

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.05.027

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2021.05.027>

膀胱癌分子分型的研究进展

张国文 综述 施琳 审校

(内蒙古医科大学基础医学院病理学教研室, 呼和浩特 010010)

[摘要] 膀胱癌根据肿瘤浸润深度分为非肌层浸润性膀胱癌和肌层浸润性膀胱癌, 为高度异质性疾病, 其组织学类型、预后和对治疗的反应差别较大。传统的组织病理学分型已不能满足患者的临床诊治需求, 急需寻找能够标志肿瘤生物学行为并对临床治疗提供指导作用的分子分型。随着对大规模基因表达谱的研究, 以分子表达差异为依据进行的膀胱癌分子分型研究已为解决膀胱癌的异质性、判断预后及指导患者的个体化治疗提供了重要的理论依据。

[关键词] 非肌层浸润性膀胱癌; 肌层浸润性膀胱癌; 分子分型; 预后; 治疗

Research progress on molecular subtypings of bladder cancer

ZHANG Guowen, SHI Lin

(Department of Pathology, Basic Medical College, Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010010, China)

Abstract According to the depth of tumor invasion, bladder cancer is divided into non-muscular invasive bladder cancer and muscular invasive bladder cancer. As a highly heterogeneous disease, Bladder cancer varies greatly in its histological type, prognosis and response to treatment. Traditional histopathological subtypings can no longer meet the needs of patients' clinical diagnosis and treatment, so there is an urgent need to find molecular subtypings that can mark tumor biological behavior and provide guidance for clinical treatment. With the development of gene expression profile, studies on molecular subtypings of bladder cancer based on molecular expression differences provide an important theoretical basis for solving the heterogeneity of bladder cancer, judging the prognosis and guiding the individualized treatment of patients.

Keywords non-muscular invasive bladder cancer; muscular invasive bladder cancer; molecular subtypings; prognosis; treatment

膀胱癌是泌尿系统较为常见的恶性肿瘤^[1], 根据肿瘤浸润深度可分为非肌层浸润性膀胱癌(non-muscular invasive bladder cancer, NMIBC)和肌层浸润性膀胱癌(muscular invasive bladder cancer, MIBC)。临床医生早就发现膀胱癌患者会沿着预后截然不同的NMIBC、MIBC两条“轨迹”发展。

NMIBC约占膀胱癌的75%, 患者的生存率较高, 但极易复发, 需要终身随诊和外科治疗。MIBC约占膀胱癌的25%, 肿瘤进展快, 恶性程度高, 易早期转移, 且复发率及病死率高^[2]。而病理学家观察发现膀胱癌是一种在分子遗传学和组织病理学上存在异质性的疾病, 具体表现为大多数NMIBC呈

收稿日期 (Date of reception): 2020-06-16

通信作者 (Corresponding author): 施琳, Email: 13684757835@163.com

乳头状生长, MIBC与平坦型异型增生和原位癌相关; NMIBC成纤维细胞生长因子受体3(fibroblast growth factor receptor 3, FGFR3)激活突变常见, MIBC具有高度的基因不稳定性和P53基因失活突变^[3]。因此, 膀胱癌作为高度异质性疾病, 传统的组织病理学分型已不能满足临床需求, 急需寻找能够标志肿瘤生物学行为并对临床治疗提供指导作用的膀胱癌分子分型。随着分子病理诊断检测技术的飞速发展, 膀胱癌的研究已进入到分子水平。许多研究者从基因组学、转录组学和表观遗传学改变等方面阐释不同组织病理学类型膀胱癌的发病机制, 并在此基础上对其进行了分子分型。实践证实膀胱癌分子分型不仅是对传统组织病理学分型的补充, 而且在预测药物反应和判断预后方面具有重要的临床价值^[4]。

