

膀胱癌分子机制及分子分型的研究进展*

孔家瑾¹ 张璐² 郑克文^{1△}

[摘要] 膀胱癌是世界上最常见的癌症之一。研究表明膀胱癌是一组具有不同临床病程和不同治疗反应的分子异质性疾病,其发生发展与多条分子通路相关。利用分子生物学技术对膀胱癌进行分子分型有望提高疾病的诊治水平。本文综述了近年来膀胱癌分子病理学和膀胱癌分子亚型分类的研究进展。

[关键词] 膀胱癌;分子分型;分子通路;突变谱

DOI:10.13201/j.issn.1001-1420.2021.03.016

[中图分类号] R737.14 **[文献标志码]** A

Advances in molecular mechanism and molecular subtype of bladder cancer

KONG Jiajin¹ ZHANG Lu² ZHENG Kewen¹

(¹Department of Urology, First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, First Clinical College of Wenzhou Medical University, Wenzhou, Zhejiang, 325000, China; ²Institute of Cancer and Basic Medicine, Chinese Academy of Sciences, Department of GCP, Cancer Hospital of the University of Chinese Academy of Sciences, Department of GCP, Zhejiang Cancer Hospital)

Corresponding author: ZHENG Kewen, E-mail: zkw2121@163.com

Abstract Bladder cancer is one of the most common cancers in the world. Studies have shown that bladder cancer is a group of molecular heterogeneous diseases with different clinical courses and treatment responses, and its occurrence and development are related to multiple molecular pathways. Molecular classification of bladder cancer by molecular biology is expected to improve the diagnosis and treatment of the disease. This paper reviews the recent advances in molecular pathology and subtype classification of bladder cancer.

Key words bladder cancer; molecular subtype; molecular pathway; mutation spectrum

膀胱癌(bladder cancer, BCa)临床上分为非肌层浸润性膀胱癌(non-muscle invasive bladder cancer, NMIBC)和肌层浸润性膀胱癌(muscle-invasive bladder cancer, MIBC)。BCa表现为时间上和空间上的多中心性。NMIBC约占75%,术后复发率高,其中10%~15%会进展为MIBC。pT₁期BCa占10%~20%,其中有一部分具有侵袭性,会以肌层浸润的形式复发,且具有混合性的分子生物学特征。MIBC包括pT₂~pT₄期,约占25%,容易扩散和转移,5年生存率低于50%^[1]。因此,BCa可能是一类沿着不同分子通路进展为具有不同生物学行为和临床预后的分子异质性疾病。随着对BCa分子病理学认识的不断深入,已经发现了一些特殊的分子亚型。本文就目前BCa分子病理学的研究进展及分子亚型分类作一综述。

1 BCa的基因突变谱

癌症基因组图谱(TCGA)研究^[2]鉴定出的具

有显著突变的基因涉及调节细胞周期、染色质修饰、细胞信号转导、转录、DNA修复等功能。

导致细胞周期严重失调的基因改变包括肿瘤蛋白53(tumor protein 53, TP53)突变和人Mdm2 p53结合蛋白同源物(Mdm2 p53 binding protein homolog, MDM2)扩增。抑癌基因TP53是MIBC中最常见的突变基因之一,其突变是BCa进展的关键驱动突变,提示预后不良并与化疗反应增强有关;此外分别在18%和24%的MIBC中发现了RB1失活和细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂2A(cyclin dependent kinase inhibitor 2A, CDKN2A)缺失,这2个基因都参与细胞分裂的调控,RB1突变与对顺铂类新辅助化疗(neoadjuvant chemotherapy, NAC)更好的反应有关。

染色质修饰基因的高频突变是BCa的特征之一,包括赖氨酸(K)特异性甲基转移酶2D[lysine(K)-specific methyltransferase 2D, KMT2D]、智人赖氨酸(K)特异性脱甲基酶6A[Homo sapiens lysine(K)-specific demethylase 6A, KDM6A]和AT丰富交互域1A(AT rich interactive domain 1A, ARID1A);端粒酶逆转录酶(telomerase reverse transcriptase, TERT)启动子区的热点突变最近在MIBC和NMIBC中也都被发现,该突变可

