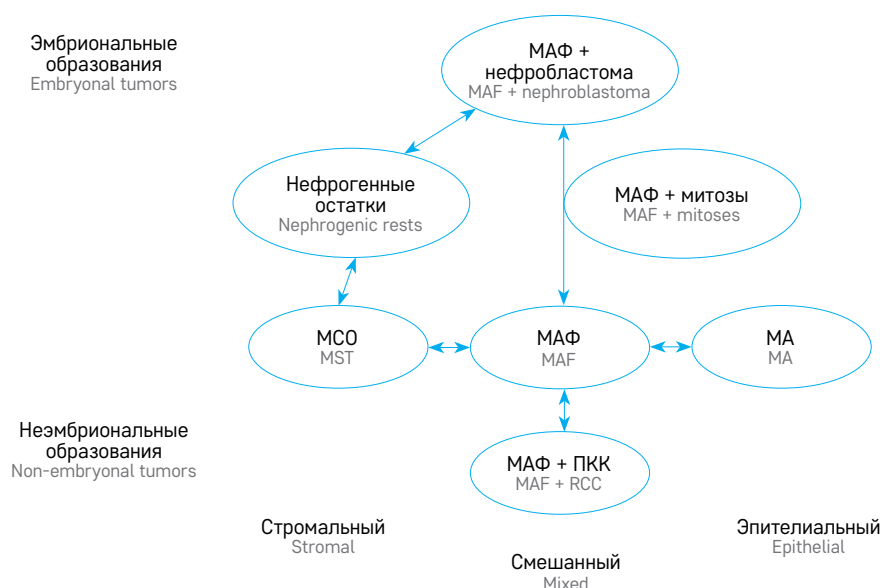
Исторически проводилась взаимосвязь между МО и нефробластомой (рисунк 4) [12]. В международной литературе представлены случаи сочетания эпителиального типа нефробластомы с признаками МА, в связи с чем МА исторически рассматривалась как наиболее дифференцированная «зрелая» форма нефробластомы. [25] В публикации R.A. Hennigar и J.B. Beckwith предложена теория развития МАФ из гиперпластических интралобарных нефрогенных остатков и рассматривается взаимосвязь МАФ и тубулопапиллярного типа ПКК [26]. Необходимо отметить, что указанные гипотезы формировались до появления данных о роли мутаций в гене *BRAF* в патогенезе МО. Их выявление указывало на то, что МО представляют собой отличную от нефробластомы группу новообразований почек. В пользу этого указывали и результаты анализа молекулярных изменений при нефробластоме. Так, крупное исследование, направленное на анализ молекулярно-генетического профиля нефробластомы, не выявило мутаций в гене *BRAF* ни в одном из 651 образца опухоли [27].

Более того, анализ композитных опухолей позволил выявлять мутации в гене *BRAF* как в компоненте МО, так и в компоненте, морфологически соответствующем другой опухоли почек, что указывает на их единый патогенез [15], отличный как от нефробластомы, так и от ПКК.

Тем не менее вопрос патогенеза МО остается открытым. В литературе имеются единичные сообщения, описывающие мутацию *BRAFV600E* у пациентов с нефробластомой [28]. Кроме того, дифференциальная диагностика МО и нефробластомы может быть затруднена в нетипичных

Рисунок 4
Взаимосвязь между гистологическими типами опухолей почек [12]

Figure 4
A relationship between histological types of kidney tumors [12]



случаях МА с выраженной митотической активностью или, напротив, нефробластомы, содержащей дифференцированные МА-подобные участки [15]. В исследовании S.E. Wobker и соавт. авторы представили подробную морфологическую и молекулярную характеристику 11 новообразований, имеющих общие морфологические черты МА и нефробластомы [9]. Показано, что мутация *BRAFV600E* была выявлена в 2 случаях МА с высокой митотической активностью, а также в 4 (44,4%) из 9 случаев эпителиального варианта нефробластомы, содержащего участки МА (2/4 пациента детского возраста). При этом мутация *BRAFV600E* была идентифицирована и в нефробластоме, и в зонах, напоминающих МА. Напротив, у 7 пациентов с классическим эпителиальным вариантом нефробластомы указанное молекулярное событие не выявлялось. Авторы пришли к выводу о том, что мутация *BRAFV600E* не является строго специфичной для МА [9].