1 MIBC 的分子分型

1.1 概述

2010—2014年, 来自美国的北卡罗来纳大学(the University of North Carolina, UNC)、MD安德森癌症研究中心(M.D. Anderson Cancer Center, MDA)、癌症基因组图谱(the Cancer Genome Atlas, TCGA)计划研究团队及瑞典的隆德大学(Lund University, LUND)等多个研究中心, 基于高通量测序技术获得基因表达谱数据, 对MIBC进行了分子分型并命名为UNC分型、MDA分型、TCGA分型和LUND分型。这些分型尽管各不相同, 但均包含两个基本类型: 基底型和管腔型^[5], 前者表达正常尿路上皮基底细胞和干细胞相关标志物和转录因子; 后者表达伞细胞相关标志物和转录因子, 提示二者分别来自正常尿路上皮的基底干细胞和伞细胞。另外, 管腔肿瘤细胞和细胞外基质之间的界面含有一层表达与基底细胞相关生物标志物的细胞, 因此后者具有显著的基底-管腔可塑性, 也有可能所有膀胱癌都起源于基底干细胞^[5]。2015年西班牙国家癌症研究中心在膀胱癌分子分型共识会议上, 对其中一类伴鳞状细胞分化的基底型膀胱癌命名为基底/鳞状细胞亚型^[6]。

1.2 MIBC 分子分型的基因表达特征

1.2.1 UNC 分型

UNC大学的研究小组基于262例MIBC基因表达谱数据的聚类分析, 提出两种分子分型即基底型和管腔型^[7]。基底型肿瘤高表达尿路上皮基底细

胞相关标志物, 如高分子量角蛋白14(keratin 14, KRT14)、KRT5和KRT6B以及CD44分子。管腔型肿瘤高表达尿路上皮分化相关标志物, 如尿路上皮分化特异性蛋白1B(uroplakin 1B, UPK1B)、UPK2和UPK3A以及低分子量KRT20。此外, 某些基底型肿瘤分子特征与乳腺癌的低紧密连接蛋白亚型(Claudin-low)相似, 这部分肿瘤被称为Claudin-low亚型。此亚型低表达紧密连接蛋白且高表达上皮-间质转化(epithelial to mesenchymal transition, EMT)标志物和肿瘤起始细胞(tumor initiating cells, TIC)标志物, 肿瘤组织中有明显的免疫细胞浸润, 表达典型的肿瘤免疫抑制相关基因, 如程序性细胞死亡配体1(programmed death-ligand 1, PD-L1)^[8]; 在基因改变上, 基底型肿瘤常见视网膜母细胞瘤基因1(RB transcriptional corepressor 1, RB1)的突变或缺失, 细胞周期蛋白D1(cyclin D1, CCND1)/细胞周期蛋白E1(cyclin E1, CCNE1)和E2F转录因子3(E2F transcription factor 3, E2F3)扩增。管腔型肿瘤普遍存在FGFR3和结节性硬化致病基因1(tuberous sclerosis 1, TSC1)激活突变。此外, 他们还构建了一个包含47个标记基因的膀胱癌亚型分析(47-gene predictor, bladder cancer analysis of subtypes by expression, BASE47)基因谱模型, 可精确分型并能预测患者的临床结局^[7]。

1.2.2 MDA 分型

MDA研究小组基于73例MIBC的全基因组mRNA表达数据, 提出3种分子分型即基底型、管腔型和P53样型^[9]。与UNC分型相似, 基底型肿瘤高表达基底细胞相关标志物, 管腔型肿瘤高表达尿路上皮分化相关标志物。此外基底型肿瘤还常见间充质生物标志物和表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)及其配体高表达, 且转录因子信号转导与活化转录因子3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)、核因子- κ B(nuclear factor kappa B, NF- κ B)、缺氧诱导因子-1(hypoxia inducible factor 1, HIF-1)和P63蛋白在基底型肿瘤中被激活; 管腔型肿瘤常见雌激素受体(estrogen receptor, ER)和辅助活化因子三重基序蛋白-24(tripartite motif containing 24, Trim-24)通路相关基因的改变, 且转录因子翼状螺旋转录因子叉头框家族蛋白A1(forkhead box protein A1, FOXA1)、谷氨酰基-tRNA酰胺转移酶连接蛋白3(glutamyl-tRNA amidotransferase binding protein 3, GATA3)、erb-b2受体酪氨酸激酶2(erb-b2 receptor tyrosine

kinase, ERBB2)和ERBB3在管腔型肿瘤中被激活。转录因子P63在调控基底型肿瘤的基因表达方面起核心作用,过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferator activated receptor, PPAR)调控管腔型肿瘤的基因表达。P53样型肿瘤与管腔型肿瘤相似,表达尿路上皮分化标志物,同时表达野生型P53基因及P53通路相关基因而与管腔型肿瘤不同^[9]。

