

DOI:10.16781/j.0258-879x.2018.01.0081

• 综述 •

## 膀胱癌分子分型的研究进展

王凯剑, 戴利和, 许传亮\*

第二军医大学长海医院泌尿外科, 上海 200433

**[摘要]** 膀胱癌是一种严重危害人类健康的恶性肿瘤, 但其诊治进展较为缓慢。随着分子生物学的快速发展和生物检测技术的不断涌现, 通过基因分析技术对膀胱癌进行分子分型有望成为提高膀胱癌诊治水平的重要手段。本文就近年来膀胱癌分子分型的研究进展以及膀胱癌分子分型对预测药物反应性和判断预后的临床价值作一综述。

**[关键词]** 膀胱癌; 分子分型; 基因分析; 预后; 耐药性

**[中图分类号]** R 694; R 446.8 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2018)01-0081-05

### Molecular typing of bladder cancer: an update

WANG Kai-jian, DAI Li-he, XU Chuan-liang\*

Department of Urology, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

**[Abstract]** Bladder cancer is one of the malignant tumors that seriously endanger human health, but its diagnosis and treatment progress are relatively slow. With the rapid development of molecular biology and the continuous emergence of biological detection technology, the molecular typing of bladder cancer through gene analysis is expected to become an important means to improve the diagnosis and treatment of bladder cancer. In this paper, we summarized the recent advances in the molecular typing of bladder cancer and its clinical significance in predicting drug responsiveness and judging prognosis.

**[Key words]** bladder carcinoma; molecular typing; gene analysis; prognosis; drug resistance

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2018, 39(1): 81-85]

膀胱癌是一种严重危害人类健康的恶性肿瘤, 全世界每年病死人数约 15 万<sup>[1]</sup>, 但其诊治进展较为缓慢, 30 多年来膀胱癌的临床治疗技术未得到实质性的提高<sup>[2]</sup>。膀胱癌具有明显的生物异质性<sup>[3]</sup>, 其可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), 有研究认为二者发生和发展的分子机制不同<sup>[4-6]</sup>, 甚至有学者认为二者不是同一类疾病<sup>[7]</sup>。膀胱癌的生物异质性导致膀胱癌患者的药物反应性和预后差异显著<sup>[8-9]</sup>, 这为其诊治带来了巨大的困难。随着分子生物学的快速发展和生物检测技术的不断涌现, 通过基因分析技术对膀胱癌进行分子分型有望解决这一难题。本文就近年来膀胱癌分子分型的研究进展以及膀胱癌分子分型对预测药物反应性和判断预后的临床价值进行综述, 以期为后续研究提供启发, 提高膀胱癌的诊治水平。

### 1 膀胱癌发生和发展的分子机制

为了更好地理解和研究膀胱癌的分子分型, 首先要明确膀胱癌发生和发展的分子机制。随着基因组测序和转录组学分析的广泛开展, 对膀胱癌分子信号通路的研究已取得了一定成果。Smolensky 等<sup>[10]</sup>认为膀胱癌的发生和发展是一个十分复杂的多阶段过程, 涉及的分子信号通路主要包括 p53/pRb 信号通路和受体酪氨酸激酶 (receptor tyrosine kinase, RTK) 通路。p53 蛋白通过下游的 Rb 蛋白调节细胞周期, 从而抑制膀胱癌的发生和发展。有研究发现, p53/pRb 通路受损一般发生在 MIBC 中, 并且此信号通路的破坏与不良预后、疾病进展和放射治疗耐受相关<sup>[11-12]</sup>。相反, RTK 通路的激活一般发生于膀胱癌早期, 膀胱癌中变异的 RTK 主要包括表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 和成纤维生长因子受体 3

[收稿日期] 2017-09-22 [接受日期] 2017-11-06

[作者简介] 王凯剑, 硕士生. E-mail: wangkaijian1992@126.com

\*通信作者(Corresponding author). Tel: 021-31161716, E-mail: xuchuanliang@vip.126.com

(fibroblast growth factor receptor, FGFR3)等,变异的 RTK通过激活下游的 PI3K/Akt 通路诱导细胞增殖,促进膀胱癌的发生和发展<sup>[10]</sup>。导致或诱导膀胱癌发生、发展的这一分子机制为膀胱癌分子研究提供了依据,也可能是造成膀胱癌生物异质性的主要原因。

