

• 综述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2025.06.026

Xp11.2 易位性肾细胞癌的诊断及治疗进展^{*}

薛琦^{1,2}, 罗志嵘², 郭煦妍², 谭啸²综述, 张波^{1△}审校

1. 西安医学院研究生处, 陕西西安 710021; 2. 空军军医大学唐都医院泌尿外科, 陕西西安 710032

摘要: 转录因子 E3(TFE3)基因融合性肾细胞癌, 又称为 Xp11.2 易位性肾细胞癌(tRCC), 是一种罕见的肾细胞癌, 由 TFE3 和其他融合因子平衡易位产生, 已有多种亚型。该病多发于儿童和青少年, 更易出现淋巴结及远处转移。初步筛查主要通过免疫组织化学染色, 确诊则依赖荧光原位杂交技术检测出 TFE3 断裂基因。由于其罕见性, Xp11.2 tRCC 在治疗方面尚无共识, 相关前瞻性研究仍在进行中。该文综述了 Xp11.2 tRCC 的诊断及治疗进展, 以期为该类型肾细胞癌的进一步研究提供帮助。

关键词: 转录因子 E3; 易位性肾细胞癌; 基因融合; 染色体易位; 治疗

中图法分类号: R737.11

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2025)06-0855-05

Advances in the diagnosis and treatment of Xp11.2 translocation renal cell carcinoma^{*}

XUE Qi^{1,2}, LUO Zhirong², GUO Xuyan², TAN Xiao², ZHANG Bo^{2△}

1. Graduate Student Affairs Office, Xi'an Medical University, Xi'an, Shaanxi 710021, China;

2. Department of Urology, Tangdu Hospital, Air Force Military Medical University, Xi'an, Shaanxi 710032, China

Abstract: Transcription factor E3 (TFE3) gene fusion renal cell carcinoma, also known as Xp11.2 translocation renal cell carcinoma(Xp11.2 tRCC), is a rare renal cell carcinoma arising from a balanced translocation of TFE3 and other fusion factors, of which there have been several subtypes. The disease is most common in children and adolescents and is more prone to lymph node and distant metastases. Initial screening is mainly by immunohistochemical staining, and definitive diagnosis relies on fluorescence in situ hybridization technology to detect the TFE3 breakage gene. Due to its rarity, there is no consensus on the treatment of Xp11.2 tRCC, and relevant prospective studies are still in progress. This article reviews the diagnostic and therapeutic progress of Xp11.2 tRCC, with the aim of contributing to further studies of this type of renal cancer.

Key words: transcription factor E3; translocation renal cell carcinoma; gene fusion; chromosomal translocation; treatment

Xp11.2 易位性肾细胞癌(tRCC), 作为非透明肾细胞癌(nccRCC)中的一种罕见亚型, 是由 DE JONG 等^[1]于 1986 年首次描述。2004 年 WHO 首次将其定义为一种独立的肾细胞癌亚型, 2016 年再次将其同 t(6;11)肾细胞癌一同归为小眼畸形(MIT)转录因子家族^[2]。其特点是由 X 染色体短臂 1 区 1 带 2 亚带的 TFE3 基因发生断裂并与其他染色体上的基因发生平衡易位形成, 最常见的易位基因有 ASPSCR1、PRCC、SFPQ(也称为 PSF)及一些少见的基因易位对象包括 CLTC、NONO、RBM10、PARP14、LUC7L3、KHSRP、DVL2、MED15、GRIPAP1、NEAT1 和 KAT6, 到目前为止, 已发现的 TFE3 融合基因伴侣多达 20 余种^[3]。流行病学上, Xp11.2 tRCC 多见于儿童和青少年, 但在成人中也偶有报道。由于 Xp11.2 tRCC 对放化疗不敏感, 且患者数量较少, 缺乏大规模的临床试验数据支持, 目前的治疗信息主要来源于个案报道或小规模的回顾性研究。因此, 关于 Xp11.2

tRCC 的治疗方案尚无统一的共识。手术治疗被认为是首选方法, 尤其对早期病例具有重要意义, 但对于无法通过手术切除的肿瘤, 或术后出现复发的情况, 则需要结合免疫治疗和靶向疗法。然而, 目前关于免疫治疗和靶向治疗在 Xp11.2 tRCC 中的疗效, 尚缺乏大规模前瞻性研究的验证, 临床实践中多参考透明肾细胞癌(ccRCC)的治疗策略, 但针对 Xp11.2 tRCC 的治疗效果往往难以达到预期目标。因此, 亟需探索更多创新性的治疗方案, 以提高疗效并延长患者的生存时间。本文通过总结目前 Xp11.2 tRCC 的诊断与治疗进展, 为该类型肾细胞癌的未来研究提供了参考和借鉴。