1.2.3 TCGA 分型

2014年,TCGA研究团队基于对131例的mRNA/miRNA测序和蛋白质表达谱数据分析,提出MIBC四种分子分型即Cluster I~IV^[10],其中Cluster I型、II型分别对应MDA分型的管腔型、P53样型,Cluster III型和IV型对应UNC分型的基底型,且Cluster IV型与UNC分型的Claudin-low亚型相对应。

2017年,TCGA研究团队再次基于412例MIBC的RNA测序结果的数据分析,又提出五种分子分型即管腔乳头型、管腔浸润型、单纯管腔型、基底/鳞状细胞型和神经元型^[11]。这5种分子分型与2014年定义的4种分子分型存在重叠。大部分管腔型肿瘤(包括管腔乳头型、管腔浸润型和单纯管腔型)高表达尿路上皮分化特异性蛋白,但野生型P53基因、EMT相关基因和细胞外基质相关基因在这三种亚型中具有不同的表达特征。管腔乳头型瘤组织形态呈乳头状,病理分期低,基因改变包括FGFR3高突变率、转录相关酸性卷曲蛋白3(transforming acidic coiled-coil containing protein 3, TACC3)融合和/或扩增、Hedgehog信号通路激活,提示肿瘤可能由NMIBC进展而来。管腔浸润型(即Cluster II型)瘤组织高表达EMT标志物、肌纤维母细胞相关标志物和miR200家族(miR-200s),高表达程序性细胞死亡蛋白-1(programmed death-1, PD-1)以及PD-L1。单纯管腔型瘤组织高表达尿路上皮分化特异性蛋白和伞细胞相关标志物,提示肿瘤起源于尿路上皮伞细胞。基底/鳞状细胞型瘤组织高表达基底细胞相关标志物,还表达与原位癌相关的标志物,提示肿瘤是由基底细胞和原位癌进展而来,高表达PD-L1和毒性T淋巴细胞相关抗原4(cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4, CTLA4)等免疫标志物,且有明显的淋巴细胞浸润。神经元型肿瘤是近年来刚被认识的分子亚型,瘤组织具有较高的细胞增殖活性,高表达神经元和神经内分泌相关基因,但不具备典型神经内分泌肿瘤的形态学特征,对这一肿瘤类型

的识别主要通过mRNA测序或免疫组织化学技术(immunohistochemistry, IHC)检测神经元和神经内分泌相关标志物的表达^[11-12]。

1.2.4 LUND 分型

不同于上述3种分型,LUND分型是在对NMIBC与MIBC混合阵列上发展而来的。2010年,LUND大学的研究小组基于144例膀胱癌的基因表达数据分析,确定了两个主要的分子分型即MS1型和MS2型^[13],MS1型即NMIBC,MS2型即MIBC。两型的主要区别在于具有更高的基因组不稳定性和P53突变率,然而基因组不稳定性不是由P53失活导致的。MS2型常见癌基因E2F3和抑癌基因RB1的突变和拷贝数变异,MS1常见FGFR3和磷脂酰肌醇激酶-3催化亚单位 α (phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit α , PIK3CA)激活突变。