## 2 早期膀胱癌分子分型的探索

2.1 应用 *Ki-67* 和 *FGFR3* 基因对膀胱癌进行分型 肿瘤分子分型的概念是由美国国家癌症研究所(National Cancer Institute, NCI)于1999年提出的,即通过综合的分子分析技术,使肿瘤的分类由形态学转变为以分子特征为基础的新肿瘤分类系统。2009年,Lacy等<sup>[13]</sup>通过 *Ki-67* 免疫组织化学染色和 *FGFR3* 的突变检测方法,将膀胱癌分为预后不同的3个亚组,其中 *FGFR3* 突变型+*Ki-67* 低表达组预后较好, *FGFR3* 野生型+*Ki-67* 高表达组预后较差, *FGFR3* 野生型+*Ki-67* 低表达或 *FGFR3* 突变型+*Ki-67* 高表达组预后居中。这一研究虽然对膀胱癌分子特征的分析不全面,但对后续研究有一定的借鉴意义。

2.2 通过分子特征分析对原有膀胱癌病理分型进行整合 随着对肿瘤分子特征认识的不断深化,人们意识到肿瘤分子特征对于肿瘤分类及分型具有重要意义。Van Rhijn等<sup>[14]</sup>在膀胱癌世界卫生组织(WHO)1973年和2004年病理分类的基础上,通过对325例NMIBC样本的分子特征和临床信息进行综合分析,提出了基于肿瘤进展风险的膀胱癌4层分级体系:1个低进展风险组(LMP/LG/G1),2个中等进展风险组(LG/G2和HG/G2)和1个高进展风险组(HG/G3)。他们认为这一分级体系能帮助临床医师为患者选择最佳的治疗方案,对于低进展风险的膀胱癌患者选用经尿道膀胱肿瘤电切术(transurethral resection of bladder tumor, TURBT)联合化疗药物灌注治疗,对于中等进展风险的膀胱癌患者则在上述治疗基础上附加卡介苗灌注,而对于高进展风险的膀胱癌患者则应考虑根治性全膀胱切除术。

2.3 基于免疫组织化学的膀胱癌分子分型 在膀胱癌分子分型研究中,多数研究者应用新型分子技术分析肿瘤的基因表达,但遗憾的是这些研究很难在临床实际工作中应用,这与高新技术的

高成本、操作困难有关。因此, Kim等<sup>[15]</sup>选择应用免疫组织化学的方法对膀胱癌进行分子分型。他们首先应用免疫组织化学染色法检测403例TURBT肿瘤标本中11种与膀胱癌患者预后相关的标志蛋白的表达水平,再结合患者的临床信息,最终将膀胱癌分为预后不同的4种分子亚型:亚型1过表达 p53、组蛋白甲基化转移酶(enhancer of zeste homolog 2, EZH2)、转录因子 E2F1、胰岛素样生长因子 II mRNA结合蛋白3(insulin-like growth factor II mRNA binding protein 3, IMP3)和 *Ki-67*;亚型2过表达血小板反应蛋白1(thrombospondin 1, TSP1)和 p27;亚型4过表达生存素;亚型3没有代表性的过表达蛋白。在预后方面,亚型1和亚型4患者的预后最差,亚型2患者的预后最好,亚型3患者的预后居中。他们通过对蛋白水平分析构建的这一分子分型还能预测疾病特异性生存期,在膀胱癌中的预测准确度为0.737,在高级别T1期肿瘤中的预测准确度为0.658,此方法在临床工作中的可行性较高,对膀胱癌分子分型的发展具有重要意义。

## 3 基于基因分析的综合性膀胱癌分子分型

目前有4个研究中心提出了综合性的膀胱癌分子分型方案,这4种方案分别是癌症基因组图谱(the Cancer Genome Atlas, TCGA)四分法、北卡罗来纳大学(University of North Carolina, NCU)二分法、MD安德森癌症中心(University of Texas M.D. Anderson Cancer Center, MDA)三分法和隆德大学(Lund University, Lund)五分法。