1 Xp11.2 tRCC 的临床特征

1.1 流行病学 Xp11.2 tRCC 的临床特征多样, 从惰性到快速侵袭性不等, 约占儿童肾脏肿瘤的 33%。在成年人中, Xp11.2 tRCC 占成人肾脏肿瘤的 2%~5%^[4]。由于该病与 ccRCC 相似, 常导致误诊的发生。

^{*} 基金项目: 空军军医大学重大临床研究项目(2021LCYJ010;2021LC2110)。

[△] 通信作者, E-mail: zhangbo@fmmu.edu.cn。

目前,该病作为独立的恶性肾肿瘤亚型,其划分时间较短,因此在成人中的发病率可能存在低估的情况。

性别方面,Xp11.2 tRCC 的成人女性患者多于男性^[5],常见症状包括血尿、腰痛、腹痛或腹部可触及包块。约 1/3 患者表现为无症状、无痛性肾部包块,通常在腹部 CT 检查中意外发现。

病程方面,10 岁以上后惰性和侵袭性 Xp11.2 tRCC 患者的发生率相似^[6]。47% 的 Xp11.2 tRCC 表现出侵袭性,手术后 24 个月内易发生转移^[7]。一项回顾性分析结果显示,Xp11.2 tRCC 患者诊断后的中位总生存期为 74.5 个月,较高的 T 分期和诊断时年龄较大与预后显著相关^[8]。

1.2 病理学特征 Xp11.2 tRCC 多发生与肾髓质,呈浸润性生长,易累及肾盂,但肾盂积水较为罕见,同时可导致肾皮质受压或破坏。病理学检查中,肿瘤切面多呈灰黄或棕黄色,质地较嫩,边界清晰,不分区域出现出血现象。显微镜下观察,肿瘤常表现为巢状结构,并包含由透明细胞组成的乳头状结构,这在成年人的肾细胞癌中较为少见。细胞质多呈嗜酸性颗粒状,透明变性结节中常见砂砾体^[9]。这些独特的病理特征使 Xp11.2 tRCC 在肉眼和显微镜下都能与一般类型的肾细胞癌相区别。因此,病理学检查在 Xp11.2 tRCC 的诊断中具有重要作用,是其确诊的关键步骤。

1.3 影像学特征 Xp11.2 tRCC 超声下表现为肾脏肿物,难以与其他肾细胞癌进行鉴别,增强 CT 显示,髓质期的强化程度明显高于皮质期,多数肿瘤与周围正常组织有明显界限,包膜完整,并且密度不均,这可能与内部出血、钙化、囊性变或坏死等因素有关^[10]。与常见肾细胞癌相比,Xp11.2 tRCC 在 CT 平扫期呈不均匀密度,并可见环形钙化影,表现出“慢进-慢出”的特点,与肾透明细胞癌的“快进快出”不同,影像学检测有助于临床诊断^[9]。

2 Xp11.2 tRCC 的诊断方式

在诊断 Xp11.2 tRCC 时,免疫组化和分子遗传学检测结果是确诊的关键依据。从组织学形态来看,Xp11.2 tRCC 呈现出与其他肾脏肿瘤相似的特征,难以仅凭此进行区分。免疫组化方面,Xp11.2 tRCC 普遍表达 P504S 和 CD10,而上皮标志物如 cytokeratin、Vimentin、EMA、CK7 的表达较少,缺乏特异性。通过核型分析、反转录聚合酶链反应(RT-PCR)和荧光原位杂交(FISH)技术等遗传学方法鉴定 TFE3 基因重排,为 TFE3 tRCC 的确诊提供了依据。由于 Xp11.2 tRCC 形成了新的 TFE3 融合基因,导致 TFE3 蛋白的高表达,因此 TFE3 免疫组化检测在诊断上具有高度的特异度和灵敏度,是诊断 Xp11.2 tRCC 的重要辅助手段,也是目前临床上最常用的辅助诊断技术^[11-12]。但 TFE3 免疫组化的假阳性率和假阴性率较高,分别为 7.0% 和 4.5%^[13],如 WHITNEY 等^[14]的报道结果发现,31 例 FISH 阳性病例中就有 5 例 TFE3 免疫组化不明确或阴性,在 QU 等^[12]