Развивая свою теорию о взаимосвязи эпителиального варианта нефробластомы и МА, авторы провели анализ 14 образцов нефробластомы у пациентов в возрасте 17–46 лет [29]. В 5 (35,7%) случаях была идентифицирована мутация *BRAFV600E*, при этом во всех опухолях отмечалось сочетание нефробластомы с хорошо дифференцированными зонами, идентичными МА. На 3 образцах удалось провести микродиссекцию и подтвердить наличие данной мутации как в компоненте нефробластомы, так и в компоненте МА. Более того, дополнительные генетические aberrации определялись только в нефробластоме, а не в МА, что позволило авторам прийти к выводу, что часть случаев нефробластомы у взрослых развивается в

результате злокачественной трансформации МА за счет приобретения дополнительных генетических событий [29].

Особый интерес в контексте вышесказанного представляет недавняя публикация Детской онкологической группы (Children's Oncology Group) с анализом случаев эпителиального варианта нефробластомы, зарегистрированных в исследовании AREN03B2 [30].

Авторы выделили 36 пациентов с нефробластомой с исключительно эпителиальной морфологией и I стадией заболевания и разделили их на 2 группы. В 1-ю группу вошли пациенты с чертами МА, под которыми понимали наличие участков псевдокапсулы и митозов, во 2-ю – 23 пациента без морфологических черт МА. Сравнительный анализ 2 групп показал, что наличие черт МА ассоциировалось со старшим возрастом (8,4 года против 1,9 года; $p < 0,001$), меньшим числом митозов (среднее значение 1 против 48 на 10 полей зрения; $p < 0,001$), меньшим диаметром опухоли (средний диаметр 6,0 см против 9,7 см; $p < 0,001$) и частым выявлением мутации *BRAFV600E* (7/12 (58,3%) против 0/23; $p < 0,001$). Важно отметить, что различий по всем анализируемым параметрам у пациентов с опухолями, имеющими черты МА, в зависимости от наличия (7/12 случаев) или отсутствия (5/12) мутации гена *BRAF* отмечено не было. На основании проведенного анализа авторы сделали вывод, что критерии постановки диагноза МА должны быть пересмотрены и эпителиальные опухоли, несмотря на очаговое наличие фиброзной псевдокапсулы и умеренной митотической активности, при наличии

других морфологических характеристик, типичных для МА, должны рассматриваться как МА независимо от статуса гена *BRAF* [30]. Также в данном исследовании подчеркивается, что выявление мутации *BRAFV600E* может помочь в проведении дифференциального диагноза между эпителиальным типом нефробластомы и МА, но отсутствие мутации гена *BRAF* не исключает диагноз МА, а молекулярное тестирование не является обязательным для постановки диагноза [30].

В качестве лечения группы МО рекомендована полная или частичная нефрэктомия в соответствии с протоколом SIOP. В нашем исследовании большинству пациентов (62,5%) проведена неoadъювантная ПХТ в связи с подозрением на нефробластому. Всем пациентам выполнено хирургическое лечение, направленное на удаление опухоли. Большинство пациентов подверглись радикальному хирургическому вмешательству. Только в 1 случае после проведения частичной нефрэктомии объем операции гистологически трактовался как R1-резекция. В настоящий момент за этим пациентом ведется тщательное динамическое наблюдение.

Важно подчеркнуть, что пациентам с подтвержденным гистологическим диагнозом МО не показана адъювантная терапия. Данный факт наряду с указанными выше особенностями морфологической диагностики МО подчеркивает важность проведения централизованного патоморфологического референса опухолей почек у детей.