3.1 TCGA四分法 TCGA研究组<sup>[16]</sup>通过高通量基因测序分析131例MIBC患者的DNA、RNA和蛋白质数据,得到综合性的膀胱癌分子特征,根据膀胱癌分子特征将其分为4型。其中I型和II型膀胱癌具有类似乳腺癌管腔样(luminal)细胞的特性;III型膀胱癌具有类似乳腺癌基底样(basal)细胞的特性,并且具有鳞状细胞和干细胞特性的基因表达;IV型膀胱癌介于II型和III型之间。在基因层面,I型膀胱癌组织 *FGFR3* 突变且 *FGFR3* 表达上调,因此,膀胱癌的分子靶向治疗可以将 *FGFR* 抑制剂作为突破点。另外,反相蛋白阵列数据显示,I型和II型膀胱癌表达高水平人类表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor

receptor 2, HER2) 和雌激素受体信号标志物, 这提示激素治疗也是很有潜力的治疗方法。

**3.2 NCU 二分法** 北卡罗来纳大学的 Damrauer 等<sup>[17]</sup>利用高级别 MIBC 的 meta 分析数据库分析膀胱癌的基因表达, 提出了高级别膀胱癌的 2 种分子亚型, 命名为管腔样 (luminal) 细胞型和基底样 (basal) 细胞型。他们的研究表明这 2 种分子亚型的膀胱癌患者有不同的临床结局, 其中基底样细胞型膀胱癌患者的预后较差。此外, 他们还开发出了一种基于 47 个基因的预测谱 (BASE47), 这一预测体系能把高级别膀胱癌精确分成管腔样细胞型和基底样细胞型, 通过测定 BASE47 预测膀胱癌患者的临床结局, 具有广阔的临床前景。

**3.3 MDA 三分法** MD 安德森癌症中心的 Choi 等<sup>[18]</sup>分析了 73 例经尿道切除的 MIBC 组织的全基因组 mRNA, 通过分层分析法提出了膀胱癌的 3 种分子亚型: 基底样 (basal) 细胞型、管腔样 (luminal) 细胞型和 p53 样型 (p53-like)。实际上, 是利用上调的基因判断肿瘤分子亚型, 例如, 基底样细胞型膀胱癌的上调基因是腺苷二磷酸核糖基化转移酶 1 [(ADP-ribosyl) transferase 1, *ART1* (*RT6*)]、角蛋白 (keratins, *KRT*) 14 和钙黏蛋白 3 (cadherin 3, *CDH3*), 管腔样细胞型膀胱癌的上调基因是氧化酶组合 1 (oxidase assembly 1, *OXA1*)、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 (erb-b2 receptor tyrosine kinase, *ERBB*) 2、*ERBB3*、X 盒结合蛋白 1 (X-box binding protein 1, *XBPI*) 和 *KRT20*。虽然第 3 种亚型肿瘤也表达管腔样细胞型的生物标志物, 但是其具有活化的野生型 *p53* 基因, 所以被命名为 p53 样型。

**3.4 Lund 五分法** 隆德大学的 Sjö Dahl 等<sup>[19]</sup>通过分析 308 例膀胱癌组织样本中与细胞周期蛋白、细胞黏附蛋白和酪氨酸激酶受体相关的 11 种特定基因的 RNA 表达情况, 最终定义了 5 种膀胱癌分子亚型, 分别是基底样细胞 A 型 (urobasal A)、基底样细胞 B 型 (urobasal B)、基因不稳定型 (genomically unstable)、鳞状细胞癌样型 (SCC-like) 和未筛选型 (infiltrated)。基底样细胞 A 型膀胱癌具有 *FGFR3*、凝缩蛋白复合亚基 1 (condensin complex subunit 1, *CND1*) 和肿瘤蛋

白 (tumor protein, *TP*) 63 基因过表达的特点, 此型膀胱癌患者的预后较好。基底样细胞 B 型膀胱癌有 50% 的病例存在肌层浸润现象, 较基底样细胞 A 型膀胱癌患者预后差。基因不稳定型膀胱癌的分子特征是 *TP53* 突变和细胞周期蛋白 E (cyclin E, *CCNE*)、*ERBB2* 基因过表达, 大部分 (>70%) 患者病例分级为高级别, 患者预后常较差。鳞状细胞癌样型膀胱癌过表达 *KRT* 基因, 如 *KRT4*、*KRT6A*、*KRT6B*、*KRT6C*、*KRT14* 和 *KRT16*, 患者预后最差。未筛选型膀胱癌中显示出很强的免疫信号, 此型患者的预后异质性较大。这 5 种膀胱癌亚型具有不同的基因表达特点和临床结局, Sjö Dahl 等<sup>[19]</sup>认为 5 种亚型是膀胱癌内在固有的亚型, 有望在未来的临床实践中发挥重要作用。