的一项研究中,FISH 证实的 30 例 Xp11.2 tRCC 中,有 28 例 TFE3 免疫染色阳性,2 例 TFE3 免疫染色不明确或阴性。这些数据表明,仅依赖 TFE3 免疫组化检测可能存在局限性,需要结合其他检测手段以提高诊断准确率。

核型分析由于需要活的肿瘤细胞和特殊处理技术,实际应用中受到限制,难以在常规诊断中频繁使用^[15]。RT-PCR 则对组织标本要求较高,需要新鲜标本以避免 RNA 不稳定和降解,从而影响检测结果。相比之下,FISH 技术更为实用,可在福尔马林固定石蜡包埋组织中评估特定易位相关的基因融合状态。该技术选择绿色荧光标记的细菌人工染色体作为探针于 TFE3 基因的上游,红色位于其下游。而由于 TFE3 位于 X 染色体,融合信号或相邻的红绿信号数量与 X 染色体数量相关。女性患者由于拥有 2 条 X 染色体,可观察到 2 个融合信号(黄色)或相邻的红绿信号;男性患者仅有 1 条 X 染色体,因此只有 1 个融合信号或相邻的红绿信号。在 TFE3 的 FISH 检测中,若肿瘤细胞核中出现超过 10% 的分裂红绿信号,则提示 TFE3 基因发生重排。此外,女性患者若显示 1 个融合信号和 1 对分裂的红绿信号,说明 1 条 X 染色体正常,另 1 条已重排;男性患者若显示 1 对分裂的红绿信号,则表明其 X 染色体已重排^[16]。FISH 技术可以直接在石蜡包埋的组织切片上检测 TFE3 融合基因,操作简便快速,并且可以确定融合基因的类型,尤其在诊断某些具有特定易位的肿瘤[如 Ewing 肉瘤和 t(6;11)肾细胞癌]时展现出显著优势^[17]。因此,在临床诊断中,FISH 技术逐渐被广泛应用,它不仅避免了 RT-PCR 的一些技术问题,还提供了一种更为便捷和有效的诊断方法。

对于 Xp11.2 tRCC 的诊断,需综合多种诊断手段以提高检出率,并为其精准治疗提供依据。

3 Xp11.2 tRCC 的治疗

目前没有专门针对此亚型的权威统一治疗指南。治疗通常遵循肾细胞癌的一般治疗原则。手术切除仍然是首选治疗方法,尤其适用于早期病变。然而,Xp11.2 tRCC 具有隐匿性与侵袭性,许多患者确诊时已经出现淋巴结转移及远处器官转移。仅单靠手术治疗无法完全控制病情。此外,传统放疗和化疗对此类肾细胞癌的效果不佳,有文献提到,干扰素 α 和白细胞介素 2 未能显示明确疗效^[18]。当前的治疗策略更多依赖于患者的具体状况和肿瘤的分子特征进行个体化定制。免疫治疗和靶向治疗逐渐成为研究的重点。这 2 种治疗方法在其他类型的肾细胞癌中已显示出一定潜力,因此也被纳入 Xp11.2 tRCC 的治疗探索中。尽管尚未形成标准化方案,但基于分子特征和病情的综合治疗策略在未来或能为患者提供更多选择,提升治疗效果。