继MS1/MS2二分法之后,2012年该研究团队又分析了308例膀胱癌的基因表达数据,提出膀胱癌的5种分子分型,即Urobasal A型、Urobasal B型、基因不稳定型、浸润型和鳞状细胞癌样型^[14]。Urobasal A型肿瘤多为NMIBC,高表达FGFR3、CCND1、P63以及KRT5。40%的基因不稳定型肿瘤为MIBC,瘤组织P53突变率高、CCNE和ERBB2高表达,角蛋白低表达或不表达。Urobasal A型和基因组不稳定型肿瘤的区别在于后者表达晚期细胞周期相关基因,如细胞周期蛋白A(cyclin A, CCNA)、CCNB和细胞分裂周期蛋白20(cell division cycle 20, CDC20)。鳞状细胞癌样型肿瘤大多数为MIBC,以高表达角蛋白为特征。Urobasal B型肿瘤多为MIBC,似Urobasal A型,FGFR3突变率高,且FGFR3、CCND1和P63高表达,但Urobasal B型肿瘤P53突变率更高且角蛋白高表达。浸润型肿瘤显示显著的免疫细胞和肌纤维母细胞浸润。上述5种分子分型均可通过IHC来准确识别,表明LUND五分法可以被病理学家常规使用。Sjödahl等^[15]基于20种蛋白抗体的IHC进一步验证了这一分子分型。Urobasal A型仅在肿瘤的基底细胞层中高表达KRT5和钙黏蛋白3(cadherin 3, CDH3)和EGFR,CCNB1表达于肿瘤-间质界面。鳞状细胞癌样型肿瘤高表达KRT5、CDH3、EGFR和KRT14。基因不稳定型肿瘤高表达ERBB2和钙黏蛋白1(cadherin 1, CDH1),而不表达KRT5、CDH3和EGFR。Urobasal B型肿瘤具有Urobasal A型和鳞状细胞癌样型肿瘤的共同特征^[15]。

基因表达谱虽然可用于肿瘤分子分型,但是它未考虑到肿瘤是由肿瘤细胞和非肿瘤细胞

组成, 非肿瘤细胞所占比例会影响mRNA表达谱的表达, 尤其是对晚期肿瘤患者。为解决这一问题, 2017年LUND大学的研究小组对307例MIBC的mRNA表达谱和基于28种蛋白抗体的IHC表达谱进行分析比较, 将MIBC分为5种分子分型即尿路上皮样型、基因不稳定型, 基底/鳞状细胞癌样型、间充质样型和小细胞/神经内分泌样型。该研究小组得出的结论是在肿瘤细胞水平上由mRNA表达谱和IHC表达谱确定的膀胱癌分子分型存在分歧^[12]。因此一个成熟完善的MIBC分子分型方案需要将分子病理学和mRNA表达谱分析结合起来。

1.2.5 分子分型共识

2019年, Kamoun等^[16]基于多个分子分型综合分型网络系统^[7,9-10,14,17-18]确定了MIBC的6种分子分型即管腔乳头型、管腔非特异型、管腔不稳定型、间质丰富型、基底/鳞状细胞型和神经内分泌型, 每种分型都有不同的分化模式、致癌机制、肿瘤微环境及组织学和临床相关性。3种管腔型肿瘤除了表达尿路上皮分化相关的标志物, 还表现出不同的分子特征。管腔乳头型肿瘤常见FGFR3激活突变且高表达, 也存在赖氨酸去甲基化酶6A(lysine demethylase 6A, KDM6A)突变和细胞周期蛋白依赖激酶抑制剂2A(cyclin dependent kinase inhibitor 2A, CDKN2A)缺失。管腔非特异型肿瘤以高表达成纤维细胞相关标志物和免疫细胞浸润为特征, 还常见调控E74样因子3(E74 like ETS transcription factor 3, ELF3)基因突变, ELF3是尿路上皮分化的早期调节因子, 可被PPARG激活^[19], 继而PPARG自身发生扩增及融合。管腔不稳定型肿瘤的细胞周期活性明显高于其他类型肿瘤, 与管腔非特异型肿瘤相似, PPARG突变频繁, 包含E2F3和性别决定基因——相关蛋白结构域4(SRY-box transcription factor 4, SOX4)的6p22.3区域的高水平扩增, 该型肿瘤也存在P53、切除修复交叉互补基因(excision repair cross complementing rodent repair deficiency gene 2, ERCC2)突变和ERBB2扩增。基底/鳞状细胞型肿瘤特征是角蛋白高表达, 转录因子STAT3, HIF-1 α 和EGFR被激活以及免疫细胞浸润。间质丰富型肿瘤含更高比例的平滑肌成分, 这与其高表达平滑肌相关基因是一致的。神经内分泌型肿瘤与神经内分泌组织学变异密切相关, 高表达神经内分泌相关标志物, 同时存在P53突变和RB1缺失^[18]。