**3.5 4 种分型策略的整合** Aine 等<sup>[20]</sup>将上述 4 种分类方案在一个独立的数据库中进行了综合性的评估和验证, 发现这些分子分型方案具有内在的一致性。他们认为 4 种分子分型方案的不同亚型之间是相互对应的, 例如, TCGA 四分法中的 III 型对应 Lund 五分法中的鳞状细胞癌样型和基底样细胞 B 型 2 种类型, NCU 二分法中的管腔样细胞型对应 MDA 三分法中的管腔样细胞型和 p53 样型 2 种类型。这种一致性和重合性提示膀胱癌的确存在分子层面的差异, 确定了膀胱癌分子分型的科学性和合理性, 以及需要更加综合统一的分子分型指导临床实践。

## 4 膀胱癌分子分型的临床意义

**4.1 膀胱癌分子分型有助于预测患者对药物的反应性** 目前尚未发现膀胱癌分子分型与患者术后对化学治疗药物的反应性相关, 但是有研究发现膀胱癌的分子分型与患者术前对新辅助化学治疗 (neoadjuvant chemotherapy, NAC) 药物的反应性有关。MIBC 的传统治疗方法是根治性全膀胱切除术和盆腔淋巴结清扫术<sup>[21]</sup>。随机对照试验和 meta 分析证据显示, 在根治性全膀胱切除术前应用 NAC 能提高患者的生存期<sup>[22]</sup>。NAC 应用的主要障碍是患者对化学治疗药物的反应性存在巨大差异, 研究表明化学治疗敏感的患者应用 NAC 后 5 年生存率可接近 80%~90%, 而化学治疗耐受的患者应用 NAC 后 5 年生存率仅为 30%~40%, 相较于单独进行根治性全膀胱切除术的 50% 的 5 年生



存率,应用 NAC 反而使患者临床结局更差<sup>[22]</sup>。因此,建立预测膀胱癌患者对化学治疗药物反应性的分子分型有重要意义。McConkey 等<sup>[23]</sup>指出 MDA 三分法不同分子亚型的膀胱癌患者对化学治疗的反应性不同。基底样细胞型膀胱癌有明显的侵袭性,但此亚型膀胱癌患者对 NAC 的反应性较好,应用 NAC 能显著提高患者的 5 年生存率。相反, p53 样型膀胱癌患者有明显的化学治疗耐药性,提示对于 p53 样型膀胱癌患者应采取其他药物治疗,如免疫治疗或分子靶向治疗。

另外,膀胱癌分子分型与患者对免疫治疗的反应性也有明显相关性。程序性死亡配体 1 (programmed death-ligand 1, PD-L1) 抗体是目前最热门的免疫治疗药物,阿特殊单抗 (atezolizumab) 是美国食品药品监督管理局批准的首个 PD-L1 抗体药物。美国 TCGA 研究组<sup>[16]</sup>发现不同分子亚型的膀胱癌对阿特殊单抗的反应性存在差异,TCGA 四分法中的 II 型膀胱癌患者对阿特殊单抗的反应性最好 (有效率达 34%), I 型膀胱癌患者对阿特殊单抗的反应性最差 (有效率为 10%)。这提示不同分子亚型膀胱癌的生物免疫性存在差异,但具体差异有待进一步研究<sup>[24]</sup>。

4.2 膀胱癌分子分型有助于判断患者预后 膀胱癌的生物异质性使膀胱癌患者的临床预后存在显著差异<sup>[25]</sup>。虽然 NMIBC 复发率达 50%~80%,但 5 年生存率高达 90%<sup>[8]</sup>;相反, MIBC 患者的预后很差, T2 期肿瘤患者 5 年生存率为 68%, T3、T4 期患者则下降至 15%<sup>[9]</sup>。膀胱癌分子分型研究的一个主要目的是判断患者的预后,从而为每位患者制定最佳的治疗方法。

T1 期膀胱癌是一个临床难题,因为不同 T1 期膀胱癌患者的预后存在很大的差异,并且其进展为 MIBC 的风险较高,因此要想为 T1 期膀胱癌患者制定出最佳的治疗方法仅靠病理分期远远不够,还需要准确的分子分型判断患者预后、指导治疗。Patschan 等<sup>[26]</sup>通过分析 167 例 T1 期膀胱癌组织的免疫组织化学结果,提出 T1 期膀胱癌可以分为 3 种分子亚型:基底样细胞型、基因不稳定型和鳞状细胞癌样型,其中基底样细胞型膀胱癌表现为低进展风险,基因不稳定型和鳞状细胞癌样型肿瘤有非常高的进展风险。这一研究能为临床医师选择治疗方法提供依据,对于基底样细胞型膀胱癌患者,可