3.1 免疫治疗 越来越多的研究显示,肿瘤浸润细胞在影响肿瘤微环境(TME)对治疗的反应中起到重要作用^[19]。肿瘤细胞通过表达特定配体与免疫调节

细胞受体结合,抑制免疫反应并逃避免疫系统攻击。针对这一机制,新的治疗方法旨在防止癌细胞通过这种方式逃避。应用包括细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白-4、程序性死亡受体 1(PD-1)和细胞程序性死亡-配体 1(PD-L1)/细胞程序性死亡-配体 2 的免疫抑制检查点的抑制剂,来抑制肿瘤细胞和效应免疫细胞之间的分子信号,从而在预后和生存方面进行改善^[20-21]。CHOUEIRI 等^[22]的一项研究结果显示,10 例 Xp11.2 tRCC 患者中 30% 的患者被证明肿瘤细胞 PD-L1 阳性,90% 的患者肿瘤浸润单核细胞 PD-L1 阳性。因此,PD-L1 可能在 Xp11.2 tRCC 的生物学中起着关键作用,并可能成为重要治疗靶点。而 Nivolumab 作为一种人源化的抗 PD-1 单抗,被批准用于各种转移性实体瘤,显著提高了患者的总生存期^[23]。针对转移性肾细胞癌(mRCC)患者,相比伊维莫司(mTOR 抑制剂),使用 Nivolumab 治疗显著提高了患者的总生存期^[24]。虽然 Nivolumab 在 Xp11.2 tRCC 中的疗效显示出一定的抗肿瘤活性,但单药的治疗整体效果相对有限。BOILÉVE 等^[25]的研究显示,在接受 Nivolumab 治疗的 17 例患者中,4 例(约 23.5%)达到了部分缓解,其中 1 例患者的无进展生存期达到 8.3 个月,显示了较好的治疗效果。此外,3 例患者(约 17.6%)在治疗后病情稳定,无进展生存期分别为 8 个月和 3 个月,表明 Nivolumab 在部分患者中能够延缓疾病进展;在 CheckMate 374 研究中,共纳入了 2 例 Xp11.2 tRCC 患者,这 2 例患者在接受 Nivolumab 治疗后,均未观察到部分缓解或完全缓解,其中 1 例患者表现为病情稳定,提示 Nivolumab 在 Xp11.2 tRCC 患者中可能具有一定程度的疾病控制作用,但未能显著缩小肿瘤,表明 Nivolumab 单药治疗对 Xp11.2 tRCC 患者的疗效较为有限,尽管个别患者可实现病情稳定,但总体反应率较低^[26]。在一项针对 33 例 nccRCC 患者的研究中,评估了 Ipilimumab 联合 Nivolumab 的治疗效果,其中包括 2 例 Xp11.2 tRCC 患者,这 2 例患者在接受联合治疗后均未达到部分缓解或完全缓解,但其中 1 例患者的病情保持稳定,但仍可能对部分 Xp11.2 tRCC 患者具有一定的疾病控制作用^[27]。既往多项临床研究表明,多数 TFE3-tRCC 患者对免疫检查点抑制剂(ICI)和酪氨酸激酶抑制剂(TKI)的反应不是很理想,但对免疫疗法和血管内皮生长因子受体(VEGF-R)靶向疗法的反应似乎因融合亚型而异^[28-31]。还有文献指出与其他亚型相比,具有 ASPL-TFE3 融合的肿瘤更有可能受益于 ICI 与 TKI 联合治疗^[32]。因此,具有不同融合亚型的 Xp11.2 tRCC 可能反应不同,对于新治疗方法仍有待探索。一项关于 MIT 家族肾细胞癌的前瞻性临床试验正在积极招募中,在这项 II 期研究(NCT03595124)中,MIT 家族肾细胞癌患者被随机分配接受 ICI 或 ICI+TKI 组合,预计在 2031 年完成^[33],该研究可能会对 Xp11.2 tRCC 患者的治疗方案提供新的思路。