*基金项目:浙江省自然科学基金(No: LQ17H050002, LQ17H300002)

¹温州医科大学附属第一医院泌尿外科 温州医科大学第一临床学院(浙江温州,325000)

²中国科学院肿瘤与基础医学研究所 中国科学院大学附属肿瘤医院 GCP中心 浙江省肿瘤医院 GCP中心

△审校者

通信作者:郑克文, E-mail: zkw2121@163.com

能发生在 BCa 的早期并可以被用作诊断性生物标志物^[3]。

一些与细胞信号转导有关的癌基因突变也被发现,在 44% 的 MIBC 中可以检测到受体酪氨酸激酶(receptor tyrosine kinase, RTK)/RAS 通路的突变,包括受体酪氨酸激酶成纤维生长因子受体 3 (fibroblast growth factor receptor 3, FGFR3)、erb-b2 受体酪氨酸激酶 2(erb-b2 receptor tyrosine kinase 2, ERBB2)、ERBB3 和表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)的热点激活突变、以及 FGFR3 融合,这些基因改变代表了潜在的治疗靶点。MIBC 另一个潜在的治疗靶点是磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B(Akt)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)通路,其中 42% 的病例出现了该通路相关基因的突变,如磷脂酰肌醇 3-激酶催化亚基 α (phosphoinositide 3 kinase catalytic alpha polypeptide, PIK3CA)、结节性硬化症 1(tuberous sclerosis 1, TSC1)、TSC2、Akt。

DNA 修复基因突变在 BCa 中也很常见,如切除修复交叉互补基因 2(excision repair cross-complementation group 2, ERCC2);顺铂是 BCa 多药化疗的关键药物,其作用是诱导肿瘤 DNA 损伤,而 DNA 损伤修复基因突变的患者会对顺铂化疗具有更高的敏感性^[4-5]。

在 TCGA 研究的所有肿瘤中,MIBC 是突变负荷最大的肿瘤之一^[3]。其高突变率与 APOBEC 胞嘧啶脱氨酶有关,这是一种促进癌症突变和高突变表型发展的酶家族,是 MIBC 的主要突变特征之一^[6]。

与 MIBC 相比,NMIBC 具有较低的总体突变率但染色质修饰基因的突变更频繁^[3]。9 号染色体丢失是 NMIBC 最常见的基因组改变之一。丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)通路相关的 FGFR3、RAS(HRAS、KRAS、NRAS)突变和 PI3K/AKT/MTOR 通路的 PIK3CA 激活突变在 NMIBC 中也很常见,分别在 82% 和 54% 的低级别 NMIBC 中被发现。另外,与低级别 NMIBC 相比,高级别 NMIBC 显示出许多与 MIBC 相同的基因组改变。

2 BCa 的分子通路

肿瘤干细胞(cancer stem cells, CSCs)是一种具有致癌潜能的细胞,在 BCa 的发生发展中起着重要的作用^[7]。CSCs 通过不同分子通路的不同基因表达分化成不同的肿瘤细胞,从而产生生物学异质性。BCa 患者术后若尿路上皮内仍残留 CSCs,会导致复发。

2.1 FGFR3/RAS 通路

FGFR3/RAS 通路包括 MAPK 通路和 PI3K/Akt/mTOR 通路,前者主要在低级别 NMIBC 中激活,后者调控着肿瘤发生发展的重要步骤^[2-3]。RAS 可被上游的 FGFR3 突变激活,也可因其自身突变激活下游的 MAPK,从而导致肿瘤细胞的增殖。FGFR3 等酪氨酸激酶受体可以激活下游的 PI3K/Akt/mTOR 通路,进而调控肿瘤的发生发展。同时,RAS 能够通过 PIK3CA 相互作用激活 PI3K,进而触发下游分子的激活;染色体 10 上缺失的磷酸酶和张力蛋白同源物(phosphate and tension homology deleted on chromosome ten, PTEN)作为 PIK3/AKT/mTOR 通路的负调节因子抑制该通路^[8]。另外,过表达的整合素连接激酶(integrin-linked kinase, ILK)可以使 Akt、PI3K、mTOR 等下游靶蛋白磷酸化,使 β -连环蛋白(β -catenin)脱磷, β -catenin 的积累,使激活蛋白-1(activator protein-1, AP-1)、CyclinD1、基质金属蛋白酶 9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)等迅速表达,这些分子变化可能导致肿瘤细胞的增殖、侵袭、转移和上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT);核糖核酸酶抑制剂(ribonuclease inhibitor, RI)是 ILK 的抑制因子,RI 的失活也是导致肿瘤发生发展的因素之一^[9]。