1.3 分子分型与组织学类型的关系

不同的分子分型其组织学特征也不尽相同。

基底/鳞状细胞型肿瘤多表现为鳞状细胞分化^[5], 在MDA分型中基底型肿瘤也表现为肉瘤样分化, 被认为是EMT的结果^[9]。相比之下, 管腔型肿瘤以乳头状形态学为特征, 这与其起源于NMIBC的观点是一致的^[5]。在分子分型共识中管腔非特异型肿瘤表现为微乳头状组织学变异^[18]。同样, 使用对基底型和管腔型肿瘤生物标志物特异性抗体进行IHC实验表明, 微乳头、巢状和浆细胞样变异常见于管腔型肿瘤^[20-21], 而鳞状细胞分化常见于基底型肿瘤。MIBC分子分型共识研究^[18]表明神经内分泌型肿瘤表现为变异的神经内分泌组织学, 这与2017年TCGA分型所得出的结论相矛盾。

1.4 分子分型与治疗、预后的关系

以上论述的各个分型的预后各不相同, 且对新辅助化疗(neoadjuvant chemotherapy, NAC)、靶向治疗和免疫治疗的反应也不相同。基底/鳞状细胞型肿瘤在女性中更为常见^[5,11,18], 预后较差, 但对NAC敏感^[22-23]。然而NAC未能改善Claudin-low亚型肿瘤患者的预后^[22]。尽管基底型肿瘤高表达免疫细胞相关基因, 并有较高的肿瘤突变负荷, 但该型肿瘤患者仅对免疫检查点阻断治疗中度敏感, 提示基底型肿瘤中存在其他免疫抑制因子, 可通过抑制PD-1/PD-L1通路来抑制T细胞的活化^[24]。转化生长因子 β 基因(transforming growth factor beta, TGF β)表达信号也可能限制基底型肿瘤对免疫检查点阻断治疗的反应, 这为将来的联合治疗提供了一个可能的方向^[25]。基底/鳞状细胞型肿瘤高表达EGFR受体及其配体, 针对EGFR靶向治疗对该型肿瘤患者存在潜在的价值^[16]。神经内分泌型肿瘤预后最差^[11,18], 但该型肿瘤患者对含铂类的化疗和免疫检查点阻断治疗有较好的反应性^[26]。

与基底型肿瘤相比, 管腔型肿瘤预后相对较好。管腔乳头型肿瘤患者的预后最好^[11], 但对NAC敏感性较低^[23]。该型肿瘤常有FGFR3激活突变且高表达, 因此对FGFR3靶向药物治疗具有一定的前景^[27-28]。P53样型/管腔浸润型肿瘤患者预后较差^[9,11], 且对含铂类药物的化疗广泛抵抗^[9], 甚至化疗能缩短患者的总生存期^[23]。但该型肿瘤患者对免疫检查点阻断治疗的反应性较好, 可能与PD-L1和CTLA-4高表达有关^[11]。

2 NMIBC 分子分型

目前有关NMIBC的分子分型进展较慢, 文

献[29-30]报道相对较少,但对MIBC的分子分型研究成果已驱使研究人员对NMIBC队列进行类似研究,以便为NMIBC患者提供更好的预测和治疗选择。在一项大型多中心研究中,Hedegaard等^[29]基于460例NMIBC的全基因组RNA测序数据,发现NMIBC可以分为Class1、Class2和Class3三类,它们分别具有基底型和管腔型肿瘤特征。Class1与Class2具有管腔型肿瘤特征,但两者也有表达差异。Class1肿瘤表达早期细胞周期相关基因,预后较好,Class2肿瘤表达晚期细胞周期相关基因和与原位癌相关基因,预后较差。Class2肿瘤还表达肿瘤干细胞和EMT相关的生物标志物,并富含人载脂蛋白B mRNA编辑酶催化多肽样基因(apolipoprotein B mRNA editing enzyme-catalytic, APOBEC)突变,这些基因的改变可能是其具有侵袭性和不良预后的原因。Class3肿瘤具有基底型肿瘤特征,其在基因表达上不同于Class1和Class2。Class3肿瘤主要表达抑癌基因,而Class1和Class2肿瘤的癌基因和抑癌基因在表达数量上是平衡的。三类肿瘤在非蛋白编码基因表达方面无显著差异,但Class3肿瘤中编码蛋白质的基因表达明显减少,且其与长链非编码RNA表达有关^[29]。该分子分型可预测NMIBC的复发和进展,有望在传统的NMIBC诊疗指南中得到应用。