以选择相对保守的治疗方法;而对于基因不稳定型和鳞状细胞癌样型膀胱癌患者,则应采取激进的治疗方法,甚至选择根治性全膀胱切除术。

此外, Cheng 等<sup>[27]</sup>通过分析 5 个膀胱癌基因数据库,发现 E2F4 评分与膀胱癌患者的预后有明显相关性。E2F4 是一种转录因子,主要参与细胞周期的调节, E2F4 评分是指用染色体免疫共沉淀测序技术检测 E2F4 的水平,再根据实验结果得出相应评分。研究发现, E2F4 评分 > 0 分的膀胱癌患者的生存期比 E2F4 评分 < 0 分的生存期要长,并且这一预测方法在 MIBC 和 NMIBC 患者中均适用,但仍需大样本的临床试验进一步验证。

## 5 小结和展望

膀胱癌是危害人类健康的主要恶性肿瘤之一,但膀胱癌的诊断和治疗水平几乎停滞不前。随着分子生物学的快速发展和生物检测技术的不断涌现,通过分子特征对膀胱癌进行精确的分子分型以指导治疗显得十分必要和迫切。目前虽然提出了不少膀胱癌分子分型方案,但其相比乳腺癌分子分型尚处于起步阶段,还需要统一、成熟、可行性强的分子分型方案以指导膀胱癌的诊治。膀胱癌的分子分型有助于临床医师预测患者对药物的反应性和判断患者的预后,对于膀胱癌的诊治具有重大意义,也为精准治疗提供了方向,但未来需要进一步研究以提出切实可行的分子分型指导临床实践,也需要大规模多中心的临床随机对照试验对其进行验证。

## [参考文献]

- [1] JEMAL A, BRAY F, CENTER M M, FERLAY J, WARD E, FORMAN D. Global cancer statistics[J]. *CA Cancer J Clin*, 2011, 61: 69-90.
- [2] SHAH J B, McCONKEY D J, DINNEY C P. New strategies in muscle-invasive bladder cancer: on the road to personalized medicine [J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17: 2608-2612.
- [3] EPSTEIN J I, AMIN M B, REUTER V R, MOSTOFI F K. The World Health Organization/International Society of Urological Pathology consensus classification of urothelial (transitional cell) neoplasms of the urinary bladder. Bladder Consensus Conference Committee[J]. *AM J Surg Pathol*, 1998, 22: 1435-1448.
- [4] WU X R. Urothelial tumorigenesis: a tale of divergent pathways[J]. *Nat Rev Cancer*, 2005, 5: 713-725.
- [5] VAN RHIJN B W, VAN DER KWAST T H, VIS A N,