2.2 TP53/RB1 通路

TP53/RB1 通路在调控细胞周期进程中起重要作用^[8]。TP53 的突变或缺失主要见于原位癌(carcinoma in situ, CIS)和 MIBC;RB1 失活也主要在 MIBC 中出现,并通常伴有 TP53 突变。根据 TCGA 队列数据,89% 的 MIBC 存在 TP53 失活的细胞周期通路,其中 TP53 突变占 48%,MDM2 扩增占 6%,MDM2 过表达占 19%;18% 的 MIBC 存在 RB1 突变,而 CDKN2A 作为 RB1 通路的负调节因子也在 24% 的 MIBC 中发生突变。

2.3 NF- κ B 通路

核因子- κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)通路也是近来发现的 BCa 分子通路^[10]。生存蛋白(survivin)是一种独特的凋亡抑制因子,通过抑制含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶(cysteinyll aspartate specific proteinase, Caspase)的活性抑制细胞凋亡,主要在胚胎组织和大多数肿瘤中表达,在正常分化的细胞中不表达。NF- κ B 的激活上调了 survivin 的表达并减少细胞凋亡,从而促进细胞增殖。

2.4 通路小结

BCa 主要通过 FGFR3/RAS 通路或 TP53/RB1 通路发展为 NMIBC 或 MIBC。其中 9 号染色体的缺失在尿路上皮增生和异型增生中都存在,提示其在这 2 条通路中都会发生。FGFR3/RAS 通

路可以使肿瘤从尿路上皮增生进展为易复发的 NMIBC。FGFR3/HRAS 基因高频突变使尿路上皮增生,PIK3CA/STAG2(stromal antigen 2)突变使其进展为低级别 T_a 期 BCa,进而发展为高级别 T_a 期 BCa,而 CDKN2A 或 TP53/RB1 的失活又会使高级别 T_a 期 BCa 进展为 T₁ 期 BCa。TP53/RB1 通路可以使肿瘤从尿路上皮异型增生发展为 CIS 乃至 MIBC。TP53 突变在尿路上皮异型增生过程中频繁发生,RB1 的缺失又使其进展为 CIS,进而发展为 T₁ 期 BCa,T₁ 期 BCa 经过更为复杂的基因改变逐步进展为 MIBC。这些通路代表了潜在的治疗靶点,其对分子靶向治疗的发展具有重要意义,目前已有相应的靶向抑制剂进入了临床试验,治疗效果还需要进一步的验证。

3 BCa 的分子分型

由于对 BCa 分子与临床特征之间的相关性认识不足,且 BCa 的分子异质性阻碍了其个体化治疗的发展,BCa 的临床治疗进展甚微。研究者们基于全基因组表达和分子图谱的研究尝试将 BCa 根据特定的分子特征、预后和对某些治疗的反应性进行分型。

3.1 NMIBC 分子分型

3.1.1 UROMOL 2016 分型 Hedegaard 等^[11]对 460 例 NMIBC 进行研究,将这些肿瘤分为三类亚型(Class 1~3)。Class 1 高表达尿溶蛋白(urop-lakin,UPK)和早期细胞周期基因,病理上以 pT_a 期为主,预后最好。Class 2 在分子水平上最接近 MIBC,高表达 UPK 和晚期细胞周期基因以及与 CIS 相关的 KRT20(keratins 20),此外还表达 EMT 相关基因和 APOBEC 胞嘧啶脱氨酶突变信号,病理上以 pT₁ 期及高级别病例较多,是最容易进展为 MIBC 的一类亚型,预后最差。Class 3 表达基底样标志物 CD44、KRT5、KRT15 等和干细胞相关基因,病理上以 CIS 及高风险病例为多,预后较差。