3 结语

与传统组织病理学分型相比,膀胱癌分子分型更能反映肿瘤发生和发展机制及其内在特征,并为临床上早期诊断、预后判断和个体化治疗方案的选择提供理论依据。尽管膀胱癌的分子分型系统在不断完善中,但仍存在局限性。NMIBC患者的肿瘤体积小,很难获得足够样本进行基因组学和转录组学分析,这也是NMIBC分子分型发展缓慢原因之一。MIBC分子分型的研究发展比较迅速,但目前尚无公认的分子分型,现有研究多停留在基础性研究阶段,在临床上应用还十分有限。未来需要更深入的基础、转化和临床研究完善膀胱癌的分子分型,从而真正实现以分子分型指导膀胱癌患者的个体化治疗。

参考文献

1. 陈蓉,许辉,李辉章,等. 2010~2014年浙江省肿瘤登记地区膀胱癌发病与死亡分析[J]. 中国肿瘤, 2019, 28(2): 115-119.
2. CHEN Rong, XU Hui, LI Huizhang, et al. Analysis on incidence and death of bladder cancer in Tumor registries of Zhejiang province from 2010 to 2014[J]. China Cancer, 2019, 28(2): 115-119.
3. Kamat AM, Hahn NM, Efstathiou JA, et al. Bladder cancer[J]. Lancet, 2016, 388(10061): 2796-2810.
4. Knowles MA, Hurst CD. Molecular biology of bladder cancer: new insights into pathogenesis and clinical diversity[J]. Nat Rev Cancer, 2015, 15(1): 25-41.
5. McConkey DJ, Choi W. Molecular subtypes of bladder cancer[J]. Curr Oncol Rep, 2018, 20(10): 77.
6. Choi W, Czerniak B, Ochoa A, et al. Intrinsic basal and luminal subtypes of muscle-invasive bladder cancer[J]. Nat Rev Urol, 2014, 11(7): 400-410.
7. Lerner SP, McConkey DJ, Hoadley KA, et al. Bladder cancer molecular taxonomy: summary from a consensus meeting[J]. Bladder Cancer, 2016, 2(1): 37-47.
8. Damrauer JS, Hoadley KA, Chism DD, et al. Intrinsic subtypes of high-grade bladder cancer reflect the hallmarks of breast cancer biology[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2014, 111(8): 3110-3115.
9. Kardos J, Chai S, Mose LE, et al. Claudin-low bladder tumors are immune infiltrated and actively immune suppressed[J]. JCI Insight, 2016, 1(3): e85902.
10. Choi W, Porten S, Kim S, et al. Identification of distinct basal and luminal subtypes of muscle-invasive bladder cancer with different sensitivities to frontline chemotherapy[J]. Cancer Cell, 2014, 25(2): 152-165.
11. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of urothelial bladder carcinoma[J]. Nature, 2014, 507(7492): 315-322.
12. Robertson AG, Kim J, Al-Ahmadie H, et al. Comprehensive molecular characterization of Muscle-Invasive bladder cancer[J]. Cell, 2018, 174(4): 1033.
13. Sjö Dahl G, Eriksson P, Liedberg F, et al. Molecular classification of urothelial carcinoma: global mRNA classification versus tumor-cell phenotype classification[J]. J Pathol, 2017, 242(1): 113-125.
14. Lindgren D, Frigyesi A, Gudjonsson S, et al. Combined gene expression and genomic profiling define two intrinsic molecular subtypes of urothelial carcinoma and gene signatures for molecular grading and outcome[J]. Cancer Res, 2010, 70(9): 3463-3472.
15. Sjö Dahl G, Lauss M, Lovgren K, et al. A molecular taxonomy for urothelial carcinoma[J]. Clin Cancer Res, 2012, 18(12): 3377-3386.
16. Sjö Dahl G, Lövgren K, Lauss M, et al. Toward a molecular pathologic classification of urothelial carcinoma[J]. Am J Pathol, 2013, 183(3): 681-691.
17. Kamoun A, de Reyniès A, Allory Y, et al. A consensus molecular