3.2 靶向治疗

靶向治疗旨在针对肿瘤细胞的特定

信号通路。多数 Xp11.2 tRCC 患者对 TKI 的反应不是很理想^[20-21],但随着对 tRCC 生物学特性更深入的了解,部分研究显示,针对 VEGF-R 的抑制剂以及 mTOR 抑制剂对于已经确诊的 TFE3-tRCC 患者,显示出了一定的治疗效果^[3,34-35]。MALOUF 等^[36]一项多中心研究报道了 21 例接受了舒尼替尼靶向治疗的 Xp11.2 tRCC 患者的效果,这些患者如果在接受舒尼替尼治疗前接受治疗,中位无进展生存期为 8.2 个月,如果之前未接受舒尼替尼治疗,则中位无进展生存期为 11 个月,不过所有接受舒尼替尼治疗的患者和 1 例接受替西莫司治疗的患者均获得了缓解。中位随访 19 个月,中位总生存期为 27 个月。CHOUEIRI 等^[37]报道了 15 例 Xp11.2 tRCC 患者接受 VEGF 靶向治疗的效果,其中 10 例接受舒尼替尼治疗、3 例接受索拉非尼治疗、2 例接受拉尼珠单抗治疗,舒尼替尼、索拉非尼和拉尼珠单抗各 1 例,无进展生存期分别为 7 个月、13 个月和 27 个月;但是通过对比使用舒尼替尼与其他 VEGF-R 靶向药物的生存曲线,接受舒尼替尼治疗的患者与未接受舒尼替尼治疗的患者在无进展生存期或总生存期方面没有差异,说明在整体的治疗上,不同的靶向药物并没有体现出特异度的治疗优势,但是在缓解患者病程,延长患者无进展生存期上都体现出各自的效果。

mTOR 信号通路的激活与肾细胞癌的发生和发展密切相关,研究表明,在 Xp11.2 tRCC 中,mTORC1 通路的激活水平显著高于非 Xp11.2 tRCC。这提示 mTORC1 信号通路的异常活化可能是 Xp11.2 tRCC 病理生理机制中的重要环节^[38]。因此 mTOR 抑制剂可作为 VEGF-R 治疗失败后的二线方案。OLIVER 等^[39]报道 1 例 Xp11.2 tRCC 患者接受舒尼替尼治疗失败后使用依维莫司治疗并取得长达 25 个月的部分缓解,MALOUF 等^[36]的一项多中心研究报道了 1 例接受 mTOR 抑制剂一线治疗的患者在 6 个月内病情稳定;在 11 例一线治疗失败的患者中,7 例患者接受二线治疗为 mTOR 抑制剂,其中 1 例患者获得了持续 15 个月的部分缓解,其余 6 例接受 mTOR 抑制剂治疗的患者病情稳定,中位无进展生存期为 3 个月。但是 YAN 等^[40]报道 5 例接受 mTOR 抑制剂依维莫司治疗的 Xp11.2 tRCC 患者在前 3 个月都有进展,这表明可能需要进一步的分子鉴别来筛选此类药物的优效人群,这可能与 Xp11.2 tRCC 的亚型有关。因此,靶向治疗虽然为 Xp11.2 tRCC 患者提供了新的治疗选择,但不同患者对药物的反应各异,因此需要个体化治疗策略,并结合患者的具体情况选择合适的靶向药物。未来的研究还需进一步探索 Xp11.2 tRCC 的分子机制,以发现更多有效的治疗靶点和方法。

4 总 结

目前关于 Xp11.2 tRCC 的生物学行为及患者预后尚不明确,不同亚型的临床应对策略也各不相同。患者治疗多基于 ccRCC 的经验用药,尚无统一有效的

治疗方案。同时 Xp11.2 tRCC 的真实发病率也很有可能被低估,既往多被诊断为与其相似的 ccRCC 或乳头状肾细胞癌,随着近年来临床基因测序的广泛应用和分子病理学的迅猛发展,Xp11.2 tRCC 患者确诊率得到了显著提升。

在治疗方面,现有的免疫治疗和靶向治疗方案对不同患者的预后效果各异。单独使用免疫治疗或靶向治疗对延缓患者生存的效果并不理想,这可能与 Xp11.2 tRCC 的亚型多样性有关,不同药物对不同亚型的治疗效果存在差异。未来,随着更多前瞻性研究结果的出炉,针对不同亚型的靶向药物以及免疫联合疗法可能会进一步发展,为 Xp11.2 tRCC 患者提供更精准、有效的治疗选择。