3.1.2 van Kessel 分型 van Kessel 等^[12]发现谷氨酰基-tRNA 酰胺转移酶连接蛋白 2(glutamyl-tRNA amidotransferase binding protein 2, GATA2)、TBX2(T-Box 2)、TBX3、锌指蛋白 4(zinc finger protein, ZIC4)的甲基化水平和 FGFR3、TERT、PIK3CA、RAS 的突变水平与 NMIBC 的进展风险有关。随后,研究组对 1239 例 NMIBC 进行分析,并根据 FGFR3 的突变水平和 GATA2 的甲基化水平,将高风险 NMIBC 按进展风险分为低进展风险组、中等进展风险组和高进展风险组。该分型对于 NMIBC 的治疗具有指导意义,对于高进展风险的 NMIBC 可以提早进行膀胱切除术,避免病情进一步恶化。

3.2 MIBC 分子分型

3.2.1 UNC 2014 分型 Damrauer 等^[13]利用 262 例 MIBC 的数据进行分析,提出了管腔样和基底样 2 种分子亚型。管腔样亚型表达高水平的 KRT14、KRT5、KRT6B 以及 CD44 分子,并富集了 FGFR3 的突变。基底样亚型表达高水平的 UPK1B、UPK2、UPK3A 以及较低水平的 KRT20,并存在 RB1 通路的突变。管腔亚型的患者比基底亚型具有更长的总体生存率,预后更好。

3.2.2 MDA 2014 分型 Choi 等^[14]分析了 73 例 MIBC 的全基因组 mRNA 数据,将 MIBC 分为基底样、管腔样、p53 样 3 种亚型。基底样亚型表达基底样标志物 CD44、KRT5、KRT14、鳞状细胞分化标记物桥粒蛋白 3(desmocollin3, DSC3),并存在 TP63、EGFR 的高表达。其还会表现出肉瘤样、转移性等恶性疾病的特征,总体生存期较短,预后较差。基底样亚型虽然具有侵袭性,但对 NAC 反应良好,这对该亚型的治疗具有提示意义。管腔样亚型表达管腔样标志物 KRT20、过氧化物酶体增生激活受体 γ (peroxisome proliferative activated receptor gamma,PPARG)、转录因子叉头框蛋白 A1(foxhead box A1,FOXA1)、GATA3、UPK、FGFR3、ERBB2,其通常没有侵袭性,预后良好。目前,针对 FGFR 相应位点的靶向抑制剂正逐步应用于临床。p53 样亚型是一种特殊的管腔亚型,在表达管腔样标志物的基础上还存在活化的野生型 p53 基因。该亚型始终对 NAC 具有抵抗性,值得一提的是,化疗后所有耐药的 MIBC 都变成了 p53 样亚型,这也提示该基因与化疗相关。

3.2.3 TCGA 2014 分型 TCGA 研究组利用 131 例 MIBC 的 DNA、RNA 和蛋白质数据将 MIBC 分为四类亚型(Cluster I~IV)^[15-16]。Cluster I 呈现管腔样特征,高表达抑制 EMT 的 E-钙黏蛋白(E-cadherin,CDH1)和 miR-200 家族,而具有下调 FGFR3 能力的 miR-99a-5p 和 miR-100-5p 表达则减少,因此 FGFR3 在 Cluster I 中升高,FGFR3 抑制剂可以作为该亚型分子靶向治疗的突破点。Cluster II 也呈现管腔样特征,同样高水平表达 CDH1 和 miR-200 家族。但没有 miR-99a-5p 和 miR-100-5p 的表达减少,因此 FGFR3 水平不受影响。在治疗反应方面,Cluster II 和 MDA 分类中的 p53 样亚型一样对程序性死亡配体 1(programmed death-ligand 1,PD-L1)抑制剂 atezolizumab 高度敏感,而对 NAC 不敏感^[17]。因此,Cluster II 和 p53 样亚型的患者可以避免不必要的 NAC,而立即进行膀胱切除或免疫治疗。Cluster III 表达基底样标志物 KRT4、KRT14 等,具有鳞状细胞和干细胞的表达特征,其具有较高的肌层浸润风险,预后最差。Cluster IV 中 CDH1 和 miR-200