В целом прогноз у педиатрических пациентов с подтвержденным диагнозом МО благоприятный. По данным крупного обзора литературы, выявлен только 1 случай локального рецидива у пациента с МСО в

связи с нерадикальным хирургическим вмешательством. В 1 случае зарегистрирован летальный исход у пациента с МСО, связанный с развитием обширной ангиодисплазии [6]. В нашем исследовании в 100% случаев исход был благоприятным. В настоящий момент рецидивов заболевания не отмечено.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

МО представляют группу редких опухолей почек у детей. Данные новообразования характеризуются разнообразными вариантами гистологического строения, что создает сложности при проведении дифференциальной диагностики с другими опухолями почек, такими как ПКК и нефробластома. Учитывая сложность постановки патоморфологического диагноза, обязательным является гистологическое исследование в референс-центрах по патоморфологии опухолей почек детского возраста. Проведение молекулярно-генетического исследования в целях выявления мутаций в гене *BRAF* может способствовать постановке правильного диагноза. Прогноз у пациентов с МО благоприятный при условии выполнения радикального хирургического лечения.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Druy A.E. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1308-8622>

Shamanskaya T.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3767-4477>

Grachev N.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4451-3233>

Kachanov D.Yu. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3704-8783>

Литература / References

1. Vujančić G.M., Gessler M., Ooms A.H.A.G., Collini P., Coulomb-l'Hermine A., D'Hooghe E., et al. The UMBRELLA SIOP-RTSG 2016 Wilms tumour pathology and molecular biology protocol. *Nat Rev Urol* 2018; 15 (11): 693–701.
2. Roy P., van Peer S.E., de Witte M.M., Tytgat G.A.M., Karim-Kos H.E., van Grotel M., et al. Characteristics and outcome of children with renal tumors in the Netherlands: The first five-year's experience of national centralization. *PLoS One* 2022; 17 (1): e0261729.
3. World Health Organization Classification of Tumours Editorial Board Urinary and male genital tumours. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2022. Pp. 87–93.
4. Pagès A., Granier M. Nephrogenic nephroma (author's transl). *Arch Anat Cytol Pathol* 1980; 28 (2): 99–103.
5. Beckwith J.B. Metanephric stromal tumor (MST): a new renal neoplasm resembling mesoblastic nephroma (MN) but related to metanephric adenofibroma (MAF). *Mod Pathol* 1998; 11: 1P.
6. de Jel D.V.C., Hol J.A., Ooms A.H.A.G., de Krijger R.R., Jongmans M.C.J., Littooij A.S., et al. Paediatric metanephric tumours: a clinicopathological and molecular characterisation. *Crit Rev Oncol Hematol* 2020; 150: 102970.
7. Davis C.J., Barton J.H., Sesterhenn I.A., Mostofi F.K. Metanephric adenoma. Clinicopathological study of fifty patients. *Am J Surg Pathol* 1995; 19 (10): 1101–14.
8. Perlman E., Boccon-Gibod L. Kidney tumors in childhood. *Ann Pathol* 2004; 24 (6): 516–35.
9. Wobker S.E., Matoso A., Pratilas C.A., Mangray S., Zheng G., Lin M.-T., et al. Metanephric Adenoma-Epithelial Wilms Tumor Overlap Lesions: An Analysis of *BRAF* Status. *Am J Surg Pathol* 2019; 43 (9): 1157–69.