参考文献

- [1] DE JONG B, MOLENAAR I M, LEEUW J A, et al. Cytogenetics of a renal adenocarcinoma in a 2-year-old child [J]. *Cancer Genet Cytogenet*, 1986, 21(2):165-169.
- [2] MOCH H, CUBILLA A L, HUMPHREY P A, et al. The 2016 WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs-part A:renal, penile, and testicular tumours[J]. *Eur Urol*, 2016, 70(1):93-105.
- [3] INAMURA K. Translocation renal cell carcinoma: an update on clinicopathological and molecular features [J]. *Cancers (Basel)*, 2017, 9(9):111.
- [4] FENG R L, TAO Y P, CHEN Y, et al. Renal cancer associated with Xp11.2 translocation/TFE3 gene fusion: clinicopathological analysis of 13 cases[J]. *Ann Diagn Pathol*, 2022, 58:151908.
- [5] CHENG X M, GAN W D, ZHANG G T, et al. Clinical characteristics of XP11.2 translocation/TFE3 gene fusion renal cell carcinoma: a systematic review and Meta-analysis of observational studies[J]. *BMC Urol*, 2016, 16(1):40.
- [6] CALIÒ A, SEGALA D, MUNARI E, et al. MiT family translocation renal cell carcinoma: from the early descriptions to the current knowledge [J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(8):1110.
- [7] CARLA L E, JOHN N E, ANDREA P S, et al. Clinical heterogeneity of Xp11 translocation renal cell carcinoma: impact of fusion subtype, age, and stage[J]. *Mod Pathol*, 2014, 27(6):875-886.
- [8] WU Y, CHEN S, ZHANG M, et al. Factors associated with survival from Xp11.2 translocation renal cell carcinoma diagnosis-a systematic review and pooled analysis [J]. *Pathol Oncol Res*, 2021, 27:610360.
- [9] 张雪, 周胜利, 苗重昌. Xp11.2 易位/TFE3 基因融合相关性肾癌的 CT 诊断及鉴别诊断[J]. *医学影像学杂志*, 2015, 25(6):1088-1090.
- [10] 伍发, 王鹏, 蒋锐, 等. Xp11.2 易位/TFE3 基因融合相关性肾癌(罕见型)多模态影像表现, 病理特点及应用[J]. *西部医学*, 2024, 36(2):303-307.
- [11] ROSALIND F S, ALLEN M G, PATRICIA T G, et al. Immunohistochemistry for TFE3 lacks specificity and sensitivity in the diagnosis of TFE3-rearranged neoplasms: a comparative, 2-laboratory study[J]. *Hum Pathol*, 2019, 87:65-74.
- [12] QU Y Y, GU C Y, WANG H K, et al. Diagnosis of adults Xp11.2 translocation renal cell carcinoma by immunohistochemistry and FISH assays: clinicopathological data from ethnic Chinese population [J]. *Sci Rep*, 2016, 6:21677.
- [13] CAMPARO P, VASILIU V, MOLINIE V, et al. Renal translocation carcinomas: clinicopathologic, immunohistochemical, and gene expression profiling analysis of 31 cases with a review of the literature[J]. *Am J Surg Pathol*, 2008, 32(5):656-670.
- [14] WHITNEY M G, RALUCA Y, LAURA M, et al. Utilization of a TFE3 break-apart FISH assay in a renal tumor consultation service[J]. *Am J Surg Pathol*, 2013, 37(8):1150-1163.
- [15] DINESH P, SOMAK R, GABRIELA Q G, et al. Validation and utilization of a TFE3 break-apart FISH assay for Xp11.2 translocation renal cell carcinoma and alveolar soft part sarcoma[J]. *Diagn Pathol*, 2015, 10:179.
- [16] YANG B, DUAN H Q, CAO W F, et al. Xp11 translocation renal cell carcinoma and clear cell renal cell carcinoma with TFE3 strong positive immunostaining: morphology, immunohistochemistry, and FISH analysis[J]. *Modern Pathol*, 2019, 32(10):1521-1535.
- [17] TANAS R M, GOLDBLUM J R. Fluorescence in situ hybridization in the diagnosis of soft tissue neoplasms: a review[J]. *Adv Anat Pathol*, 2009, 16(6):383-391.
- [18] KOMAI Y, FUJIWARA M, FUJII Y, et al. Adult Xp11 translocation renal cell carcinoma diagnosed by cytogenetics and immunohistochemistry[J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(4):1170-1176.
- [19] ALBINI A, SPORN M B. The tumour microenvironment as a target for chemoprevention [J]. *Nat Rev Cancer*, 2007, 7(2):139-147.
- [20] KAMMERER-JACQUET S F, DELEUZE A, SAOUT J, et al. Targeting the PD-1/PD-L1 pathway in renal cell carcinoma[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(7):1692.
- [21] JAHANGIR M, YAZDANI O, KAHRIZI M S, et al. Clinical potential of PD-1/PD-L1 blockade therapy for renal cell carcinoma(RCC): a rapidly evolving strategy [J]. *Cancer Cell Int*, 2022, 22(1):401.
- [22] CHOUEIRI K T, FAY A P, GRAY K P, et al. PD-L1 expression in nonclear-cell renal cell carcinoma[J]. *Ann Oncol*, 2014, 25(11):2178-2184.
- [23] CYBULSKA-STOPA B, ZIETEK M, CZARNECKA A M, et al. Comparison of the efficacy and toxicity of anti-PD-1 monoclonal antibodies (nivolumab versus pembrolizumab) in treatment of patients with metastatic melanoma[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(15):254.
- [24] BEDKE J, GAULER T, GRÜNWALD V, et al. Systemic therapy in metastatic renal cell carcinoma [J]. *World J Urol*, 2017, 35(2):179-188.
- [25] BOILÈVE A, CARLO M I, BARTHÉLÉMY P, et al. Immune checkpoint inhibitors in MITF family translocation renal cell carcinomas and genetic correlates of exceptional responders[J]. *J Immunother Cancer*, 2018, 6(1):159.
- [26] VOGELZANG N J, MARK O R, MCFARLANE J J, et al. Safety and efficacy of nivolumab in patients with ad-