家族成员的水平降低,呈现出 EMT 的特征,波形蛋白(Vimentin)、N-钙黏蛋白(N-cadherin,CDH2)等升高,该型预后介于 Cluster II和 Cluster III之间。

3.2.4 TCGA 2017 分型 研究组再次扩大队列,对 412 例 MIBC 的 TCGA 数据进行综合分析,根据 mRNA 表达水平更为全面地分出五类不同的分子亚型,分别为管腔乳头型、管腔浸润型、管腔型、基底鳞状细胞型、神经元型^[18]。管腔乳头型以乳头形态为特征,总体生存率最高,具有 FGFR3 突变和 SHH(sonic hedgehog)的活化,表达高水平的 miR-200 家族成员、CDH1、ERBB2 和较低水平的 miR-99a-5p、miR-100-5p,其对 NAC 几乎没有反应,因此建议管腔乳头型使用 FGFR 抑制剂或早期膀胱切除术。管腔浸润型高表达 EMT 标记物,中度表达免疫标记物 PD-L1 和细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4(cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4,CTLA4),对 NAC 的反应也很小,但对免疫检查点抑制剂 atezolizumab 疗效显著。管腔型表现为伞形细胞形态,高表达 UPK1A、UPK2、KRT20 和 SNX31(sorting nexin31),其对 NAC、分子靶向治疗和免疫检查点抑制剂敏感性的研究正在进行中。基底鳞状细胞型主要见于女性,高表达基底样标记物 CD44、KRT5、KRT6A 和 KRT14、鳞状细胞分化标记 DSC3、PI3 和免疫标记 PD-L1 和 CTLA4,对 NAC 具有较高的敏感性,NAC 和免疫检查点抑制剂可能都是合适的治疗选择。神经元型在大多数病例中缺乏神经内分泌形态,在所有亚型中预后最差,高表达神经内分泌和神经元基因,存在大量 TP53 和 RB1 突变,具有高增殖特征,类似于其他部位的神经内分泌癌,该亚型建议使用依托泊苷+顺铂治疗。

3.3 BCa 分子分型

3.3.1 LUND 2012 分型 Sjødahl 等^[19]分析了 308 例 BCa 的转录组数据,提出了基底样细胞 A、基因不稳定、基底样细胞 B、鳞状细胞癌样、浸润型 5 种亚型。基底样细胞 A 型早期细胞周期相关基因、UPK、FGFR3 信号、细胞黏附相关基因的表达水平升高;基因不稳定型具有一定水平的免疫标记和晚期细胞周期相关基因的表达;基底样细胞 B 型、鳞状细胞癌型、浸润型都高度表达免疫标记基因,其中基底样细胞 B 型和鳞状细胞癌型还都高度表达晚期细胞周期相关基因和细胞黏附相关基因。基底样细胞 A 亚型的预后最好,基因不稳定亚型次之,鳞状细胞癌样亚型较差,基底样细胞 B 亚型最差,而浸润亚型的预后异质性较大。通过比较亚型与病理分期的关系,研究组发现 T_a 期肿瘤主要为基底样细胞 A 亚型,T₁ 期肿瘤主要分布于基底样细胞 A 亚型和基因不稳定亚型,MIBC 在各亚型间都有一定的比例。因此,基底样细胞 A 亚型预