10. Muir T.E., Cheville J.C., Lager D.J. Metanephric adenoma, nephrogenic rests, and Wilms' tumor: a histologic and immunophenotypic comparison. *Am J Surg Pathol* 2001; 25 (10): 1290–6.
11. Choueiri T.K., Cheville J., Palescandolo E., Fay A.P., Kantoff P.W., Atkins M.B., et al. *BRAF* mutations in metanephric adenoma of the kidney. *Eur Urol* 2012; 62 (5): 917–22.
12. Arroyo M.R., Green D.M., Perlman E.J., Beckwith J.B., Argani P. The spectrum of metanephric adenofibroma and related lesions: clinicopathologic study of 25 cases from the National Wilms Tumor Study Group Pathology Center. *Am J Surg Pathol* 2001; 25 (4): 433–44.
13. Argani P., Lee J., Netto G.J., Zheng G., Tseh-Lin M., Park B.H. Frequent *BRAF* V600E Mutations in Metanephric Stromal Tumor. *Am J Surg Pathol* 2016; 40 (5): 719–22.
14. Marsden L., Jennings L.J., Gadd S., Yu M., Perlman E.J., Cajaiba M.M. *BRAF* exon 15 mutations in pediatric renal stromal tumors: prevalence in metanephric stromal tumors. *Hum Pathol* 2017; 60: 32–6.
15. Chami R., Yin M., Marrano P., Teerapakpinyo C., Shuangshoti S., Thorner P.S. *BRAF* mutations in pediatric metanephric tumors. *Hum Pathol* 2015; 46 (8): 1153–61.
16. Lenci N., Francesco P., Scarciglia E., Fiorentino V., Schino M., Palermo G., et al. Metanephric adenoma with *BRAF* V600K mutation and a doubtful radiological imaging: pitfalls in the diagnostic process. *Med Mol Morphol* 2021; 54 (2): 187–91.
17. Polosukhina D., Love H.D., Correa H., Su Z., Dahlman K.B., Pao W., et al. Functional *KRAS* mutations and a potential role for PI3K/AKT activation in Wilms tumors. *Mol Oncol* 2017; 11 (4): 405–21.
18. Cisowski J., Sayin V.I., Liu M., Karlsson C., Bergo M.O. Oncogene-induced senescence underlies the mutual exclusive nature of oncogenic *KRAS* and *BRAF*. *Oncogene* 2016; 35 (10): 1328–33.
19. Ding Y., Wang C., Li X., Jiang Y., Mei P., Huang W., et al. Novel clinicopathological and molecular characterization of metanephric adenoma: a study of 28 cases. *Diagn Pathol* 2018; 13 (1): 54.
20. Catic A., Kurtovic-Kozaric A., Sophian A., Mazur L., Skenderi F., Hes O., et al. *KANK1-NTRK3* fusions define a subset of *BRAF* mutation negative renal metanephric adenomas. *BMC Med Genet* 2020; 21 (1): 202.
21. Treece A.L. Pediatric Renal Tumors: Updates in the Molecular Era. *Surg Pathol Clin* 2020; 13 (4): 695–718.
22. Pasricha S., Gandhi J.S., Gupta G., Mehta A., Beg S. Bilateral, multicentric metanephric adenoma associated with Wilms' tumor in a child: a rare presentation with important diagnostic and therapeutic implications. *Int J Urol* 2012; 19 (12): 1114–7.
23. Drut R., Drut R.M., Ortolani C. Metastatic metanephric adenoma with foci of papillary carcinoma in a child: a combined histologic, immunohistochemical, and FISH study. *Int J Surg Pathol* 2001; 9 (3): 241–7.
24. Galluzzo M.L., Garcia de Davila M.T., Vujanić G.M. A composite renal tumor: metanephric adenofibroma, Wilms tumor, and renal cell carcinoma: a missing link? *Pediatr Dev Pathol* 2012; 15 (1): 65–70.
25. Argani P. Metanephric neoplasms: the hyperdifferentiated, benign end of the Wilms tumor spectrum? *Clin Lab Med* 2005; 25 (2): 379–92.
26. Hennigar R.A., Beckwith J.B. Nephrogenic adenofibroma. A novel kidney tumor of young people. *Am J Surg Pathol* 1992; 16 (4): 325–34.
27. Gadd S., Huff V., Walz A.L., Ooms A.H.A.G., Armstrong A.E., Gerhard D.S., et al. A Children's Oncology Group and TARGET initiative exploring the genetic landscape of Wilms tumor. *Nat Genet* 2017; 49 (10): 1487–94.
28. Obasaju P., Shahab S., Dunn E., Rhee D.S., Jiang L., Dome J.S., et al. *BRAF* V600E-mutated metastatic pediatric Wilms tumor with complete response to targeted RAF/MEK inhibition. *Cold Spring Harb Mol Case Stud* 2020; 6 (2): a004820.
29. Argani P., Tickoo S.K., Matoso A., Pratilas C.A., Mehra R., Tretiakova M., et al. Adult Wilms Tumor: Genetic Evidence of Origin of a Subset of Cases From Metanephric Adenoma. *Am J Surg Pathol* 2022; 46 (7): 988–99.
30. Goldstein J.A., Renfro L.A., Jennings L.J., Mullen E.A., Geller J., Vallance K., et al. *BRAF* Exon 15 Mutations in the Evaluation of Well-Differentiated Epithelial Nephroblastic Neoplasms in Children: A Report From the Children's Oncology Group Study AREN03B2. *Arch Pathol Lab Med* 2023.