- classification of muscle-invasive bladder cancer[J]. *Eur Urol*, 2020, 77(4): 420-433.
17. Rebouissou S, Bernard-Pierrot I, de Reyniès A, et al. EGFR as a potential therapeutic target for a subset of muscle-invasive bladder cancers presenting a basal-like phenotype[J]. *Sci Transl Med*, 2014, 6(244): 244ra91.
 18. Mo Q, Nikolos F, Chen F, et al. Prognostic power of a tumor differentiation gene signature for bladder urothelial carcinomas[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2018, 110(5): 448-459.
 19. Böck M, Hinley J, Schmitt C, et al. Identification of ELF3 as an early transcriptional regulator of human urothelium[J]. *Dev Biol*, 2014, 386(2): 321-330.
 20. Dadhania V, Zhang M, Zhang L, et al. Meta-analysis of the luminal and basal subtypes of bladder cancer and the identification of signature immunohistochemical markers for clinical use[J]. *EBioMedicine*, 2016, 12: 105-117.
 21. Warrick JI, Kaag M, Raman JD, et al. FOXA1 and CK14 as markers of luminal and basal subtypes in histologic variants of bladder cancer and their associated conventional urothelial carcinoma[J]. *Virchows Arch*, 2017, 471(3): 337-345.
 22. McConkey DJ, Choi W, Shen Y, et al. A prognostic gene expression signature in the molecular classification of chemotherapy-naïve urothelial cancer is predictive of clinical outcomes from neoadjuvant chemotherapy: a phase 2 trial of dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin with bevacizumab in urothelial cancer[J]. *Eur Urol*, 2016, 69(5): 855-862.
 23. Seiler R, Ashab H, Erho N, et al. Impact of molecular subtypes in muscle-invasive bladder cancer on predicting response and survival after neoadjuvant chemotherapy[J]. *Eur Urol*, 2017, 72(4): 544-554.
 24. Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T, et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial[J]. *Lancet*, 2016, 387(10031): 1909-1920.
 25. Mariathasan S, Turley SJ, Nickles D, et al. TGF β attenuates tumor response to PD-L1 blockade by contributing to exclusion of T cells[J]. *Nature*, 2018, 554(7693): 544-548.
 26. Kim J, Kwiatkowski D, McConkey DJ, et al. The cancer genome atlas expression subtypes stratify response to checkpoint inhibition in advanced urothelial cancer and identify a subset of patients with high survival probability [J]. *Eur Urol*, 2019, 75(6): 961-964.
 27. Karkera JD, Cardona GM, Bell K, et al. Oncogenic characterization and pharmacologic sensitivity of activating fibroblast growth factor receptor (FGFR) genetic alterations to the selective FGFR inhibitor Erdafitinib[J]. *Mol Cancer Ther*, 2017, 16(8): 1717-1726.
 28. Nogova L, Sequist LV, Perez Garcia JM, et al. Evaluation of BGJ398, a fibroblast growth factor receptor 1-3 kinase Inhibitor, in patients with advanced solid tumors harboring genetic alterations in fibroblast growth factor receptors: results of a global phase I, dose-escalation and dose-expansion study[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(2): 157-165.
 29. Hedegaard J, Lamy P, Nordentoft I, et al. Comprehensive transcriptional analysis of early-stage urothelial carcinoma[J]. *Cancer Cell*, 2016, 30(1): 27-42.
 30. van Kessel KEM, van der Keur KA, Dyrskjot L, et al. Molecular markers increase precision of the european association of urology non-muscle-invasive bladder cancer progression risk groups[J]. *Clin Cancer Res*. 2018, 24(7): 1586-1593.

本文引用：张国文, 施琳. 膀胱癌分子分型的研究进展[J]. 临床与病理杂志, 2021, 41(5): 1151-1156. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.05.027

Cite this article as: ZHANG Guowen, SHI Lin. Research progress on molecular subtypings of bladder cancer[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2021, 41(5): 1151-1156. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.05.027