后最好可能是因为其集中了低分期、低级别 BCa。

3.3.2 BOLD 2018 分型 Tan 等^[20]分析了 2411 例 BCa 数据,将 BCa 分为神经元样、管腔样、乳头样、HER2 样、鳞状细胞癌样、间充质样六类亚型。管腔样、乳头样、HER2 样亚型具有管腔样标志物表达的特征,而神经元样、鳞状细胞癌样、间充质样亚型表达类似基底样标志物。神经元样亚型高表达 WNT/b-catenin 信号,普遍为 MIBC,具有侵袭性。HER2 样亚型具有高水平的 ERBB2 扩增信号,NMIBC 和 MIBC 分布较为均匀,且有大量 T₁ 期 BCa 存在,具有高进展风险。乳头样亚型富含尿路上皮分化基因,显示 FGFR3 活化突变、扩增和 FGFR3-TACC3 融合的频率很高,病理上以 NMIBC 中的 T_a 期为主,具有较好的预后。管腔样亚型比其他亚型具有更高的 MAPK 信号和更多的 KRAS、KMT2 C/D 突变,主要是 NMIBC,以 T₁ 期为多,具有一定的进展风险。间充质样亚型表达高水平 AXL 受体酪氨酸激酶(AXL Receptor Tyrosine Kinase,AXL)信号,主要为 MIBC,具有侵袭性。鳞状细胞癌样亚型 PD1、CTLA4 的水平升高,提示了潜在的免疫检查点抑制剂治疗靶点,该亚型以 MIBC 为主。总的来说,管腔样和 HER2 样亚型中的 T₁ 期 BCa 以及神经元样、HER2 样、鳞状细胞癌样、间充质样亚型中的 MIBC 具有进展风险,需要更频繁的检测和更积极的治疗;而晚期高级别 BCa 富集于 HER2 样、鳞状细胞癌样、间充质样亚型,预后较差。

3.4 基于新辅助化疗反应的分子分型

3.4.1 GSC 2017 分型 Seiler 等^[21]对 343 例 MIBC 进行全转录组分析,根据已发表的 4 种分子分型方法(LUND、UNC、MDA、TCGA)对样品进行分类,研究其对 NAC 的反应性,并与未经 NAC 的病例进行比较,最终按肿瘤对 NAC 的反应性分出了四类亚型,即管腔型、管腔浸润型、基底型和 claudin-low 型。管腔型不论进行何种治疗,都有很好的预后,可以认为其没有从 NAC 中获益,因此对于该亚型没有必要使用 NAC。管腔浸润型在肿瘤分期和预后上都不如管腔型,对 NAC 反应性较差,不管有无进行 NAC,其预后都较差,但该亚型类似于 TCGA 2014 分类中的 Cluster II,对 atezolizumab 反应较好,这可能成为该类患者的治疗方法。基底型从 NAC 中获益最大,该亚型若只进行外科手术干预,预后较差,使用 NAC 后的基底型预后明显改善,因此研究者认为该亚型患者应优先接受 NAC。claudin-low 型预后最差,不能从 NAC 中获益,目前也没有对任何检查点抑制剂敏感,这类患者应作为新药临床试验的优先对象。

3.4.2 Seiler 2018 分型 NAC 影响肿瘤的生物特征,肿瘤分子分型在 NAC 治疗前后不一致。

Seiler 研究小组检测了 133 个 NAC 前后的 MIBC 的基因,通过分析基因表达特征,将 NAC 耐药 BCa 患者分为 CC1-基底亚型、CC2-管腔亚型、CC3-免疫亚型和 CC4-瘢痕样亚型^[22]。NAC 不影响 CC1-基底亚型和 CC2-管腔亚型的表型,这两种亚型在 NAC 前后都分别表现为基底和管腔表型。CC3-免疫亚型在 NAC 后会丢失基底样和管腔样标志物,在所有亚型中具有最高的免疫活性。CC4-瘢痕样亚型在 NAC 后,高度表达创伤愈合/瘢痕相关基因,预后最好。

3.5 分型小结

早期的分子分型系统根据肿瘤细胞本身的分子特征,并借鉴已成熟应用于临床的乳腺癌分子分型,将 BCa 分为管腔型和基底型,随着对 BCa 细胞及肿瘤微环境的深入认识,BCa 分子分型不断细化,而最新的分子分型系统也都是建立在管腔型和基底型的基础之上,是早期分型的延申。