vanced non-clear cell renal cell carcinoma; results from the phase IIIb/IV checkmate 374 study[J]. Clin Genitourin Cancer, 2020, 18(6):461-468.

[27] BANDO Y, FURUKAWA J, OKAMURA Y, et al. Comparative efficacy of combination therapy of ipilimumab plus nivolumab for non-clear cell renal cell carcinoma[J]. Anticancer Res, 2022, 42(2):973-979.

[28] YOSHIDA T, TANAKA T, SHINDO T, et al. A case of metastatic Xp11. 2 translocation renal cell carcinoma showing a prolonged response to nivolumab as 6th-line treatment[J]. Int Cancer Conf J, 2022, 11(2):134-137.

[29] PAKSOY N, ERDEM S, KARACA M, et al. Multidrug refractory aggressive metastatic TFE3(+)renal cell carcinoma; a case report[J]. J Oncol Pharm Pract, 2022, 28(1):215-221.

[30] ZHAO J P, DAI K, JIALING XIE J L, et al. Case report: clinical complete response of advanced renal cell carcinoma associated with Xp11. 2 translocation/TFE3 gene fusion by treated by camrelizumab and axitinib; a rare case report[J]. Front Pharmacol, 2022, 13:927299.

[31] GUO W, ZHU Y Q, PU X H, et al. Clinical and pathological heterogeneity of four common fusion subtypes in Xp11. 2 translocation renal cell carcinoma[J]. Front Oncol, 2023, 13:1116648.

[32] SUN G X, CHEN J R, LIANG J Y, et al. Integrated exome and RNA sequencing of TFE3-translocation renal cell carcinoma[J]. Nat Commun, 2021, 12(1):5262.

[33] RIZZO M, PEZZICOLI G, SANTONI M, et al. MiT translocation renal cell carcinoma; a review of the literature from molecular characterization to clinical management[J]. Biochim Biophys Acta Rev Cancer, 2022, 1877(6):188823.

[34] NUMAKURA K, TSUCHIYA N, TAKESHI Y, et al. A case study of metastatic Xp11. 2 translocation renal cell carcinoma effectively treated with sunitinib[J]. Int J Clin Oncol, 2011, 16(5):577-580.

[35] CHOUEIRI T K, MOSQUERA J M, HIRSCH M S. A case of adult metastatic Xp11 translocation renal cell carcinoma treated successfully with sunitinib[J]. Clin Genitourin Cancer, 2009, 7(3):E93-E94.