- KIRKELS W J, BOEVÉ E R, JOBSIS A C, et al. FGFR3 and P53 characterize alternative genetic pathways in the pathogenesis of urothelial cell carcinoma[J]. *Cancer Res*, 2004, 64: 1911-1914.
- [6] BAKKAR A A, WALLERAND H, RADVANYI F, LAHAYE J B, PISSARD S, LECERF L, et al. *FGFR3* and *TP53* gene mutations define two distinct pathways in urothelial cell carcinoma of the bladder[J]. *Cancer Res*, 2003, 63: 8108-8112.
- [7] GUI Y, GUO G, HUANG Y, HU X, TANG A, GAO S, et al. Frequent mutations of chromatin remodeling genes in transitional cell carcinoma of the bladder[J]. *Nat Genet*, 2011, 43: 875-878.
- [8] IEDA T, MUTO S, SHIMIZU F, TAGURI M, YANADA S, KITAMURA K, et al. Development and validation of a novel recurrence risk stratification for initial non-muscle invasive bladder cancer in Asia[J]. *EBioMedicine*, 2016, 12: 98-104.
- [9] GOEBELL P J, KNOWLES M A. Bladder cancer or bladder cancers? Genetically distinct malignant conditions of the urothelium[J]. *Urol Oncol*, 2010, 28: 409-428.
- [10] SMOLENSKY D, RATHORE K, CEKANOVA M. Molecular targets in urothelial cancer: detection, treatment, and animal models of bladder cancer[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2016, 10: 3305-3322.
- [11] ZHU H B, YANG K, XIE Y Q, LIN Y W, MAO Q Q, XIE L P. Silencing of mutant *p53* by siRNA induces cell cycle arrest and apoptosis in human bladder cancer cells[J/OL]. *World J Surg Oncol*, 2013, 11: 22. doi: 10.1186/1477-7819-11-22.
- [12] ESRIG D, ELMAJIAN D, GROSHEN S, FREEMAN J A, STEIN J P, CHEN S C, et al. Accumulation of nuclear *p53* and tumor progression in bladder cancer[J]. *New Engl J Med*, 1994, 331: 1259-1264.
- [13] LACY S, LOPEZBELTRAN A, MacLENNAN G T, FOSTER S R, MONTIRONI R, CHENG L. Molecular pathogenesis of urothelial carcinoma: the clinical utility of emerging new biomarkers and future molecular classification of bladder cancer[J]. *Anal Quant Cytol Histo*, 2009, 31: 5-16.
- [14] VAN RHIJN B W, MUSQUERA M, LIU L, VIS A N, ZUIVERLOON T C, VAN LEENDERS G J, et al. Molecular and clinical support for a four-tiered grading system for bladder cancer based on the WHO 1973 and 2004 classifications[J]. *Modern Pathol*, 2014, 28: 695-705.
- [15] KIM K, SUNG C O, PARK B H, KU J Y, GO H, RO J Y, et al. Immunoprofile-based subgrouping of urothelial bladder carcinomas for survival prediction[J]. *Hum Pathol*, 2015, 46: 1464-1470.
- [16] The Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of urothelial bladder carcinoma[J]. *Nature*, 2014, 507: 315-322.
- [17] DAMRAUER J S, HOADLEY K A, CHISM D D, FAN C, TIGANELLI C J, WOBKER S E, et al. Intrinsic subtypes of high-grade bladder cancer reflect the hallmarks of breast cancer biology[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111: 3110-3115.
- [18] CHOI W, PORTEN S, KIM S, WILLIS D, PLIMACKE E R, CENSITS J H, 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: 152-165.
- [19] SJÖDAHL G, LAUSS M, LÖVGREN K, CHEBI G, GUDJONSSON S, VEERLA S, et al. A molecular taxonomy for urothelial carcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18: 3377-3386.
- [20] AINE M, ERIKSSON P, LIEBERG F, SJÖDAHL G, HÖGLUND M. Biological determinants of bladder cancer gene expression subtypes[J/OL]. *Sci Rep-UK*, 2015, 5: 10957. doi: 10.1038/srep10957.
- [21] STEIN J P, LIESKOVSKY G, COTE R, GROSHEN S, FENG A C, BOYD S, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients[J]. *J Clin Oncol*, 2001, 19: 666-675.
- [22] Advanced Bladder Cancer Overview Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer[J/CD]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005(2): CD005246. doi: 10.1002/14651858.CD005246.
- [23] McCONKEY D J, CHOI W, DINNEY C P. Genetic subtypes of invasive bladder cancer[J]. *Curr Opin Urol*, 2015, 25: 449-458.
- [24] KOJIMA T, KAWAI K, MIYAZAKI J, NISHIYAMA H. Biomarkers for precision medicine in bladder cancer[J]. *Int J Clin Oncol*, 2017, 22: 207-213.
- [25] COSTA C, PEREIRA S, LIMA L, PEIXOTO A, FERNANDES E, NEVES D, et al. Abnormal Protein Glycosylation and Activated PI3K/Akt/mTOR pathway: role in bladder cancer prognosis and targeted therapeutics[J/OL]. *PLoS One*, 2015, 10: e0141253. doi: 10.1371/journal.pone.0141253.
- [26] PATSCHAN O, SJÖDAHL G, CHEBIL G, LÖVGREN K, LAUSS M, GUDJONSSON S, et al. A molecular pathologic framework for risk stratification of stage T1 urothelial carcinoma[J]. *Eur Urol*, 2015, 68: 824-832.
- [27] CHENG C, VARN F S, MARSIT C J. E2F4 program is predictive of progression and intravesical immunotherapy efficacy in bladder cancer[J]. *Mol Cancer Res*, 2015, 13: 1316-1324.