对于 MIBC,最新分型系统包括 TCGA 2017 和 BOLD 2018 分型。TCGA 2017 将 MIBC 分为管腔乳头型、管腔浸润型、管腔型、基底鳞状细胞型、神经元型五类;BOLD 2018 则在此基础上增加了 HER2 样和间充质样,将 MIBC 分为神经元样、管腔样、乳头样、HER2 样、鳞状细胞癌样、间充质样六类亚型。最近,Kamoun 等^[23]建立并验证了一个类似的六分类系统,将 MIBC 分为神经稳定型、管腔稳定型、管腔乳头型、管腔非特异型、基底鳞状细胞型和基质丰富型。与 MIBC 相比,NMIBC 的分子分型发展较为缓慢,这可能与 NMIBC 的体积较小,难以获取足够样本进行检测有关,目前较权威的分型系统是 UROMOL 2016 分型。

不同的分子亚型对各治疗方式具有不同的反应性,除了手术治疗以外,NAC、分子靶向治疗和免疫治疗给 BCa 患者提供了更多选择。NAC 适用于对其敏感的基底鳞状细胞型和管腔非特异型;靶向治疗近年来发展迅速,如 FGFR3 靶向抑制剂尤其适用于含大量 FGFR3 突变的管腔乳头型,此外,PI3K 通路以及 ERBB2 等各类特定靶点的抑制剂也在进一步研制中,有望受益于更多的 BCa 患者;免疫治疗适用于表达免疫标记物的分子亚型,以 atezolizumab 为例,其可有效应用于管腔浸润型和基底鳞状细胞型,并作为 NAC 失败的二线治疗,此外,Kamoun 等^[23]分出的管腔非特异型和基质丰富型表达大量 TGF- β (transforming growth factor- β),针对该受体的免疫治疗也正在研究中,有望成为这两类亚型的治疗方式。

总之,BCa 的异质性较大,甚至同一患者肿瘤的不同部位也具有不同的分子特征,这也对 BCa 的分子分型造成了困难。因此,为了使 BCa 的分子分型像乳腺癌一样广泛应用于临床,还需要更进

一步的研究。

4 总结

本文综述了与 BCa 发生发展相关的基因突变谱和多条分子通路等分子病理学信息,以及根据特定的分子特征、预后和对某些治疗的反应性进行的 BCa 分子分型的最新研究进展。以上各种分子分型存在一定的重叠,且具有关联性,说明对 BCa 进行分子分型来指导患者的个体化治疗是可行的。我们对 BCa 分子特征的进一步了解可能会使其从一组临床病程不同、治疗反应各异的疾病发展为具有特异分子亚型和特异治疗方法的疾病。总之,特定分子亚型与治疗策略的关联还需要进一步深入的研究,才能应用于临床。