[36] MALOUF G G, CAMPARO P, OUDARD S, et al. Targeted agents in metastatic Xp11 translocation/TFE3 gene fusion renal cell carcinoma (RCC): a report from the Juvenile RCC Network[J]. Ann Oncol, 2010, 21(9):1834-1838.

[37] CHOUEIRI K T, LIM Z D, HIRSCH M S, et al. Vascular endothelial growth factor-targeted therapy for the treatment of adult metastatic Xp11. 2 translocation renal cell carcinoma[J]. Cancer, 2010, 116(22):5219-5225.

[38] YIN X, WANG B, GAN W D, et al. TFE3 fusions escape from controlling of mTOR signaling pathway and accumulate in the nucleus promoting genes expression in Xp11. 2 translocation renal cell carcinomas[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2019, 38(1):119.

[39] OLIVER R R, ROBERTO E C, MIGUEL N M, et al. Renal cell carcinoma associated with Xp11. 2 translocation/TFE3 gene-fusion; a long response to mammalian target of rapamycin (mTOR) Inhibitors[J]. Urology, 117:41-43.

[40] YAN X Q, ZHOU L, LI S M, et al. Systemic therapy in patients with metastatic Xp11. 2 translocation renal cell carcinoma[J]. Clin Genitourin Cancer, 2022, 20(4):354-362.

(收稿日期:2024-08-29 修回日期:2024-11-19)

(上接第 854 页)

[34] BALAGUER N, MATEU-BRULL E, SERRA V, et al. Should vanishing twin pregnancies be systematically excluded from cell-free fetal DNA testing[J]. Prenat Diagn, 2021, 41(10):1241-1248.

[35] MAO J, WANG T, WANG B J, et al. Confined placental origin of the circulating cell free fetal DNA revealed by a discordant non-invasive prenatal test result in a trisomy 18 pregnancy[J]. Clin Chim Acta, 2014, 433:190-193.

[36] GUY G P, HARGRAVE J, DUNN R, et al. Secondary non-invasive prenatal screening for fetal trisomy; an effectiveness study in a public health setting[J]. BJOG, 2021, 128(2):440-446.

[37] SMITH B R, MIGLIORETTI D. Cell-free DNA Analysis for noninvasive examination of trisomy[J]. N Engl J Med, 2015, 373(26):2581.

[38] BECKING E C, SCHEFFER P G, HENRICHS J, et al. Fetal fraction of cell-free DNA in noninvasive prenatal testing and adverse pregnancy outcomes; a nationwide retrospective cohort study of 56 110 pregnant women[J]. Am J Obstet Gynecol, 2024, 231(2):244. e1-244. e18.

[39] BECKING E C, WIRJOSOEKARTO S A M, SCHEFFER P G, et al. Low fetal fraction in cell-free DNA testing is associated with adverse pregnancy outcome; analysis of a subcohort of the TRIDENT-2 study[J]. Prenat Diagn, 2021, 41(10):1296-1304.

[40] MADALA D, MAK TABI M A, SABBAGH R, et al. Lower fetal fraction in clinical cell-free DNA screening results is associated with increased risk of hypertensive disorders of pregnancy[J]. Prenat Diagn, 2022, 42(10):1253-1261.

[41] CALDWELL S, ALMASRI E, SCHMIDT L, et al. Not all low fetal fraction cell-free DNA screening failures are at increased risk for aneuploidy[J]. Prenat Diagn, 2021, 41(11):1372-1379.

[42] REZAIE KEIKHAIE K, MOSHFEGHI M, REZAIE KAHKHAIE L, et al. Evaluation of the relationship between cell-free DNA fetal fraction of the circulatory system and fetal and maternal pregnancy prognosis; a prospective study [J]. Int J Fertil Steril, 2023, 17(2):115-119.

[43] SHOOK L L, CLAPP M A, ROBERTS P S, et al. High fetal fraction on first trimester cell-free DNA aneuploidy screening and adverse pregnancy outcomes[J]. Am J Perinatol, 2020, 37(1):8-13.

(收稿日期:2024-08-22 修回日期:2024-11-18)