参考文献

- [1] 王猛,滕晓东.肌层浸润性膀胱癌分子分型研究进展[J].中华病理学杂志,2017,46(6):439-442.
- [2] Al-Ahmadie H, Netto GJ. Updates on the Genomics of Bladder Cancer and Novel Molecular Taxonomy [J]. Adv Anat Pathol, 2020, 27(1): 36-43.
- [3] Jalanko T, de Jong JJ, Gibb EA, et al. Correction to: Genomic Subtyping in Bladder Cancer [J]. Curr Urol Rep, 2020, 21(7): 25.
- [4] Teo MY, Seier K, Ostrovnaya I, et al. Alterations in DNA Damage Response and Repair Genes as Potential Marker of Clinical Benefit From PD-1/PD-L1 Blockade in Advanced Urothelial Cancers [J]. J Clin Oncol, 2018, 36(17): 1685-1694.
- [5] Mouw KW, D'Andrea AD. DNA Repair Deficiency and Immunotherapy Response [J]. J Clin Oncol, 2018, 36(17): 1710-1713.
- [6] 郭园园,刘贝贝,汪盛,等.分子标记物预测肌层浸润性膀胱癌疗效的研究进展[J].临床泌尿外科杂志,2019,34(5):404-408.
- [7] Yousef PG, Gabril MY. An update on the molecular pathology of urinary bladder tumors [J]. Pathol Res Pract, 2018, 214(1): 1-6.
- [8] Robertson AG, Kim J, Al-Ahmadie H, et al. Comprehensive Molecular Characterization of Muscle-Invasive Bladder Cancer [J]. Cell, 2017, 171(3): 540-556. e25.
- [9] Zhuang X, Lv M, Zhong Z, et al. Interplay between integrin-linked kinase and ribonuclease inhibitor affects growth and metastasis of bladder cancer through signaling ILK pathways [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2016, 35(1): 130.
- [10] Cui X, Shen D, Kong C, et al. NF- κ B suppresses apoptosis and promotes bladder cancer cell proliferation by upregulating survivin expression in vitro and in vivo [J]. Sci Rep, 2017, 7: 40723.
- [11] Hedegaard J, Lamy P, Nordentoft I, et al. Comprehensive Transcriptional Analysis of Early-Stage Urothelial Carcinoma [J]. Cancer Cell, 2016, 30(1): 27-42.
- [12] van Kessel K, van der Keur KA, Dyrskjøt 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.
- [13] 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.
- [14] 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.
- [15] 曹煜东, 杜鹏. 肌层浸润性膀胱癌分子分型的研究进展[J]. *中华泌尿外科杂志*, 2019,40(6):477-480.
- [16] Zhu S, Yu W, Yang X, et al. Traditional Classification and Novel Subtyping Systems for Bladder Cancer[J]. *Front Oncol*, 2020,10:102.
- [17] Li H, Zhang Q, Shuman L, et al. Evaluation of PD-L1 and other immune markers in bladder urothelial carcinoma stratified by histologic variants and molecular subtypes[J]. *Sci Rep*, 2020,10(1):1439.
- [18] Inamura K. Bladder Cancer: New Insights into Its Molecular Pathology [J]. *Cancers (Basel)*, 2018, 10(4):100.
- [19] Sjödaahl G, Lauss M, Lövgren K, et al. A molecular taxonomy for urothelial carcinoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2012,18(12):3377-3386.
- [20] Tan TZ, Rouanne M, Tan KT, et al. Molecular Subtypes of Urothelial Bladder Cancer: Results from a Meta-cohort Analysis of 2411 Tumors[J]. *Eur Urol*, 2019,75(3):423-432.
- [21] 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.
- [22] Seiler R, Gibb EA, Wang NQ, et al. Divergent Biological Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Muscle-invasive Bladder Cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2019,25(16):5082-5093.
- [23] 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.
- (收稿日期:2020-05-01)

(上接第 235 页)

- [26] Pillai RG, Al Naieb Z, Angamuthu S, et al. Diode laser vaporisation of the prostate vs. diode laser under cold irrigation: A randomised control trial [J]. *Arab J Urol*, 2014,12(4):245-250.
- [27] Hruby S, Sieberer M, Schätz T, et al. Eraser laser enucleation of the prostate: technique and results[J]. *Eur Urol*, 2013,63(2):341-346.
- [28] Wezel F, Wendt-Nordahl G, Huck N, et al. New alternatives for laser vaporization of the prostate: experimental evaluation of a 980-, 1,318- and 1,470-nm diode laser device [J]. *World J Urol*, 2010, 28(2):181-186.
- [29] Lusuardi L, Myatt A, Sieberer M, et al. Safety and efficacy of Eraser laser enucleation of the prostate: preliminary report[J]. *J Urol*, 2011,186(5):1967-1971.
- [30] Seitz M, Reich O, Karl A, et al. Diode laser treatment of human prostates-Clinical 6-month experience[J]. *Medical Laser Application*, 2008,22(4):232-237.
- [31] Zhao Y, Liu C, Zhou G, et al. A retrospective evaluation of benign prostatic hyperplasia treatment by transurethral vaporization using a 1470 nm laser[J]. *Photomed Laser Surg*, 2013,31(12):626-629.
- [32] 章俊, 王曦龙, 史朝亮, 等. 1470 nm 半导体激光前列腺汽化剝除术治疗复杂性良性前列腺增生(附 80 例报告)[J]. *现代泌尿外科杂志*, 2017, 22(3):173-175,180.
- [33] Zhang J, Wang X, Zhang Y, et al. 1470 nm Diode Laser Enucleation vs Plasmakinetic Resection of the Prostate for Benign Prostatic Hyperplasia: A Randomized Study[J]. *J Endourol*, 2019,33(3):211-217.
- (收稿日期:2020-04-25)